

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

**Überlebenszeiten von Patienten mit Lungenkarzinom in der  
Medizinischen Klinik III der Universität  
München-Großhadern**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anna Gebert

aus

Weiden i. d. Opf.

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Joachim Stemmler

Mitberichterstatter: PD Dr. Markus Pfirrmann

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. S. Geiger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.02.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie des Lungenkarzinoms .....	1
1.2	Ätiologie .....	2
1.3	Klinisches Bild .....	3
1.3.1	Histologie .....	6
1.3.2	Diagnostik .....	8
1.3.3	Staging .....	8
1.4	Therapie des Lungenkarzinoms .....	15
1.4.1	Therapie des SCLC .....	15
1.4.2	Therapie des NSCLC .....	20
1.5	Prognosefaktoren des Lungenkarzinoms .....	32
1.6	Fragestellung der vorliegenden Studie .....	37
<b>2</b>	<b>Materialien und Methoden</b> .....	<b>38</b>
2.1	Patientengut und Selektion .....	38
2.2	Erfassungsparameter .....	39
2.3	Informationsgewinn .....	40
2.4	Statistische Verfahren & Datenschutz .....	40
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>41</b>
3.1	Gesamtes Studienkollektiv (n=329) .....	41
3.1.1	Charakteristika Studienkollektiv .....	41
3.1.2	Überlebensdaten des gesamten Studienkollektivs .....	54
3.2	Kleinzelliges Karzinom (SCLC) (n=89) .....	76
3.2.1	Charakteristika .....	76
3.2.2	Therapie .....	77
3.2.3	Überleben beim kleinzelligen Karzinom (SCLC) .....	81
3.3	Nicht-kleinzelliges Karzinom (n=240) .....	91
3.3.1	Charakteristika .....	91
3.3.2	Therapie .....	92
3.3.3	Überleben beim nicht-kleinzelligen Karzinom (NSCLC) .....	99
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>132</b>

4.1	Überblick .....	132
4.2	Überleben des Studienkollektivs .....	135
4.2.1	Prognosefaktoren des SCLC .....	137
4.2.2	Prognosefaktoren des NSCLC .....	143
4.3	Limitationen der Studie .....	159
4.4	Ausblick.....	165
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>167</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>169</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>188</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>191</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>192</b>
9.1	Ätiologie und Erstsymptomatik des Gesamtkollektivs .....	192
9.2	Komorbidität, Karnofsky-Index und BMI des Gesamtkollektivs .....	193
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>194</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>195</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Lungenkarzinoms

Tumoren der Lunge gehören zu den am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen weltweit. So entfielen 13% aller bösartigen Erkrankungen im Jahr 2012 auf Lungentumoren. Auch in Deutschland ist die Inzidenzrate für Lungenkrebs hoch. Für das Jahr 2016 wird die Neuerkrankungsrate auf 55.300 Personen geschätzt. Deutschlandweit sind Lungentumoren unter den Männern nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste Tumorentität, bei Frauen rangieren sie hinter dem Mammakarzinom und den Kolorektaltumoren auf Rang drei. Während die Neuerkrankungsrate bei Männern seit Ende der 1980er Jahre langsam zurückgeht, steigt sie aufgrund veränderter Rauchgewohnheiten bei Frauen kontinuierlich an. Lungenkrebs tritt überwiegend im mittleren Lebensalter auf. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen aktuell bei 68 Jahren, für Männer bei 70 Jahren.<sup>1</sup>

Trotz neuerer Therapiemöglichkeiten bleibt die Prognose für Lungenkrebs ungünstig. So lagen die relativen 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) im Jahr 2016 in Deutschland für Männer bei ca. 16% und für Frauen bei 21%.<sup>1</sup> Im Jahr 2015 verstarben in Deutschland laut Statistischem Bundesamt 45.224 Patienten an Lungenkrebs, darunter 29.350 Männer und 15.870 Frauen. Lungenkrebs stellt damit bei Männern die häufigste, bei Frauen hinter Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar.<sup>2</sup>

## 1.2 Ätiologie

Zu den nachgewiesenen Risikofaktoren des Lungenkrebses zählen in absteigender Bedeutung Tabakrauch, Exposition gegenüber Kanzerogenen am Arbeitsplatz, Radonstrahlung in Wohnungen, sowie Luftverunreinigungen.<sup>3</sup>

Tabakrauch gilt als wichtigster Faktor für die Entstehung von Lungenkrebs. Man schätzt, dass aktives Zigarettenrauchen für 85% der Lungentumoren verantwortlich ist.<sup>3</sup> Doll und Hill zeigten schon in den 1950er Jahren einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und der Entstehung von Lungenkrebs.<sup>4</sup> Nachweislich wirken über 60 Stoffe des Zigarettenrauchs kanzerogen.<sup>5</sup> Beispielsweise wurde im Jahr 1996 belegt, dass die Metaboliten der Benzopyrene, Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs, zu Schäden in bestimmten Loci des p53-Tumorsuppressorgens führen.<sup>6</sup> Diese Veränderungen im p53-Gen sind in circa 60% der Lungenkarzinome vorhanden.<sup>6</sup>

Das relative Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, erhöht sich bei Rauchern um das 10- bis 30-fache.<sup>7</sup> Darüber hinaus haben die Dauer und die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten Einfluss auf das Lungenkrebsrisiko. So entwickeln Personen, die seit ihrer Jugend rauchen, häufiger und früher ein Lungenkarzinom.<sup>7,8</sup> Auch Passivrauchen erhöht das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken, wenngleich wesentlich geringer als bei aktiven Rauchern.<sup>9</sup>

Einen weiteren Risikofaktor stellt der Umgang mit kanzerogenen Stoffen am Arbeitsplatz dar. Hierzu zählen u. a. Asbest, Arsen, Chrom-6-Verbindungen, Nickelmetall, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Quarzstaub. Bei einer gleichzeitigen Exposition gegenüber mehreren Noxen besteht die Gefahr eines additiven kanzerogenen Effekts. Die Entstehung von Lungenkrebs infolge einer beruflichen Exposition gegenüber diesen Stoffen wird daher als Berufskrankheit anerkannt.<sup>3</sup>

Darüber hinaus gelten die natürliche Radonstrahlung und Luftverunreinigungen (Feinstaub) als ätiologische Faktoren. Ebenso spielen genetische Faktoren eine Rolle in der Entstehung des Lungenkrebses. So erkranken Personen mit einem erstgradigen Verwandten mit Lungenkrebs ebenfalls häufiger an Lungentumoren. Des Weiteren scheinen benigne Lungenerkrankungen (Lungenfibrose, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) oder alpha-1-Antitrypsin-Mangel), sowie chronisch systemische Entzündungsreaktionen (erhöhte Spiegel des C-reaktiven Proteins, zum Teil ohne Korrelation zu spezifischen Erkrankungen) das Risiko für Malignome der Lunge zu erhöhen.<sup>7,10</sup>

### **1.3 Klinisches Bild**

Die Erstdiagnose des Lungenkarzinoms wird meist infolge von Beschwerden gestellt, die durch den Primärtumor oder bereits bestehende Fernmetastasen verursacht werden. Zu den häufigsten Symptomen zählen hierbei: Husten (50-75%), Hämoptysen (25-50%), Dyspnoe (ca. 25%) und Brustschmerzen (ca. 20%).<sup>11</sup>

Paraneoplastische Syndrome werden in circa 10% der Patienten nachgewiesen. Beispiele hierfür sind das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), das Cushing-Syndrom sowie das Lambert-Eaton-Syndrom.<sup>12</sup> Darüber hinaus treten unspezifische systemische Symptome wie Gewichtsverlust oder Fatigue auf. Ein symptomloses, als Zufallsbefund diagnostiziertes Lungenkarzinom findet sich bei weniger als 10% der Patienten.<sup>13</sup>

<b>Ursache</b>	<b>Symptome</b>
Lokal tumorbedingt	Husten Dyspnoe Thoraxschmerzen Blutig tingiertes Sputum/Hämoptysen Obere Einflusstauung (V. cava superior) Dysphagie Stridor Heiserkeit (N. recurrens) Armschwäche (Plexus brachialis) Horner Syndrom (Ganglion stellatum)
Metastasenbedingt	Knochenschmerzen Schwindel, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle Lymphknotenschwellung Ikterus
Allgemein	Gewichtsverlust Fieber Nachtschweiß Schwäche Paraneoplastische Syndrome

Abb. 1.1 Initiale Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom  
(modifiziert nach DGHO-Leitlinie)<sup>14</sup>

Der Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit onkologischer Patienten werden zur Einschätzung der Therapiefähigkeit mit unterschiedlichen Methoden quantifiziert. Die zwei am häufigsten verwendeten Skalen sind der Karnofsky-Index und der Performance Status nach der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).<sup>15</sup>

Der Karnofsky-Index wurde erstmals 1949 beschrieben. Hierbei wird die Fähigkeit zur körperlichen Aktivität des Patienten auf einer Skala von 0-100% eingeordnet (siehe Abb. 1.2). 1960 entwickelte die ECOG eine Vier-Punkte-Skala. Null Punkte geben hier die uneingeschränkte körperliche Aktivität an, vier Punkte stehen für Bettlägerigkeit. Beide Skalen zeigen eine prognostische Relevanz für Tumorpatienten, sind jedoch nur bedingt ineinander umwandelbar.<sup>16</sup>

<b>ECOG/WHO-Performance-Status</b>	<b>Grad</b>	<b>Karnofsky</b>	<b>Index</b>
normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100%
mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90%
		normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	80%
arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	2	unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig	70%
		gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	60%
weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig	3	ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50%
		überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30%
		schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20%
		morbibund	10%

Abb. 1.2 ECOG Performance Status und Karnofsky-Index<sup>12</sup>

### 1.3.1 Histologie

Die wichtigste Methode zur histologischen Diagnosesicherung des Lungenkarzinoms ist die Bronchoskopie. Bei peripheren Lungenkarzinomen wird zum Teil aufgrund des erschwerten Zugangsweges mit erhöhter Komplikationsrate eine transthorakale Nadelaspiration durchgeführt. Wenn beide Verfahren aufgrund von Komorbiditäten nicht möglich sind, wird eine Sputum Zytologie empfohlen, die jedoch nur in 20% bis 25% der Fälle einen aussagekräftigen Befund ergibt.<sup>12</sup>

Die Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) von 2015 bildet die aktuelle Grundlage für die Nomenklatur des Lungenkarzinoms. Sie teilt Lungenkarzinome in zwei Hauptgruppen, das nicht-kleinzellige (NSCLC) und das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC), ein.<sup>17</sup> Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ist mit ungefähr 70% deutlich häufiger als das kleinzellige Karzinom mit 15%.<sup>17</sup>

#### Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Das NSCLC wird histologisch weiter differenziert in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige Karzinome. Adenosquamöse Mischformen, die sowohl glanduläre als auch plattenepitheliale Anteile enthalten, machen 0,4 bis 4% des NSCLC aus.<sup>17</sup> Die großzelligen Karzinome nehmen histologisch eine Sonderstellung ein. Sie beruhen aufgrund ihrer histologischen Heterogenität mit geringem Differenzierungsgrad auf einer Ausschlussdiagnose.<sup>3,17</sup> Der Differenzierungsgrad bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen variiert und ist prognostisch bedeutsam.<sup>3</sup>

In den Jahren vor 1960 war das Plattenepithelkarzinom der am häufigsten diagnostizierte Lungentumor. Durch die Einführung von Zigaretten mit Filtern und geringerem Teergehalt begann eine Verschiebung der histologischen Subtypen vom Plattenepithelkarzinom hin zum Adenokarzinom.<sup>18</sup> Aktuell bildet das Adenokarzinom mit circa 50% den häufigsten NSCLC-Subtyp.<sup>17</sup> Es tritt gehäuft bei Nichtrauchern und Frauen auf. Das Plattenepithelkarzinom ist hingegen in 90% der Fälle mit Zigarettenrauch assoziiert.<sup>3</sup>

### Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

Das SCLC entwickelt sich aus neuroendokrinen *amine precursor uptake and decarboxylation* (APUD) Zellen und zeigt daher in ungefähr 90% der Fälle eine neuroendokrine Differenzierung. Es ist vermehrt mit paraneoplastischen Syndromen wie dem ektope Cushing-Syndrom oder einer Hyperkalzämie assoziiert (vgl. Abb. 1.3).<sup>3</sup>

Da das SCLC eine hohe Zellteilungsrate aufweist und bei Erstdiagnose häufig bereits Fernmetastasen vorliegen, ist die Prognose der Erkrankung schlecht. Das Auftreten des SCLC zeigt einen deutlichen ätiologischen Zusammenhang mit Zigarettenrauchen, so dass die Inzidenzrate durch den rückläufigen Nikotinabusus inzwischen absinkt.<sup>19</sup>

Syndrom	SCLC (% der Patienten)	NSCLC (% der Patienten)
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	10	<0,1
Ektopes Cushing-Syndrom	2-4	<0,1
Lambert-Eaton-Syndrom	1	<0,1
Andere Neuropathien	bis 5	<0,1
Trommelschlegelfinger	<1	5
Osteoarthropathie	<1	5
Hyperkalzämie	<1	bis 10

Abb. 1.3 Paraneoplastische Syndrome bei Patienten mit Lungenkarzinom (modifiziert nach DGHO-Leitlinie)<sup>20,21</sup>

Bereits bei Erstdiagnose bestehen bei 67% der Patienten mit SCLC und 42% mit NSCLC Metastasen.<sup>3</sup> Beim SCLC sind die häufigsten Lokalisationen von Metastasen das zentrale Nervensystem (ZNS), die Leber und die Nebennieren, beim NSCLC finden sich meist ossäre und pulmonale Metastasen.<sup>22</sup> Bei Metastasierung nach oder unter Tumorthherapie dominieren bei beiden Tumorentitäten ZNS-Metastasen.<sup>3</sup>

### 1.3.2 Diagnostik

Häufig angewendete erste diagnostische Methoden zur Bestätigung des klinischen Verdachts und Nachweis eines Lungentumors sind in Abb. 1.4 dargestellt.

Röntgen Thorax in 2 Ebenen	Verdacht auf Lungentumor
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Harnsäure, Nierenparameter, Leberparameter LDH, Gerinnung, Tumormarker
CT Thorax/Oberbauch mit KM	Methode der ersten Wahl
MRT Thorax/Oberbauch mit KM	Alternative zum CT
Bronchoskopie mit Biopsie	Bei bildgebendem Verdacht, Alternative: transthorakale Biopsie, Mediastinoskopie, Thorakoskopie
Transthorakale Biopsie	Bei negativer Bronchoskopie oder peripherem Rundherd

Abb. 1.4 Diagnostik bei Lungentumorverdacht (modifiziert nach der interdisziplinären S3-Leitlinie 2011 und der Leitlinie der DGHO 2017)<sup>14,20</sup>

### 1.3.3 Staging

Die Computertomographie (CT) des Thorax und des Oberbauchs mit Kontrastmittel (inkl. Leber und Nebennieren) gilt als Methode der Wahl zur Feststellung der initialen Tumorausbreitung (Staging). Für bestimmte Fragestellungen, wie Plexus- oder Mediastinalinfiltration, ist eine Magnetresonanztomographie (MRT) indiziert.<sup>12</sup> Die Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)/CT wird hingegen nur bei kurativer Behandlungsabsicht in lokal begrenzten Stadien des NSCLC und SCLC empfohlen (vgl. Abb. 1.5).<sup>12</sup>

Je nach klinischer Symptomatik können zur Diagnosesicherung zusätzliche Interventionen, wie eine Pleurapunktion oder eine Knochenbiopsie notwendig sein. Darüber hinaus ist beim SCLC eine Schädel-MRT mit Kontrastmittel obligat, während diese beim NSCLC nur bei entsprechender Symptomatik indiziert ist.<sup>3</sup>

Die histologische Untersuchung der Lymphknoten sollte bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasierung und kurativer Behandlungsintention zur Anwendung

kommen. Endosonographische Verfahren (EUS/EBUS) sind hierbei Mittel der ersten Wahl. Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit chirurgischer Verfahren, wie die Mediastinoskopie oder die videoassistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS).<sup>12</sup>

<b>Untersuchung</b>	<b>SCLC</b>	<b>NSCLC</b>
CT Thorax/Oberbauch mit KM	Methode der ersten Wahl Alternative: Sonographie, PET/CT bei kurativen Ansatz	
PET-CT	Bei kurativem Therapieansatz bei Erstdiagnose	
MRT Schädel	Methode der ersten Wahl zur Diagnostik cerebraler Metastasen, Alternativ: CT Schädel.	
Knochenszintigraphie	Alternative: PET-CT	
Pleurapunktion bei Erguss	Bei fehlenden Organmetastasen	
EUS/EBUS mit Biopsie	Bei potenziell resezierbarem Tumor ohne Hinweis auf N2/N3 zum Nachweis eines mediastinalen Lymphknotenbefalls	Bei V. a. mediastinalem Lymphknotenbefall
Mediastinoskopie	Bei potenziell resezierbarem Tumor bei neg. EUS/EBUS	Alternative zu EUS/EBUS
Thorakoskopie	Nachweis von Pleuritis carcinomatosa bei fehlenden Organmetastasen	

Abb. 1.5 Diagnostik zur Beurteilung der Tumorausbreitung bei Lungenkarzinom (modifiziert nach der interdisziplinären S3-Leitlinie 2011 und der Leitlinie der DGHO 2017)<sup>14,20</sup>

### 1.3.3.1 Tumormarker

Tumormarker sind spezifische Proteine oder Proteinfragmente, die aufgrund einer Tumorerkrankung in Blut oder Gewebe der Patienten in erhöhten Konzentrationen nachweisbar sein können. Sie werden von Tumorzellen selbst oder indirekt von gesunden Körperzellen synthetisiert, die entsprechende Anreize von Tumorzellen erhalten haben. Aufgrund ihrer unzureichenden Spezifität haben die Tumormarker ihre entscheidende klinische Bedeutung nicht im Screening, sondern in der Verlaufskontrolle unter Therapie. Zu den wichtigen Tumormarkern des SCLC zählen die Pro Gastrin Releasing Peptide (ProGRP) und die Neuronenspezifische Enolase (NSE), beim NSCLC sind es das Cytokeratinfragment 21-1 (CYFRA 21-1) und das karzinoembryonale Antigen (CEA).<sup>3</sup>

Bei der NSE handelt es sich um ein Enzym des Glukosestoffwechsels. Die NSE hat beim SCLC eine hohe Sensitivität bis zu 80% je nach Tumorausdehnung.<sup>23</sup> Eine prognostische Aussagekraft der NSE ist hier belegt. In 7% bis 25% der Fälle lassen sich auch im NSCLC erhöhte NSE-Konzentrationen nachweisen (v. a. beim großzelligen Karzinom), mit nur zum Teil prognostischer Relevanz.<sup>3,24</sup>

ProGRP stellen Vorstufen der gastrointestinalen Hormone *Gastrin Releasing Peptide* (GRP) dar. Im SCLC sind für die ProGRP hohe Sensitivitätsraten von 60% bis 90% beschrieben, diese liegen höher als für die NSE. Erhöhte Werte finden sich jedoch auch bei etwa 16% des NSCLC und bei benignen Lungenerkrankungen.<sup>23</sup> Die prognostische Aussagekraft der ProGRP wird in Studien kontrovers diskutiert.<sup>25-28</sup>

Cyfra 21-1 wird aus Tumorzellen epithelialen Ursprungs gebildet und ist für das NSCLC hochsensitiv. Innerhalb der histologischen Subtypen des NSCLC erzielt Cyfra 21-1 beim Plattenepithelkarzinom mit circa 60% die höchste Sensitivitätsrate.<sup>3</sup> Aufgrund seiner guten Korrelation mit Therapieansprechen und der Rezidivfrüherkennung gilt Cyfra 21-1 beim NSCLC als unabhängiger prognostischer Parameter.<sup>29-31</sup>

Das CEA ist ein Glykoprotein, welches für die Zelladhäsion eine Rolle spielt. Es weist eine geringe Sensitivität von circa 30% auf, die höchste Sensitivität wird in der Subgruppe der Adenokarzinome erreicht.<sup>32</sup> CEA eignet sich aufgrund seiner geringen Spezifität nicht zur Früherkennung. CEA ist nicht organspezifisch und kann, ebenfalls tumorunabhängig, bei benignen Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Divertikulitis) oder Nikotinabusus erhöht sein.<sup>3</sup> In einigen Studien, meist in Kombination mit anderen Tumormarkern, ergibt sich für das CEA eine prognostische Relevanz.<sup>33</sup>

### 1.3.3.2 Stadieneinteilung<sup>34,35</sup>

Um die Tumorausbreitung zu quantifizieren, wird die TNM-Klassifikation der WHO verwendet. Das TNM-System teilt die Lungenkarzinome anhand von Primärtumorausbreitung (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasierung (M) ein. Die Kombination aus T, N und M legt das Tumorstadium I bis IV nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC) fest. Ab dem 01.01.2017 löste die 8. Auflage der TNM-Klassifikation und der UICC-Stadien die 7. Auflage ab, die von 2010 bis 2016 gültig war. Die 8. Version basiert auf der Auswertung von mehr als 95.000 Patienten der *IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)*, die in 16 Ländern von 1999 bis 2010 behandelt wurden. Die wichtigsten Veränderungen in der aktuellen TNM-Klassifikation im Vergleich zur 7. Auflage sind (vgl. Abb. 1.6):

- T1: Gruppeneinteilung der T1-Tumoren in T1a (< 1cm), T1b (> 1 bis 2 cm) und T1c (> 2 bis 3 cm)
- T2: Lokale Tumorausbreitung bis 5 cm (vormals 7 cm), Beteiligung des Hauptbronchus unabhängig von der Entfernung zur Carina (vormals T3 bei < 2 cm distal der Carina), Tumor-assoziierte Atelektase oder Pneumonie (vormals T3)
- T3: Lokale Tumorausbreitung größer als 5 cm (vormals T2)
- T4: Infiltration des Diaphragmas (vormals T3)
- M1: Gruppeneinteilung der M1-Tumoren in M1a (begrenzt auf den Thorax), M1b (einzelne extrathorakale Metastase) und M1c (multiple extrathorakale Metastasen)

T (Tumor)	T1	größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T2	größter Durchmesser >3 und ≤5 cm o. (oder) Infiltration des Hauptbronchus ohne direkte Invasion der Karina o. Infiltration der viszeralen Pleura o. tumorbedingte partielle Atelektase/ obstruktive Pneumonie
	T3	größter Durchmesser >5 aber ≤7 cm o. Infiltration von Thoraxwand, N. phrenicus, parietales Perikard o. zusätzl. Tumorknoten im selben Lungenlappen wie Primärtumor
	T4	größter Durchmesser >7cm o. mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina o. zusätzl. Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	keine Lymphknotenmetastasen (Lk)
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen u./o. ipsilateralen hilären Lk u./o. intrapulmonalen Lk o. direkte Invasion dieser Lk
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen u./o. subkarinalen Lk
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- o. kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lk
M (Metastase)	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Abb. 1.6 8. Auflage der TNM-Stadien nach IALSC *Lung Cancer Staging Project*<sup>34</sup>

Abb. 1.7 zeigt die Zusammenfassung der TNM-Klassifikation in die jeweiligen UICC-Stadien der 8. Auflage. Die ehemaligen geltenden UICC-Stadien sind in Klammern beigelegt. Einige Tumoren fallen nach der aktuellen Auflage unter eine andere T-Klassifikation, so dass sich ein verändertes UICC-Stadium ergibt. Beispiele hierfür ist die Infiltration des Diaphragmas vormals T3 aktuell T4, woraus sich mindestens ein UICC-Stadium IIIA ergibt. Des Weiteren werden einige TNM-Einteilungen höheren UICC-Stadien zugerechnet. T3 Tumoren fallen jetzt auch ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) mindestens ins Stadium IIB, vormals IIA.

**Descriptors and T and M categories of the eighth edition with seventh edition for comparison\***

Descriptor in 7th edition	Descriptor in 8th edition	N categories: 8th edition (7th edition)			
		Overall stage			
		N0	N1	N2	N3
T1 ≤1 cm	T1a	IA1 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 >1 to 2 cm	T1b	IA2 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 >2 to 3 cm	T1c	IA3 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 >3 to 4 cm	T2a	IB	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 >4 to 5 cm	T2b	IIA (IB)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 >5 to 7 cm	T3	IIB (IIA)	IIIA (IIB)	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 structures	T3	IIB	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 >7 cm	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 diaphragm	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 endobronchial: location/atelectasis 3 to 4 cm	T2a	IB (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T3 endobronchial: location/atelectasis 4 to 5 cm	T2b	IIA (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC (IIIB)
M1a	M1a	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1b single lesion	M1b	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1c multiple lesions	M1c	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)

Abb. 1.7 UICC-Klassifikation der 8. Auflage<sup>34</sup>

Im Gegensatz zum NSCLC wird das SCLC häufig nach den Stadien der *Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG)* eingeteilt (vgl. Abb. 1.8). Sie orientiert sich an der potentiellen Durchführbarkeit einer kurativen Bestrahlung des Primärtumors. Die Klassifikation unterscheidet eine *limited* (LD) und eine *extensive disease* (ED). Dabei beschreibt LD eine auf den ipsilateralen Hemithorax beschränkte Tumorausbreitung (entspricht ungefähr den Stadien I-IIIB nach UICC) und ED eine Metastasierung außerhalb des betroffenen Hemithorax.<sup>19</sup>

LD <i>limited disease</i>	T3-4 u/o N2-3	Auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraclaviculare Lymphknotenmetastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss unabhängig vom zytologischen Ergebnis
VLD <i>very limited disease</i>	T1-2 N0-1	LD ohne Nachweis von mediastinalen Lymphknoten
ED <i>extensive disease</i>	M1	Jede Ausbreitung über <i>limited disease</i> hinaus

Abb. 1.8 Klassifikation des SCLC nach VALSG<sup>20</sup>

## 1.4 Therapie des Lungenkarzinoms

### 1.4.1 Therapie des SCLC

#### 1.4.1.1 Überblick

Die Einteilung des SCLC in LD und ED nach VALSG (vgl. Kapitel 1.3.3.2) ist für die Therapiestrategie von entscheidender Bedeutung. Während im Stadium LD durch eine kombinierte Radiochemotherapie oder Operation ein potentiell kuratives Therapieziel verfolgt wird, wird im Stadium ED die primäre Chemotherapie zur Palliation und Lebenszeitverlängerung eingesetzt.<sup>3</sup>

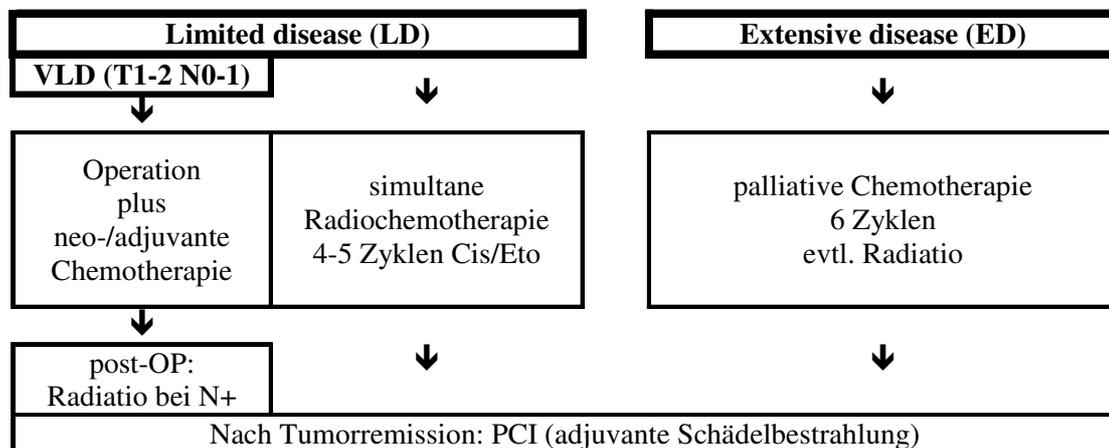


Abb. 1.9 Stadienabhängige Therapie des SCLC (N+: positiver Lymphknotenbefall)

Als Standardverfahren im Stadium LD wird eine simultane Radiochemotherapie, bevorzugt mit Cisplatin/Etoposid, empfohlen. Eine Ausnahme bildet das Stadium T1-2 N0-1 ohne mediastinalen Lymphknotenbefall (entspricht Stadium VLD, s. Kapitel 1.3.3.2). Im Stadium VLD befinden sich bei Erstdiagnose nur 5% der Patienten mit SCLC.<sup>20</sup> Hier ist die primäre Tumorresektion mit (neo)adjuvanter Chemotherapie eine therapeutische Option. Die Chemotherapie besteht meist aus vier Zyklen einer Cisplatin/Etoposid-Kombination. Nach der Resektion des SCLC mit einem Lymphknotenstatus N1-2 oder bei unvollständiger Resektion (R1/2) wird zusätzlich eine postoperative Mediastinalbestrahlung durchgeführt (vgl. Abb. 1.9).<sup>12</sup> Das Standardverfahren im Stadium ED bildet die primäre systemische

Chemotherapie, die aus sechs Zyklen einer Kombinationschemotherapie besteht. Platinderivate kombiniert mit Etoposid oder Drittgenerationszytostatika (Taxane, Gemcitabin, etc.) werden favorisiert, alternativ können auch platinfreie, anthrazyklinhaltige Protokolle verwendet werden. Bei Therapieansprechen im Stadium ED empfiehlt sich eine konsolidierende Bestrahlung des Primärtumors. Patienten in den Stadien LD und ED sollten zudem nach Tumorremission eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) erhalten.<sup>36</sup>

#### **1.4.1.2 Therapie des SCLC mit Zytostatika**

Patienten mit SCLC zeigen gute Ansprechraten auf eine Therapie mit Zytostatika. So war in der Studie von Pelayo et al. das Überleben mit einer Chemotherapie im Vergleich zu einer rein symptomatischen Therapie signifikant verlängert.<sup>37</sup> Kombinationsschemata mit zwei bis drei Zytostatika, die über vier bis sechs Zyklen verabreicht werden, stellen die Standardtherapie dar. Intensivere Therapieverfahren, wie erhöhte Zyklenzahl, Dosissteigerung oder die Verabreichung von mehr als drei Zytostatika, ergaben keine überzeugenden prognostischen Vorteile, da sie meist mit einer erhöhten Toxizität einhergingen. Eine Monotherapie ist aufgrund der schlechten Ansprechraten beim SCLC in der Erstlinientherapie obsolet.<sup>36</sup>

Für folgende Substanzen werden Remissionsraten von mindestens 20 Prozent in der Monotherapie angegeben: Adriamycin, Carbo- und Cisplatin, Lomustin, Cyclophosphamid, Epirubicin, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Procarbazin, Teniposid, Vincristin und Vindesin. In neueren Studien konnte für Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel und Topotecan ähnliche Ansprechraten nachgewiesen werden. In der klinischen Praxis werden aufgrund der Effektivität als Monotherapeutika platin- und anthrazyklinhaltige Protokolle sowie deren Modifikationen beim SCLC eingesetzt.<sup>3</sup> Platinkombinationen zeigen in Studien eine ähnliche Effektivität mit geringerer Toxizität im Vergleich zu anthrazyklinhaltigen Protokolle, so dass diese unabhängig vom Stadium als Therapiestandard gelten.<sup>12</sup>

Die Gleichwertigkeit von Carboplatin und Cisplatin wird indes kontrovers diskutiert. Pujol et al. wiesen für mit Cisplatin im Vergleich zu mit Carboplatin behandelte Patienten höhere Ansprechraten und ein verlängertes Gesamtüberleben nach.<sup>38</sup> Eine 2012 veröffentlichte Metaanalyse wiederum ergab, unabhängig vom Stadium, keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen Patienten, die mit einem der zwei Platinderivate behandelt worden waren.<sup>39</sup> Als derzeitige Therapieempfehlung gilt der Einsatz von Cisplatin im Stadium LD, während bei ED beide Zytostatika als gleichwertig angesehen werden.<sup>12,36</sup>

Die Platinderivate werden zumeist mit Etoposid kombiniert. Dieses Protokoll bildet in internationalen Studien den häufigsten Referenzarm.<sup>40</sup> Einige Metaanalysen belegten für Patienten mit cisplatin- und/oder etoposidhaltigen Protokollen signifikante Überlebensvorteile gegenüber mit cisplatin- und/oder etoposidfreien Regimen behandelten Patienten.<sup>12</sup> Vor allem beim Stadium LD wird das Schema Cisplatin/Etoposid favorisiert, da es im Vergleich zu älteren Therapieprotokollen, besonders bei simultaner Radiatio, eine geringere Toxizität aufweist.<sup>40</sup>

Als Alternative zu Etoposid besteht die Möglichkeit der Kombination der Platinderivate mit Drittgenerationszytostatika (Paclitaxel, Irinotecan, Topotecan und Gemcitabin) sowie mit Epirubicin. Deren Kombinationen mit einem Platinderivat wiesen eine vergleichbare Effektivität wie die mit Etoposid auf. So ergab sich zwischen den mit platinhaltigen Derivaten in Kombination mit Etoposid im Vergleich zu Platin-Kombinationen mit Topotecan, Irinotecan, Paclitaxel oder Epirubicin behandelten Patienten keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben, in der Ansprechrate oder im medianen Überleben.<sup>40,41</sup> Eine Ausnahme bildet die Studie von Noda et al. Hier war die Kombination Cisplatin/Irinotecan dem Standardarm aus Cisplatin/Etoposid überlegen.<sup>41,42</sup> In Folgestudien ließ sich der signifikante Unterschied in Ansprechrate und medianen Überleben für Patienten, die mit Cisplatin/Irinotecan behandelt worden waren, aber nicht bestätigen.<sup>43</sup> Da Drittgenerationszytostatika vergleichbare Ergebnisse wie Cisplatin/Etoposid lieferten, wurden diese in Studien mit der Standardtherapie Cisplatin/Etoposid kombiniert. Hier ergab sich zugunsten der dreifachen Chemotherapie kein eindeutiger Vorteil. In der Studie von Niell et al. führte die

zusätzliche Gabe von Paclitaxel zu Cisplatin/Etoposid zu einer erhöhten Toxizität ohne Verbesserung des medianen Überlebens.<sup>44</sup> Wie schon erwähnt werden auch platinfreie anthrazyklinhaltige Protokolle eingesetzt, die vor allem im Stadium *extensive disease* eine Alternative bilden. In Europa galten sie lange Zeit als Standardtherapie des SCLC. Dazu zählt das von Livingston beschriebene ACO-Schema (Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin).<sup>45</sup> Heutzutage werden diese Protokolle meist modifiziert. So wird Adriamycin wegen seiner potentiellen Kardiotoxizität durch Epirubicin und Vincristin durch das effektivere Etoposid ersetzt (ACE-Schema). Generell werden anthrazyklinhaltige Protokolle aufgrund der erhöhten Toxizität nicht mit einer simultanen Radiochemotherapie eingesetzt. Ebenfalls führen Anthrazykline häufiger zu kardialen und hepatischen Nebenwirkungen als Platinderivate.<sup>3</sup>

### **Zweitlinientherapie bei SCLC**

Das SCLC spricht meist gut auf eine Erstlinienchemotherapie an, jedoch halten die erzielten Remissionen nicht lange an. Das mediane progressionsfreie Intervall liegt bei fünf bis 15 Monaten.<sup>40</sup> Nach Progress oder Rezidiv erhalten die meisten Patienten eine Zweitlinientherapie, da sie das Überleben im Vergleich zu einer rein symptomatischen Therapie verlängert.<sup>36</sup>

Liegt die Remission des Tumors mehr als sechs Monate zurück, kann die ursprüngliche Therapie wieder aufgenommen werden. Bei Rezidiven oder Progression in einem kürzeren Intervall wird hingegen der Einsatz bisher noch nicht applizierter Zytostatika empfohlen.<sup>3</sup> Als Standard gilt das Drittgenerationschemotherapeutikum Topotecan.<sup>46</sup> In der Studie von O'Brien ergab sich ein signifikant verlängertes Überleben von 25,9 Monaten bei Gabe von Topotecan im Vergleich zu 13,9 Monaten bei rein symptomatischer Therapie.<sup>47</sup>

Als Alternativen können Irinotecan, Taxane, Gemcitabin oder Vinorelbin sowie eine immunmodulatorische Therapie mit Temozolomid verabreicht werden. Die Ansprechraten der Zweitlinien-Monotherapien sind jedoch mit 10-30% niedrig.

Zudem fehlt häufig ein Vergleich der Zweitlinientherapeutika, so dass die optimale Therapie bei vorbehandelten SCLC unklar bleibt.<sup>48</sup>

### **1.4.1.3 Strategien der Lokaltherapie beim SCLC**

Aufgrund der hohen Rate an Lokalrezidiven wird die zusätzliche lokale Tumorkontrolle durch Resektion oder Radiatio empfohlen. Pignon et al. zeigten für das Stadium LD ein verlängertes Gesamtüberleben bei simultaner Radiochemotherapie.<sup>49</sup> Ebenso ist im Stadium ED ein längeres medianes Überleben für die zusätzliche thorakale Radiatio belegt.<sup>50</sup> Zwar besteht im Stadium VLD (T1-2 N0-1) die Möglichkeit zur primären Operation, jedoch scheint sie einer Radiatio nicht unbedingt überlegen zu sein. Die Studie von Lad et al. ergab beispielsweise keinen Überlebensunterschied zwischen einer Operation und einer Radiochemotherapie im Stadium VLD.<sup>51</sup>

Patienten mit kompletter oder partieller Remission (nach Zytostatika mit oder ohne Radiatio) sollten eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) erhalten. Diese Empfehlung basiert unter anderem auf den Ergebnissen der Metaanalyse von Auperin et al. Hier führte die PCI bei Patienten mit SCLC in kompletter Remission zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und zu einem verringerten Auftreten von zerebralen Metastasen.<sup>52</sup> Darüber hinaus belegten Slotman et al., dass die PCI einen Überlebensvorteil im Stadium ED erzielt.<sup>53</sup> Jedoch konnte eine weitere randomisierte Studie aus Japan dies nicht bestätigen. Hier ergab sich nach PCI eine reduzierte Inzidenz für zerebrale Metastasen ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.<sup>54</sup>

## 1.4.2 Therapie des NSCLC

### 1.4.2.1 Überblick

Die Therapiestrategien des NSCLC unterscheiden sich je nach vorliegendem UICC-Stadium und reichen von einer primären Operation in lokal begrenzten Stadien bis zu einer primären Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie im metastasierten Stadium (vgl. Abb. 1.10).

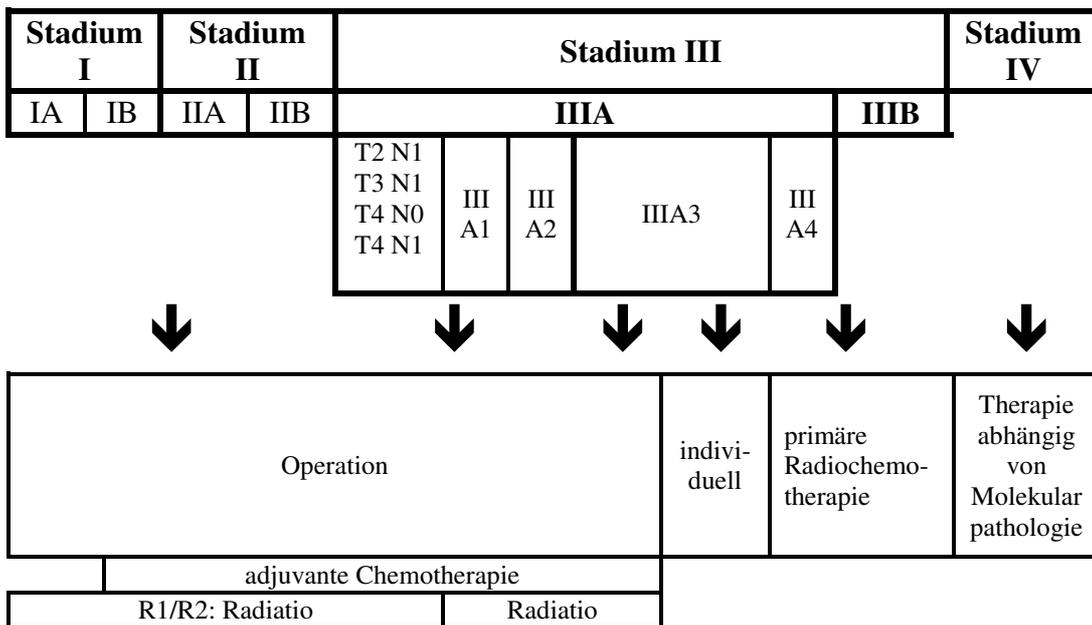


Abb. 1.10 Stadienabhängige Therapie des NSCLC (R1/R2: mikroskopisch oder makroskopisch unvollständige Resektion)

In den Stadien I und II ist nach Ausschluss von Kontraindikation die primäre Operation die Therapie der Wahl. Empfohlen wird eine Lobektomie mit zusätzlicher Dissektion ipsilateraler Lymphknoten. Kann ein solches Verfahren aufgrund von Komorbidität oder Lungenfunktionseinschränkung nicht durchgeführt werden, ist eine parenchymsparende Resektion oder eine definitive Strahlentherapie indiziert.<sup>55</sup> Eine anschließende Chemotherapie im Stadium IA erbringt keinen Überlebensvorteil. Die Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie im Stadium IB sind dagegen uneinheitlich, so dass bestimmten Patientengruppen bei einer Tumorgröße größer 4 cm eine zusätzliche Chemotherapie angeboten wird.<sup>14</sup> Im

Stadium II sollte nach einer R0-Resektion eine adjuvante platinhaltige Kombinationschemotherapie erfolgen, sowie eine postoperative Bestrahlung bei positiven Resektionsrändern (R1/R2).<sup>56</sup>

Bei den operablen Stadien (T2 N1, T3 N1, T4 N0-1) des Stadium IIIA entsprechen die Therapieempfehlungen, denen des Stadiums II, so dass eine primäre Operation des Tumors die Therapie der Wahl darstellt. Alternativ kann eine simultane Radiochemotherapie eingesetzt werden.<sup>14</sup>

IIIA1	inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA2	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA3	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen
IIIA4	Ausgedehnte oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten

Abb. 1.11 Subklassifikation des Stadiums IIIA N2 nach Robinson<sup>57</sup>

Da das Stadium IIIA nach der 7. Auflage der UICC-Klassifikation eine sehr heterogene Patientengruppe umfasst, wird es häufig nach Robinson anhand des N2-Status in Subgruppen unterteilt (IIIA1-IIIA4) (vgl. Abb. 1.11).<sup>57</sup> Im Stadium IIIA1 und IIIA2 erfolgt eine primäre Operation mit anschließender Chemotherapie und Mediastinalbestrahlung. Auch beim Stadium IIIA3 und mediastinalem Lymphknotenbefall an einer ipsilateralen Lokalisation ist die primäre Tumorresektion zu erwägen, bei multifokalen oder kontralateralen Lymphknotenbefall steht ein individueller multimodaler Therapieansatz im Vordergrund.<sup>14</sup> Die Möglichkeiten sind eine definitive Strahlenchemotherapie sowie eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer Operation.<sup>12</sup> Nicht-resektable NSCLC sowie die Stadien IIIA4 und IIIB werden mit einer primären Radiochemotherapie behandelt. Häufig erhalten die Patienten ein platinhaltiges Regime mit Etoposid oder Paclitaxel. Es bleibt unklar, ob eine Induktions- oder Konsolidierungschemotherapie nach Ende der Radiochemotherapie das Gesamtüberleben verbessert.<sup>58</sup>

NSCLC im Stadium IV werden gemäß ihrer molekularpathologischen Charakteristika mit einer systemischen Immuntherapie oder Kombinationschemotherapie behandelt.<sup>59</sup>

#### **1.4.2.2 Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC**

Neben dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der klinischen Symptomatik, den Komorbiditäten und dem Patientenwunsch erfolgt die Auswahl der Substanzen nach den molekularpathologischen Alterationen. Bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen wird unabhängig vom Raucherstatus und bei allen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen mit Nie- oder Leichtraucherstatus (<10 *pack years* und >15 *pack years*) wird die Erhebung der *Driver*-Mutationen sowie der PD-L1 Expression empfohlen. Unter *Driver*-Mutationen werden Aberrationen der DNA subsumiert, die den Tumorzellen einen entscheidenden Wachstumsvorteil gegenüber normalen Zellen verleihen. Beim NSCLC zählen hierzu der EGFR und der ALK Mutationsstatus sowie der ROS1 Translokationsstatus. Diese molekularpathologischen Bestimmungen werden vor Einleitung der Erstlinientherapie durchgeführt.<sup>14</sup>

#### **1.4.2.2.1 Patienten ohne Driver-Mutationen mit PD-L1 Expression<sup>60</sup>**

Metastasierte NSCLC mit fehlenden *Driver*-Mutationen und einem Nachweis von *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) in mindestens 50% der Tumorzellen können als Erstlinientherapie Pembrolizumab erhalten. Das seit Anfang 2017 in Europa zugelassene Medikament zählt zu den *Checkpoint*-Inhibitoren. Diese hemmen co-inhibitorische Checkpoints des Immunsystems. Durch die Bindung an *Checkpoints* kommt es zum Angriff der eigenen Immunzellen auf die Tumorzellen. Pembrolizumab verlängerte in der Studie von Reck et al. das mediane Überleben der Patienten mit metastasiertem NSCLC um 4,3 Monate im Vergleich zu einer platinhaltigen Standard-Chemotherapie.<sup>61</sup>

#### **1.4.2.2.2 Patienten ohne Driver-Mutationen und ohne PD-L1 Expression**

Beim NSCLC im Stadium IV ohne *Driver*-Mutationen oder mindestens 50% PD-L1 Expression gilt eine primäre Chemotherapie als Therapiestandard. In einer Vielzahl von klinischen Studien, die platinhaltige Protokolle mit einer rein symptomatischen Therapie verglichen, verbesserte die Gabe von Zytostatika das Gesamtüberleben.<sup>62</sup> Auch bei Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus sollte eine Chemotherapie die Erstlinientherapie sein. Diese Empfehlung beruht auf den Daten der TORCH-Studie, in der Patienten mit unklarem Mutationsstatus entweder Erlotinib oder eine Kombinationschemotherapie erhielten. Die Auswertung ergab ein verlängertes medianes Überleben mit 2,9 Monate zugunsten der Patienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden.<sup>63</sup>

Leitliniengemäß wird als Erstlinienchemotherapie eine Kombination aus maximal zwei Zytostatika für höchstens sechs Zyklen eingesetzt. Intensivere Therapieverfahren, die eine höhere Zyklen- oder Zytostatikaanzahl beinhalten, konnten zwar zum Teil das progressionsfreie Überleben verlängern, gingen aber mit einer erhöhten Toxizität einher und beeinflussten das Gesamtüberleben kaum.<sup>59,64</sup>

Die Mehrzahl der Leitlinien empfiehlt für die Erstlinienchemotherapie des metastasierten NSCLC platinbasierte Protokolle. So erreichten in der Metaanalyse

von Rajeswaran et al. platinhaltige Protokolle signifikant höhere Überlebensraten als platinfreie Protokolle.<sup>65</sup> Die beim NSCLC verwendeten Platinderivate sind Carbo- und Cisplatin. Beide haben ihren Stellenwert in den ESMO- und ASCO-Leitlinien.<sup>59</sup> Cisplatin-Kombinationen scheinen dabei zu höheren Ansprechraten als Carboplatin-Regime zu führen. Trotzdem beeinflusst dies kaum das Gesamtüberleben.<sup>66</sup> So ergab eine Metaanalyse von Ardizzoni et al. eine signifikant bessere Ansprechraten, aber kein signifikant verlängertes Überleben für mit Cisplatin behandelte Patienten im Vergleich zu Carboplatin. In der Subgruppenanalyse hatten aber Patienten, die eine Kombination von Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatika (Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin) erhielten oder ein Nicht-Plattenepithelkarzinom besaßen, einen signifikanten Überlebensvorteil, so dass in bestimmten Untergruppen Cisplatin im Vergleich zu Carboplatin zu einer Überlebenszeitverlängerung führt.<sup>67</sup>

Anders als beim SCLC gibt es beim NSCLC kein Standardmedikament, das mit einem Platinderivat kombiniert wird, doch die meisten Zentren favorisieren eine Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (u.a. Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Vinorelbine).<sup>64</sup> Cisplatin-Protokolle mit Drittgenerationszytostatika wurden untereinander verglichen und führten zu Remissionsraten von 20 bis 30%. Patienten mit NSCLC zeigten unter diesen Regimen ähnliche mediane Überlebenszeiten von 8 bis 10 Monaten, so dass diese Therapien beim fortgeschrittenen NSCLC als äqui-effektiv zu betrachten sind.<sup>64,68</sup>

Eine Ausnahme bildet das Zytostatikum Pemetrexed, das nur für Nicht-Plattenepithelkarzinome zugelassen wurde.<sup>12</sup> So überlebten in der Studie von Scaliotti et al. Patienten mit Adenokarzinom und einer Pemetrexed-Chemotherapie signifikant länger als mit Gemcitabin, während aber bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ein gegenteiliges Resultat auftrat.<sup>69</sup>

Liegen Kontraindikationen für eine platinhaltige Kombinationschemotherapie vor, kann auf eine platinfreie Kombination aus Drittgenerationszytostatika zurückgegriffen werden. Heutzutage bilden sie eine gute Alternative zu platinhaltigen Protokollen, da platinfreie Regime in Metaanalysen ähnliche Überlebensraten bei Patienten mit NSCLC erzielten. Platinfreie Kombinationen

führten jedoch zu einem geringeren chemotherapeutischen Ansprechen als platinhaltige Regime.<sup>12,59,70</sup>

Die platinhaltige Erstlinienchemotherapie kann bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand um Bevacizumab ergänzt werden. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper und bindet an den *vascular endothelial growth factor* (VEGF), einen Angiogenesefaktor, und führt zur Inhibition des VEGF-Signalweges.<sup>71</sup> Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom erzielte höhere Ansprechraten, ein längeres progressionsfreies Überleben sowie ein verlängertes Gesamtüberleben.<sup>72,73</sup> Bevacizumab wurde in initialen Studien mit Paclitaxel/Carboplatin sowie Gemcitabin/Cisplatin kombiniert, weitere Studien mit neuen Kombinationspartnern folgten.<sup>71</sup>

Bei Plattenepithelkarzinomen mit EGFR Expression besteht zudem die Möglichkeit Necitumumab, einen monoklonalen Antikörper des *epidermal growth factor receptor* (EGFR), zu verabreichen. Necitumumab wird mit Gemcitabin und Cisplatin kombiniert. In der SQUIRE-Studie ergab sich für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen ein signifikant verlängertes medianes Überleben von 1,6 Monaten bei zusätzlicher Gabe von Necitumumab zu Gemcitabin/Cisplatin. Die Toxizitätsraten waren mit Necitumumab signifikant erhöht. Es kam vermehrt zu thromboembolischen Ereignissen, Hypomagnesiämie und Hautausschlag.<sup>74</sup> Auch Cetuximab, ein weiterer EGFR-Antikörper, kann als Erstlinientherapie bei Plattenepithelkarzinom in Kombination mit einer Platinchemotherapie eingesetzt werden.<sup>64</sup> Er spielt jedoch aktuell eine untergeordnete Rolle im fortgeschrittenen NSCLC.<sup>71</sup> Die FLEX-Studie ergab beispielsweise für Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die mit Cisplatin/Vinorelbin plus Cetuximab behandelt wurden, ein signifikant längeres Überleben als ohne Cetuximab, jedoch unterschied sich das progressionsfreie Überleben nicht signifikant.<sup>75</sup>

Nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird eine Erhaltungstherapie empfohlen. Für Patienten ohne *Driver*-Mutationen stehen Zytostatika als Monotherapie (Pemetrexed, Gemcitabin, Docetaxel) sowie Bevacizumab zur Verfügung. In einigen randomisierten Studien verlängerte die Erhaltungstherapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.<sup>59</sup> Welche Erhaltungstherapie zu bevorzugen ist, ist noch unklar, da es keine klinischen Studien gibt, die die verschiedenen Zytostatika in der Erhaltungstherapie vergleichen. Pemetrexed wird bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen favorisiert.<sup>71</sup> In der PARAMOUNT-Studie erhielten die Patienten nach der initialen Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed und bei Ansprechen oder stabiler Erkrankungssituation eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed oder Placebo. Das Gesamtüberleben war bei Gabe von Pemetrexed als Erhaltungstherapie signifikant verlängert.<sup>76</sup> Die Rolle einer Kombinationstherapie ist noch unklar. Es scheint, dass die Kombination aus Pemetrexed und Bevacizumab zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führt.<sup>77</sup>

#### **1.4.2.2.3 Patienten mit Driver-Mutationen**

##### **Patienten mit ALK1 (*anaplastic lymphoma kinase*)-Translokation**

ALK1-Translokationen treten bei nur circa 4% der fortgeschrittenen NSCLC auf. Durch genetisches Rearrangement entsteht das neue Fusionsonkogen EML4-ALK mit Tyrosinkinaseaktivität. Crizotinib und andere ALK1-Inhibitoren hemmen die Phosphorylierung von ALK und die folgende Signaltransduktion und induzieren in ALK-positiven Zellen die Apoptose. Crizotinib ist beim fortgeschrittenen NSCLC und Nachweis einer aktivierenden ALK-Mutation sowohl in der Erst- als auch Zweitlinientherapie zugelassen.<sup>78</sup> Crizotinib zeigte bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Vergleich zu platin- und pemetrexedhaltigen Chemotherapien eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, eine Steigerung der Remissionsrate und eine Verbesserung der Lebensqualität bei geringen Nebenwirkungen.<sup>79</sup> Auch im Rahmen der Zweitlinientherapie mit Crizotinib kam es zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. In dieser Situation ist Crizotinib bei Nachweis einer aktivierenden ALK-Mutation einer Chemotherapie vorzuziehen.<sup>14</sup>

Der Zweitgenerations-ALK-Inhibitor Ceritinib ist nach Therapieversagen mit Crizotinib für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und ALK-Mutation zugelassen. In einer randomisierten Phase III Studie verlängerte Ceritinib als Zweitlinientherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie das progressionsfreie Überleben von 1,6 auf 5,4 Monate.<sup>78</sup>

Alectinib, ein weiterer Zweitgenerations-ALK-Inhibitor, zeigte gute Ansprechraten bei Patienten mit Crizotinib-resistentem, ALK-positivem NSCLC sowie bei ALK-positivem NSCLC mit zerebralen Metastasen. Die vorläufigen Studienergebnisse führten 2017 zu einer vorläufigen Zulassung in Europa für mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem NSCLC.<sup>78</sup> Weitere ALK-Inhibitoren, wie Brigatinib und Lorlatinib, befinden sich in der klinischen Prüfung.<sup>14</sup>

### **Patienten mit ROS1 (*repressor of silencing*)-Mutation**

ROS1 ist eine Rezeptortyrosinkinase, die durch genetische Translokation zwischen ROS1 und anderen Genen zum Onkogen wird. Dies tritt in circa 1-2% der NSCLC auf. Die ROS1-Translokationen treten wie die ALK1-Translokationen gehäuft bei Adenokarzinomen, Nichtrauchern und jüngerem Erkrankungsalter auf. Die ROS1-Tyrosinkinase ist gegenüber ALK1-Inhibitoren sensibel, so dass bei Vorliegen einer ROS1-Translokation eine initiale Therapie mit Crizotinib analog zum ALK-positiven NSCLC empfohlen wird.<sup>80</sup> In einer Studie, in der 50 Patienten mit ROS1-Translokation und vorbehandelten NSCLC Crizotinib erhielten, ergaben sich eine Ansprechrate von 72% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 19,2 Monaten.<sup>81</sup>

### **Patienten mit EGFR (*epidermal growth factor receptor*)-Mutationen**

Der EGFR stellt ein Transmembranprotein mit intrinsischer Tyrosinkinaseaktivität dar, das in circa 15% der Adenokarzinome unkontrolliert aktiviert ist. Die Aktivierung des EGFR-Pfades führt zu Tumorzellproliferation, Angiogenese und Metastasenbildung. Ein therapeutischer Ansatz der zielgerichteten Medikamente ist die Inhibition dieses Pfades mit Tyrosinkinaseinhibitoren.<sup>82</sup> So werden die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Erlotinib, Gefitinib und Afatinib als Erstlinientherapie des NSCLC bei aktivierenden EGFR-Mutationen eingesetzt. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen führen TKI zu Remissionsraten von 50-75% und einem progressionsfreien Überleben von 9 bis 13 Monaten. In randomisierten Studien erzielten sie jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer Chemotherapie.<sup>83-85</sup>

Eine zusätzliche Kombination mit einer Chemotherapie zeigte keine Vorteile hinsichtlich Ansprechraten oder progressionsfreiem Überleben, so dass außerhalb von Studien eine Kombination der Tyrosinkinaseinhibitoren mit Zytostatika nicht empfohlen wird.<sup>86</sup> Im Vergleich dazu ist eine Kombination mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab und Erlotinib bei Patienten mit EGFR-mutierten NSCLC in Europa

zugelassen. Die Kombination von Bevacizumab und Erlotinib konnte in chemo-naiven Patienten mit NSCLC, bei denen die Mutationen del19 oder L858 nachgewiesen wurden, das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer Monotherapie mit Erlotinib verlängern.<sup>82</sup>

Entscheidend für die Wirksamkeit der TKI ist die Art der Mutation. In der IPASS-Studie erhielten Patienten mit unbehandelten NSCLC Carboplatin/Paclitaxel oder Gefitinib. Das progressionsfreie Überleben war mit Gefitinib signifikant besser im Vergleich zur Chemotherapie. In der Subgruppenanalyse zeigte nur die Gruppe mit aktivierenden EGFR- Mutationen (v.a. Exon 19 und Exon 21 L858R Mutation) ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu unmutierten NSCLC.<sup>87</sup> Der neue irreversible TKI Afatinib verlängerte in Phase III Studien bei Patienten mit EGFR-Mutationen das progressionsfreie Überleben in Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie. In Subgruppenanalysen ergab sich ein signifikanter Benefit im Gesamtüberleben nur bei Patienten mit Exon 19-Deletionen. Patienten mit einer T790 Mutation profitierten nicht von Afatinib.<sup>88</sup>

Ist das NSCLC unter TKI-Therapie progredient, sollte zum Ausschluss einer T790 Resistenzmutation eine Rebiopsie des Tumors erfolgen. Bei Nachweis einer T790 Mutation kann Osimertinib, ein neuer TKI, verabreicht werden. Osimertinib führt bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC und einer T790 Mutation zu Remissionsraten um 60% und einem progressionsfreien Überleben von 9,6 Monaten.<sup>89</sup> Kann eine solche Mutation nicht gefunden werden, sollten die Patienten analog der Wildtyp-Patienten behandelt werden. Der Wechsel auf ein TKI der ersten oder zweiten Generation wird bei nicht gesicherter Wirksamkeit nicht empfohlen.<sup>14</sup> Wurden Patienten trotz EGFR-aktivierender Mutation mit einer primären Chemotherapie behandelt, profitieren sie von einem TKI als Zweitlinientherapie. Tyrosinkinaseinhibitoren erbrachten als Zweitlinientherapie im Vergleich zu einer rein symptomatischen Therapie signifikant bessere Überlebenszeiten.<sup>90</sup>

### 1.4.2.3 Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC

Tritt nach einer Erstlinienchemotherapie eine Progression oder ein Rezidiv des NSCLC auf, sollte dem Patienten eine Zweitlinientherapie angeboten werden, da sie im Vergleich zu einer symptomatischen Therapie das Gesamtüberleben und die tumorbedingten Symptome verbessern kann.<sup>91</sup> Die Optionen für eine Zweitlinientherapie haben sich durch einige neue Medikamente erweitert.

Für die meisten Patienten ohne Nachweis einer aktivierenden Mutation wird eine Immuntherapie mit PD1 oder PD-L1 Antikörpern als Zweitlinientherapie empfohlen.<sup>92</sup> Der PD-1 Antikörper Nivolumab erzielte im Vergleich zu Docetaxel bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit ohne Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.<sup>93</sup> Der in der Erstlinientherapie zugelassene PD-L1 Antikörper Pembrolizumab ist auch in der Zweitlinientherapie wirksam. Patienten mit mindestens 1% PD-L1 Expression wurden in Studien mit Pembrolizumab als Zweitlinientherapie eingeschlossen. Im Vergleich zu Docetaxel verlängerte hier Pembrolizumab die Überlebenszeit, jedoch nicht das progressionsfreie Überleben analog zu den Studien mit Nivolumab. Das mediane Überleben mit Pembrolizumab lag bei 10,4 bis 12,7 Monaten, bei Docetaxel bei 8,5 Monaten. Unter den Patienten mit mindestens 50% PD-L1 Expression war auch das progressionsfreie Überleben gegenüber Docetaxel signifikant verlängert.<sup>94</sup> Die PD-L1 Expression scheint also einen prädiktiven Marker darzustellen. Pembrolizumab ist als Zweitlinientherapie bei NSCLC mit mindestens 1% PD-L1 Expression zugelassen, bei Nivolumab ist die Zulassung unabhängig von der PD-L1 Expression. Ein weiterer neuer PD-L1 Antikörper Atezolizumab wurde 2016 in den USA in der Zweitlinientherapie unabhängig von der PD-L1 Expression zugelassen.<sup>60</sup>

Eine Alternative zur Immuntherapie bildet die Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed als Monotherapie. Die Ansprechraten und das mediane Überleben für eine Zweitlinienchemotherapie liegen bei 10% bzw. bei sechs bis acht Monaten.<sup>95</sup> Leitlinien empfehlen eine Monochemotherapie, da Kombinationsschemata keinen Überlebensbenefit zeigten.<sup>96</sup> Zur Zweitlinientherapie zugelassene Medikamente sind Docetaxel, Pemetrexed sowie die Tyrosinkinaseinhibitoren Gefitinib und Erlotinib.<sup>92</sup>

Pemetrexed ist, wie auch schon bei der Erstlinienchemotherapie, bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen effektiver.<sup>97</sup> Darüber hinaus erreichen, unabhängig vom Rezeptorstatus, Erlotinib und die Chemotherapeutika Pemetrexed und Docetaxel bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC meist ähnliche Überlebensraten.<sup>98,99</sup> Eine Metaanalyse von Lee et al. belegte jedoch beim Vergleich der Erstgenerations-TKI mit einer Monochemotherapie (Pemetrexed, Docetaxel) ein verschlechtertes progressionsfreies Überleben für Patienten mit NSCLC ohne *Driver*-Mutationen. Der Unterschied im Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant.<sup>100</sup>

Des Weiteren haben antiangiogenetische Medikamente in Kombination mit einer Monochemotherapie eine gute Wirksamkeit als Zweitlinientherapie. Die Ergänzung von Nintedanib zu Docetaxel ergab bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC eine Verlängerung der Überlebenszeit. Auch die zusätzliche Gabe des Antikörper Ramucirumab zu Docetaxel beeinflusste die Überlebenszeit signifikant. Aufgrund der Daten wurden Nintedanib und Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel beim fortgeschrittenen NSCLC als Zweitlinientherapie in Europa 2014 und 2016 zugelassen.<sup>14</sup>

## 1.5 Prognosefaktoren des Lungenkarzinoms

Sowohl für das NSCLC als auch für das SCLC sind eine Reihe von prognostischen Faktoren bekannt, die in patienten-, tumor- und therapiespezifische Faktoren eingeteilt werden können (vgl.

Abb. 1.12). Generell werden in den epidemiologischen Daten der Tumorregister für das SCLC schlechtere 5-Jahresüberlebensraten beschrieben als für das NSCLC. Das SCLC ist aufgrund der höheren Zellteilungsrate aggressiver und ist daher häufiger schon bei Diagnosestellung metastasiert.<sup>3</sup>

<b>Potenziell nützliche Prognosevariable für das Lungenkarzinom-Überleben</b>	
Tumorcharakteristik	Metastasenlokalisierung, Metastasenanzahl, Tumormgröße und -volumen, Histologie, neuroendokriner Tumor, Differenzierungsgrad, Lymphgefäß- und Gefäßinfiltration, FDG-PET Ergebnisse
Patientencharakteristik	Alter, Geschlecht, Performance Status (PS), Gewichtsverlust, Rauchverhalten, Rasse, Komorbiditäten
Laborparameter	Serumbilirubin, Calcium, Kreatinin, Transaminasen, Leukozytose, Neutrophilie, Thrombozyten, alkalische Phosphatase, Albumin, CEA, LDH, NSE, CYFRA
Tumorbiologie	Individuelle Marker (p53, bcI-2, VEGF, EGFR, Ki-67, Ras, TTF1 etc.), genetische Signaturen

Abb. 1.12 Prognostische Faktoren des Lungenkarzinoms (nach Sculier et al.)<sup>101</sup>

### Kleinzelliges Karzinom (SCLC)

Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren ist die Stadieneinteilung nach VALSG in LD und ED, mit der die Tumorausbreitung beschrieben wird (vgl. Kap. 1.3.2).<sup>15</sup> So liegen unter Therapie die medianen Überlebenszeiten im Stadium LD bei 15 bis 20 Monaten, während sie im Stadium ED acht bis 13 Monate betragen. Darüber hinaus wird nur im Stadium LD ein Langzeitüberleben (länger als fünf Jahre) mit 10 bis 13% beschrieben.<sup>40</sup> Liegt ein metastasiertes SCLC vor, hat die Anzahl der Metastasen eine zusätzliche prognostische Bedeutung.<sup>102,103</sup>

Des Weiteren haben bestimmte Laborparameter und Tumormarker einen Einfluss auf das Überleben. So gehen eine verminderte Albumin- oder Natriumkonzentration, sowie eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) und eine erhöhte Neuronenspezifische Enolase (NSE) im Serum mit einem kürzeren Gesamtüberleben einher.<sup>27,102,104,105</sup>

Zur Prognose tragen nicht nur tumorspezifische, sondern auch patientenspezifische Faktoren bei. Der Allgemeinzustand der Patienten, quantifiziert mit dem Karnofsky-Index oder ECOG-PS, und ein Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten sechs Monaten sind prognostisch relevant.<sup>101,106</sup> Das Alter bei Diagnosestellung sowie das Geschlecht lieferten hingegen widersprüchliche Ergebnisse. In einigen Studien gehen das weibliche Geschlecht und ein Alter unter 70 Jahren mit einem verlängerten Überleben einher.<sup>104,107,108</sup>

Unbehandelt überleben Patienten mit SCLC im Durchschnitt nur zwei bis vier Monate. Eine Chemotherapie kann das mediane Überleben positiv beeinflussen.<sup>37,103</sup> Einige Studien belegten zusätzlich, dass die thorakale Radiatio oder die prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI), unabhängig vom Tumorstadium, das mediane Überleben verbessern können (vgl. Kap. 1.4.1.3).<sup>40,49,50,53,109</sup>

### **Nicht-kleinzelliges Karzinom (NSCLC)**

Eine Vielzahl an prognostischen Faktoren wurden beim NSCLC untersucht, so gab es in der Studie von Brundage et al. zwischen 1990 und 2001 169 Faktoren in der Medline-Datenbank, die hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung evaluiert wurden.<sup>110</sup> Die Stadieneinteilung nach UICC und der Allgemeinzustand des Patienten bei Erstdiagnose, sind die wichtigsten prognostischen Faktoren für Patienten mit NSCLC.<sup>101,111</sup> Im Stadium IA liegt das mediane Überleben bei 59 Monaten, während es im Stadium IV vier Monate beträgt. Die Überlebensraten der Stadien variieren je nach pathologisch-anatomischem oder klinisch durchgeführtem Staging. Die Überlebensraten der pathologisch-anatomischen Stadieneinteilung liegen höher als die anhand einer Bildgebung eingeteilten Karzinome (vgl. Abb. 1.13).<sup>112</sup>

	klinisches Staging		pathologisches Staging	
	Medianes Überleben (Monate)	5-JÜR (%)	Medianes Überleben (Monate)	5-JÜR (%)
<b>IA</b>	60	50	119	73
<b>IB</b>	43	43	81	58
<b>IIA</b>	34	36	49	46
<b>IIB</b>	18	25	31	36
<b>IIIA</b>	14	19	22	24
<b>IIIB</b>	10	7	13	9
<b>IV</b>	6	2	17	13

Abb. 1.13 Stadienabhängiges Überleben nach UICC (6.Auflage)<sup>15</sup>

Bei Frühstadien mit einer Resektion des NSCLC gelten die Ausbreitung des Primärtumors, die Komorbidität des Patienten und die Klinikfallzahlen als Einflussfaktoren für das Überleben.<sup>55</sup> So haben Patienten, die in Kliniken mit hohen Fallzahlen primär operiert werden, weniger postoperative Komplikationen, eine geringere 30-Tage-Mortalität und ein verlängertes Gesamtüberleben.<sup>113</sup> Histologische Tumorcharakteristika wie die immunhistochemische Detektion von okkulten Lymphknotenmetastasen oder eine mikroskopische Invasion der Lymph- oder Blutgefäße mit Tumorzellen führen beim resektablen NSCLC zu einer schlechten Prognose.<sup>15,114</sup>

Die histologische Unterteilung in Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinome hat eine prognostisch untergeordnete Rolle.<sup>101,115</sup> Nur wenige Studien ergaben beispielsweise für fortgeschrittene Adenokarzinome ein signifikant verlängertes Überleben im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen.<sup>116</sup> Jedoch wurde durch die Einführung neuer zielgerichteter Therapien und Zytostatika die Tumorhistologie zunehmend zu einem prädiktiven Faktor. So erreichten Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen in der Studie von Scagliotti et al. durch die Hinzunahme von Pemetrexed zu einem Platinregime eine mediane Überlebenszeit von 12,6 Monaten, Patienten mit Plattenepithelkarzinomen von 9,4 bis 10,8 Monaten.<sup>97</sup>

Die histologischen Subtypen weisen unterschiedliche Differenzierungsgrade auf. Der Einfluss des Differenzierungsgrades wird besonders bei Patienten mit frühen Stadien

des NSCLC und primärer Operation kontrovers diskutiert. In der Studie von Sun et al. wurden über 5000 NSCLC im Stadium I-IV verglichen. Der Differenzierungsgrad war hier unabhängig von Stadium, Therapie und Histologie ein prognostischer Faktor.<sup>117</sup>

Viele Studien beschäftigen sich mit biologischen und molekulargenetischen Markern und deren Einfluss auf die Prognose. Laut der Studie von Zhu et al. wurden am häufigsten die Marker EGFR, HER-2, Ki-67, p53 und Bcl2 untersucht, deren Studien widersprüchliche Ergebnisse lieferten.<sup>118</sup>

KRAS-Mutationen und EGFR-Überexpression wurden in einigen Metaanalysen als schwache prognostische Faktoren identifiziert.<sup>119-121</sup> Patienten mit KRAS-Mutationen und fortgeschrittenen NSCLC überlebten kürzer, in lokal begrenzten Stadien war hingegen der prognostische Einfluss meist nicht signifikant.<sup>80</sup> EGFR-Mutationen lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Die häufigsten beschriebenen EGFR-Mutationen sind Deletionen im Exon 19 und die L858R-Punktmutation im Exon 21. Sie treten gehäuft in bestimmten Subgruppen des NSCLC mit folgenden Merkmalen auf: Nichtraucher, Asiaten, Frauen, Adenokarzinome, Tumore mit hohem Differenzierungsgrad. EGFR-Mutationen hatten in einigen Studien einen positiven Effekt auf das Überleben beim NSCLC. Ein möglicher Grund ist das vermehrte Auftreten von EGFR Mutation in klinisch günstigen Patientengruppen.<sup>122</sup>

Wie schon beim NSCLC haben Patientencharakteristika, wie ein diagnostizierter Gewichtsverlust, eine prognostische Relevanz.<sup>110</sup> Das Geschlecht und das Alter liefern demgegenüber als unabhängige prognostische Faktoren keine eindeutigen Ergebnisse.<sup>123,124</sup> Das weibliche Geschlecht hat zum Teil einen positiven Effekt auf das Überleben. Laut der Studie von Wheatly-Price et al. bildet das weibliche Geschlecht nur bei Adenokarzinomen einen unabhängigen Überlebensvorteil.<sup>123</sup>

Eine weitere Einflussgröße auf das Überleben stellt das Rauchverhalten dar. So leben Nichtraucher mit NSCLC länger als Raucher mit der Tumorerkrankung.<sup>111</sup> Eine höhere Anzahl an *pack years* (tägliche Anzahl an gerauchten Zigaretten multipliziert

mit Raucherjahren) korrelierte mit kürzeren Überlebenszeiten.<sup>125</sup> Ein Stopp des Nikotinkonsums nach Diagnosestellung wirkt sich prognostisch günstig aus.<sup>126</sup>

Einige Routine-Laborparameter, wie erhöhte Leukozytenzahlen oder eine Hyperkalzämie, sind im fortgeschrittenen Tumorstadium prognostisch relevant.<sup>101,127</sup> Eine erhöhte Konzentration der LDH im Serum ist ebenso mit einer schlechten Prognose assoziiert.<sup>128</sup> Darüber hinaus gilt der Tumormarker Cyfra 21-1 als unabhängiger prognostischer Faktor, während die Ergebnisse für die NSE und das CEA nicht eindeutig sind (vgl. Kap. 1.3.4).<sup>24,29,33</sup>

Des Weiteren ist der *standardized uptake value* (SUV), der mit Hilfe der FDG-PET gemessen wird, prognostisch bedeutsam. So führt ein hoher SUV, d.h. eine hohe Aufnahme des FDG ins Tumorgewebe, zu einer kürzeren Überlebenszeit.<sup>129</sup>

Das Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen NSCLC wird durch den Einsatz von unterschiedlichen Therapieverfahren beeinflusst. Zytostatika, v.a. platinhaltige Kombinationen, verlängern als adjuvante oder primäre Therapie das Überleben.<sup>130,131</sup> Substanzen zur Antiangiogenese oder zur *Checkpoint*-Inhibition konnten in klinischen Studien als primäre Therapeutika die Überlebensdaten bei Chemotherapie signifikant übertreffen.<sup>73</sup> Bei Tyrosinkinaseinhibitoren lassen sich hingegen in den meisten randomisierten Studien keine Überlebensunterschiede gegenüber einer primären Chemotherapie nachweisen. Ein Grund hierfür scheinen *Crossover*-Effekte zu sein, wenn bei Progress unter Chemotherapie eine Umstellung auf ein TKI erfolgte. Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutation lebten jedoch in Registerdaten unter TKI Therapie 21,9 Monate länger als unter Zytostatika.<sup>132</sup>

Nach Ende der Erstlinientherapie führt bei Patienten mit NSCLC eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed oder Bevacizumab zu signifikant besseren Überlebensraten im Vergleich zu Placebo-Gruppen.<sup>76</sup> Ebenfalls positiv wirken sich Zweitlinientherapien, wie Monotherapien mit Zytostatika oder TKI, auf das mediane Überleben aus (vgl. Kap. 1.4.2).<sup>90,91,96</sup> Neuere Medikamente mit *Checkpoint*-Inhibition verlängern als Zweitlinientherapie das Überleben im Vergleich zur Monotherapie mit Zytostatika signifikant.<sup>93,94</sup>

## 1.6 Fragestellung der vorliegenden Studie

Trotz einer Vielzahl von modernen Therapieverfahren lag die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten mit einem Lungenkarzinom im Jahr 2016 deutschlandweit bei 19% bis 21%.<sup>133</sup> Der Trend beim Vergleich der relativen 5-Jahresüberlebensraten zeigte jedoch im Zeitraum 2009 bis 2011 einen leichten Zugewinn der Überlebensraten in Deutschland im Vergleich zu den Vorjahren 2002-2005 und 2006-2008.<sup>134</sup> Moderne neue Therapiestrategien, v.a. beim fortgeschrittenen NSCLC, im Bereich der Immuntherapie führen zu erwarteten höheren medianen Überlebensraten mit bis > 30 Monaten beim metastasierten NSCLC. Hingegen brachten beim SCLC oder bei der adjuvanten Therapie des NSCLC nur wenige Studien klinisch signifikante Erfolge im Überleben.<sup>135</sup>

Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Fortschritte innerhalb der Lungenkarzinome und deren Heterogenität unterscheiden sich die Überlebensraten. Studien belegten zudem regionale Unterschiede bei der Behandlung und im Überleben der Patienten mit Lungenkarzinom abhängig von der Nähe zu Tumorzentren.<sup>136</sup> Auch die Überlebensraten nach Resektion von frühen Tumorstadien der Lunge variieren nach klinischer Erfahrung und Geographie.<sup>137,138</sup> Ob sich diese belegten Unterschiede im Überleben auf das spezialisierte Zentrum in Großhadern übertragen lassen, wollten wir anhand dieser Studie evaluieren. Ziel dieser Studie war es, die Überlebensdaten von Lungenkarzinomen, die zwischen 2003 und 2009 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der LMU München behandelt wurden, mit den Daten von großen Registern zu vergleichen. Die Medizinische Klinik und Poliklinik III in Großhadern bildet als Teil einer Universitätsklinik ein Zentrum der Maximalversorgung und Forschung. Möglicherweise können die dadurch vorhandene Interdisziplinarität und hohe Verfügbarkeit neuester Therapieoptionen und Standards zu einem verlängerten Überleben führen. Des Weiteren haben wir unser Patientenkollektiv auf die bekannten Prognosefaktoren hin untersucht, um die Frage beantworten zu können, ob sich die Ergebnisse der anerkannten Einflussgrößen in unserem selektionierten Patientengut reproduzieren lassen.

## 2 Materialien und Methoden

### 2.1 Patientengut und Selektion

Grundlage der retrospektiven Studie war eine Datenbank von 897 Patienten, die in den Jahren 2003 bis 2009 in der Medizinischen Klinik III in Großhadern aufgrund eines pulmonalen Tumorleidens behandelt wurden. In der Ursprungsliste waren nur Patienten enthalten, deren Erkrankung initial nach der ICD-Klassifikation mit C34 (bösartige Neubildung der Bronchien und Lunge) und C80 (bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation) verschlüsselt wurden.

Es wurden Patienten mit einem histologisch oder zytologisch gesicherten kleinzelligen oder nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom selektioniert. Die Arbeit beschränkte sich auf NSCLC und SCLC, die als Ersttumoren auftraten. Auch Patienten mit Mehrfachmalignomen wurden ausgeschlossen. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein durchgeführtes klinisches Staging mit einem Stadium nach der TNM-Klassifikation von 2002. Insgesamt 329 Patienten konnten aufgrund der Kriterien in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden. Das letzte *Follow-up* des Studienkollektivs erfolgte im Oktober 2010.

Im Oktober 2010 waren 88% des Patientenkollektivs verstorben (290 Patienten). Es fanden sich 39 zensierte Datensätze, die entweder zum Studienende noch lebten (27 Patienten) oder von denen keine Informationen zum Todeszeitpunkt vorlagen (*lost to follow-up*, n = 12).

## 2.2 Erfassungsparameter

In Excel 2003 wurde eine Liste mit den anonymisierten Informationen über die selektionierten Patienten angelegt. Folgende Daten wurden erfasst:

- Allgemeine Informationen: Datum der Erstdiagnose, Sterbedatum bzw. Datum des letzten *Follow-ups*
- Patientenspezifische Informationen: Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, lokale und metastasenbedingte Symptome, B-Symptomatik, Komorbidität, Karnofsky-Index bei Diagnosestellung
- Tumorspezifische Informationen: Histologie, Differenzierungsgrad (nach WHO) beim NSCLC, molekulare Charakteristika beim NSCLC (aktivierende EGFR-Mutation, KRAS-Status), TNM-Klassifikation mit Einteilung in Stadien nach UICC 2002, Stadieneinteilung nach VALSG bei SCLC
- Ätiologische Faktoren: Nichtraucher oder Raucher mit Angabe der *pack years*, gemeldete Berufskrankheiten
- Informationen über Therapieverfahren: Operation des Primärtumors mit Information über Resektionsränder, Art der Chemotherapie mit Zyklenanzahl (Erstlinien-, Zweitlinien- und Drittlinientherapie), Bestrahlung des Primärtumors oder der Metastasen (simultane Radiochemotherapie), zielgerichtete Therapie

Für die Laborwerte bei Diagnosestellung wurden anerkannte *Cut-off*-Werte gewählt. Für das Cytokeratinfragment 21-1 (Cyfra 21-1) galten Werte über 3,2 ng/ml als erhöht, für die Pro-Gastrin-Releasing-Peptide (ProGRP) waren es Werte über 38 pg/ml. Beim carcinoembryonalen Antigen (CEA) lag der *Cut-off*-Wert bei 3,3 ng/ml (Abbott), bzw. bei 16,3 µg/l für die neuronenspezifischen Enolase (NSE). Bei der Laktatdehydrogenase (LDH) wurden Werte über 240 U/l als erhöht bezeichnet. In der vorliegenden Studie lag der Normwert des C-reaktiven Proteins (CRP) bei unter 0,5 mg/dl und für die Leukozyten zwischen 3,9 und 11,0 G/l.

### 2.3 Informationsgewinn

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand von Patientenakten, die entweder direkt im ärztlichen Zentralarchiv oder auf Station eingesehen wurden. Zudem wurden Informationen aus den digital im Intranet gespeicherten Arztbriefen entnommen. Darüber hinaus wurde bei fehlendem *Follow-up* der zuständige Arzt nach dem aktuellen Gesundheitszustand des Patienten befragt.

### 2.4 Statistische Verfahren & Datenschutz

Die Fragestellung befasste sich mit den Überlebenswahrscheinlichkeiten des Patientenkollektivs und deren Vergleiche hinsichtlich unterschiedlicher Prognosekriterien.

Zur statistischen Auswertung der retrospektiven Studie wurde Excel 2003 und IBM SPSS Statistics 20 verwendet. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Als Beginn für die Berechnung des medianen Überlebens galt der Monat der Erstdiagnose. Als Endpunkt wurde entweder das Sterbedatum oder das letzte *Follow-up* gewertet. Zum Vergleich der einzelnen Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-Rank Test herangezogen. Die Ergebnisse wurden bei  $p < 0,05$  als statistisch signifikant betrachtet.

Die Durchführung der retrospektiven Analyse wurde in enger Kooperation mit dem Datenschutzbeauftragten des Klinikums durchgeführt. Vor Beginn der Analyse wurde mittels Antrag vom 28.07.2009 ein Freigabeantrag nach Art. 26 Abs. 2 BayDSG für das gemeldete Projekt „136.) Studie Bronchialkarzinom MEDIII“ gestellt. Diesem Antrag wurde mit dem Schreiben des Datenschutzbeauftragten Herrn G. Meyer vom 02.09.2009 mittels der ‚Systemfreigabe nach Art. 26 BayDSG‘ stattgegeben. Die datenschutzrechtliche Freigabe wurde gemäß Art. 27 BayDSG in das öffentliche Freigabeverzeichnis eingetragen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gesamtes Studienkollektiv (n=329)

Das Gesamtkollektiv dieser Studie bestand aus 329 Personen. Zuerst wird auf die therapieunabhängigen Prognosefaktoren eingegangen. Die therapieabhängigen Faktoren werden gesondert in den Unterkapiteln des SCLC und des NSCLC behandelt.

#### 3.1.1 Charakteristika Studienkollektiv

Das Studienkollektiv wurde zwischen 2003 und 2009 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III behandelt. Der Diagnosezeitraum des Lungenkarzinoms lag zwischen 1990 und 2009. Bei der Mehrzahl der Patienten (96,4% des Studienkollektivs) wurde die Diagnose nach dem Jahr 2000 gestellt (siehe Abb. 3.1).

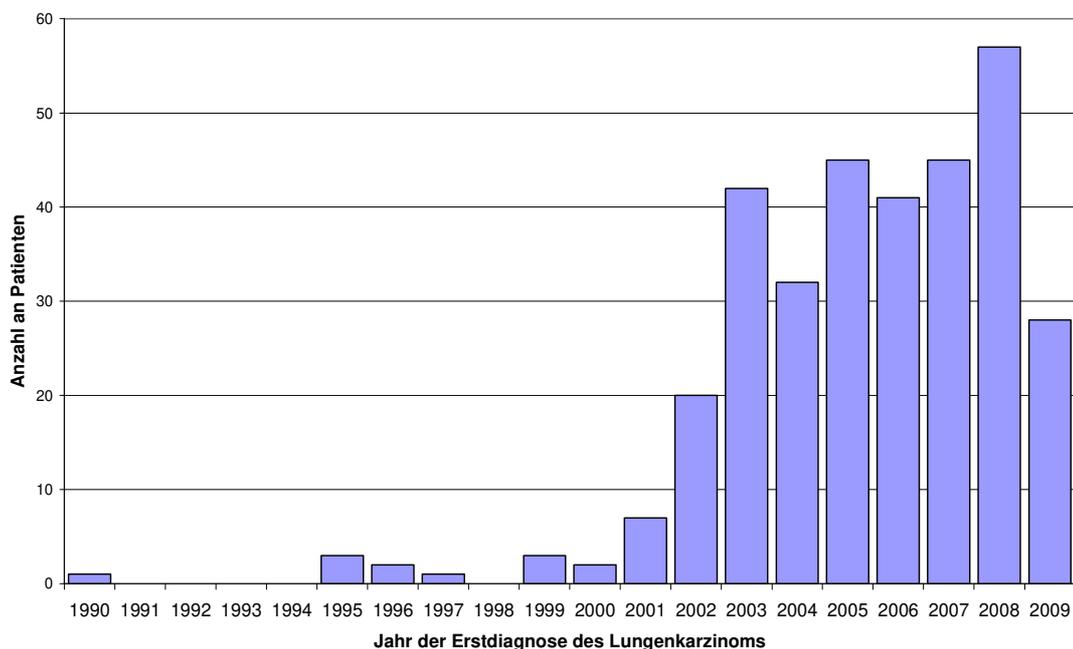


Abb. 3.1 Diagnosezeitraum des Lungenkarzinoms beim Studienkollektiv (n=329)

### 3.1.1.1 Histologie

Insgesamt hatten 89 Patienten (27,1% des Kollektivs) ein histologisch gesichertes SCLC und 240 (72,9% des Kollektivs) ein NSCLC. Bei 215 Patienten mit NSCLC (89,6% der NSCLC) war der histologische Subtyp bekannt. So wurde bei 48 Patienten ein Plattenepithelkarzinom, bei 132 ein Adenokarzinom, bei 31 ein großzelliges Karzinom und bei vier Patienten ein adenosquamöser Mischtyp diagnostiziert (vgl. Abb. 3.2).

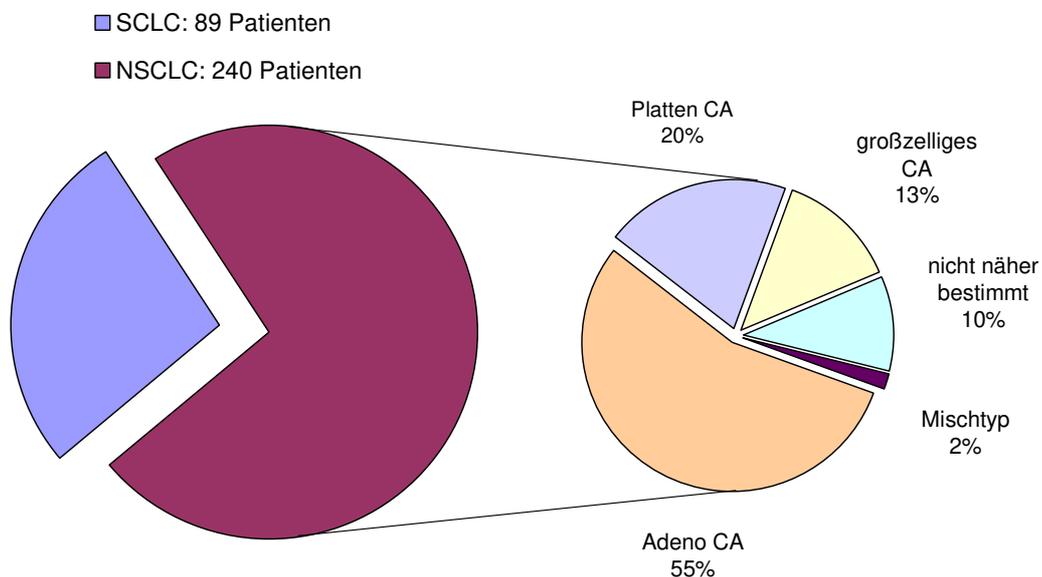


Abb. 3.2 Histologieverteilung innerhalb des Patientenkollektivs (n=329)

### 3.1.1.2 Geschlecht

Im Studienkollektiv gab es 214 Männer (65,0% des Kollektivs) und 115 Frauen (35,0% des Kollektivs). Bei 28 Frauen (24,3% der Frauen) lag ein SCLC vor, bei 87 (65,7% der Frauen) ein NSCLC. Im männlichen Kollektiv gab es 61 Patienten (28,5% der Männer) mit einem SCLC und 153 Patienten (71,5% der Männer) mit einem NSCLC. 12 Frauen (13,5% der Frauen) und 3 Männer (1,4% der Männer)

waren Nichtraucher, 64 Frauen (71,9% der Frauen) und 160 Männer (74,8% der Männer) Raucher.

### 3.1.1.3 Alter

Das mediane Alter des Studienkollektivs betrug bei Erstdiagnose 63 Jahre. Es reichte von 18 bis 83 Jahren (siehe Abb. 3.3).

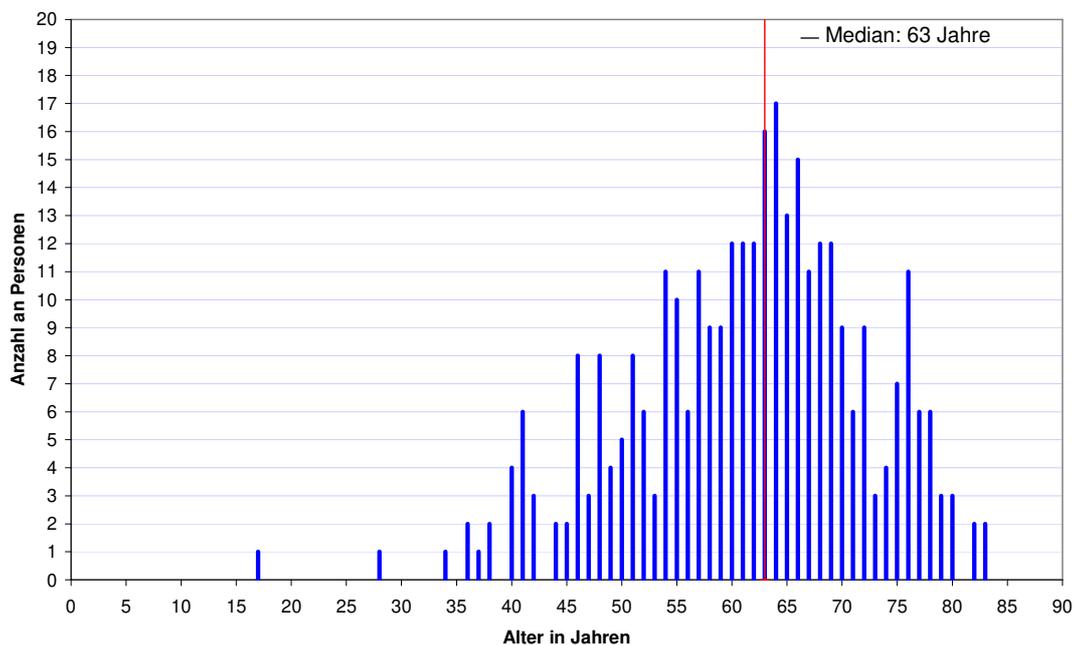


Abb. 3.3 Altersverteilung des Studienkollektivs (n=329)

Beim weiblichen Geschlecht lag das mediane Erkrankungsalter bei 60 Jahren (Range: 34-82) und war drei Jahre geringer als beim männlichen Geschlecht (Median 63; Range: 17-83). Das mediane Erkrankungsalter bei Patienten mit NSCLC betrug 63 Jahre (Range: 17-83) und mit SCLC 62 Jahre (Range 40-83).

### 3.1.1.4 Stadieneinteilungen

#### TNM-Klassifikation

Bei 64 Patienten (19,5% des Kollektivs) gab es keine Angaben über die primäre lokale Tumorausbreitung (T). Bei 88 Patienten (26,7% des Kollektivs) war der Lymphknotenstatus nicht bekannt (N; überwiegend M1 Situation). Tab. 3.1 zeigt die Verteilung der TNM-Klassifikation im Studienkollektiv sowie im SCLC und NSCLC. Am häufigsten trat in 213 Fällen (64,7% des Kollektivs) eine primär metastasierte Tumorerkrankung (M1) auf.

TNM	SCLC n=89		NSCLC n=240		Gesamt n=329	
T unbekannt	22	24,7%	42	17,5%	64	19,5%
T1	5	5,6%	24	10,0%	29	8,8%
T2	29	32,6%	83	34,6%	112	34,0%
T3	6	6,7%	31	12,9%	37	11,2%
T4	27	30,3%	60	25,0%	87	26,4%
N unbekannt	30	33,7%	58	24,2%	88	26,7%
N0	4	4,5%	45	18,8%	49	14,9%
N1	3	3,4%	24	10,0%	27	8,2%
N2	29	32,6%	69	28,8%	98	29,8%
N3	23	25,8%	44	18,3%	67	20,4%
M0	24	27,0%	92	38,3%	116	35,3%
M1	65	73,0%	148	61,7%	213	64,7%

Tab. 3.1 Einteilung nach TNM des SCLC, NSCLC und des Gesamtkollektivs

### Metastasen und Metastasenlokalisation

Ungefähr  $\frac{3}{4}$  der Patienten mit primär metastasiertem Lungenkarzinom (70,9%) (n=151) hatte multiple Organmanifestation, einzelne Organsysteme waren bei 62 Patienten (29,1% der metastasierten Lungenkarzinome) betroffen. Am häufigsten wurden cerebrale (n=86; 40,7%), pulmonale (n=103; 48,4%) und ossäre (n=83; 39,0%) Metastasen diagnostiziert. Die häufigsten Metastasierungsorte innerhalb des SCLC und NSCLC sind in Abb. 3.4 aufgeführt.

<b>Metastasenlokalisation</b>	<b>SCLC</b> M1=65 Patienten	<b>NSCLC</b> M1=148 Patienten
multipel	53 (81,5%)	98 (66,2%)
Lunge/Pleura	27	76
Leber	28	39
Knochen	25	58
ZNS	24	62
Nebennieren	23	28
Femmetastasen	11	14
andere Organe	23	42

Abb. 3.4 Metastasenlokalisation innerhalb des SCLC und NSCLC (n=213)

### UICC-Klassifikation

Nach der Klassifikation der UICC von 2002 entfielen auf das Stadium I 10,0% der Patienten im Studienkollektiv, auf das Stadium II 4,0%, auf das Stadium III 21,3% und auf das Stadium IV 64,7%. Ein lokal fortgeschrittenes (IIIB) oder metastasiertes Stadium (Stadium IV) lag somit bei 260 Patienten (79,0% des Kollektivs) vor. (vgl. Abb. 3.5).

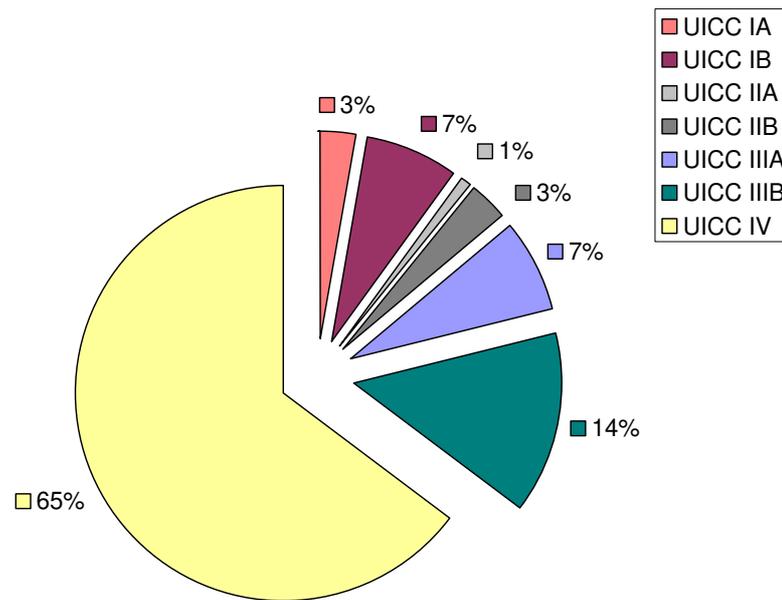


Abb. 3.5 Stadienverteilung des Studienkollektivs (n=329)

Die Verteilung der Stadien nach UICC innerhalb der histologischen Subgruppen (SCLC und NSCLC) zeigt Tab. 3.2. Beim SCLC gab es zwei Patienten im Stadium I, einen im Stadium II sowie 21 im Stadium III, beim NSCLC waren 31 Patienten im Stadium I, 12 im Stadium II und 70 im Stadium III.

	SCLC n=89		NSCLC n=240		Gesamt n=329	
I	2	2,2%	31	12,9%	33	10,0%
II	1	1,1%	12	5,0%	13	4,0%
III	21	23,6%	49	20,4%	70	21,3%
IV	65	73,0%	148	61,7%	213	64,7%

Tab. 3.2 Klassifikation nach UICC des SCLC, NSCLC und des Gesamtkollektivs

### 3.1.1.5 Initiale Symptomatik und Komorbidität

Angaben über die initiale Beschwerdesymptomatik fanden sich in 256 Fällen (77,8% des Kollektivs). Bei 24 Patienten (7,3% des Kollektivs) war das Lungenkarzinom ein asymptomatischer Zufallsbefund. 87 Patienten (26,4% des Kollektivs) berichteten über eine B-Symptomatik. Klinische Symptome ausgelöst durch den Primärtumor hatten 143 Patienten (43,5% des Kollektivs). Am häufigsten trat in diesem Fall Husten (n=73) und Dyspnoe (n=82) auf. Metastasenbedingte Symptome lagen in 121 Fällen vor (36,8% des Kollektivs). Hier fiel ein Anteil von 47,9% (58 Patienten) mit einer neurologischen Symptomatik auf.

Angaben über Komorbidität bei Erstdiagnose gab es bei 318 Patienten (96,7% des Gesamtkollektivs). Hiervon hatten 214 Patienten (65,0% des Kollektivs) mindestens eine Komorbidität. Am häufigsten lag ein Hypertonus vor (140 Patienten, 42,6% des Studienkollektivs), gefolgt von einer *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) (84 Patienten, 25,5% des Studienkollektivs), einer koronaren Herzerkrankung (62 Patienten, 18,8% des Studienkollektivs) und Diabetes mellitus Typ 2 (47 Patienten, 14,3% des Studienkollektivs). 32 Patienten (9,7% des Studienkollektivs) besaßen gemäß Body-Mass-Index eine Adipositas I-III (vgl. Anhang).

### 3.1.1.6 Karnofsky-Index (KI)

221 Patienten (67,2% des Kollektivs) hatten einen bei Diagnosestellung dokumentierten KI, bei 107 Patienten (32,5% des Kollektivs) gab es keine Angaben. Am häufigsten lag der KI bei 90% (n=89), gefolgt von einem KI von 80% (n=74). Zehn Patienten besaßen einen KI 100%. Somit hatte die Mehrzahl der Studienpatienten (n= 173, 52,6% des Kollektivs) einen KI über 70%.

Die Verteilung des KI innerhalb der NSCLC- und SCLC-Kollektive beschreibt Abb. 3.6. Bei 59 Patienten mit SCLC und 163 mit NSCLC fanden sich Angaben über einen KI bei Erstdiagnose. Ein Patient mit SCLC und neun mit NSCLC hatten einen KI 100%, 23 Patienten mit SCLC und 66 mit NSCLC einen KI 90% sowie 19 Patienten mit SCLC und 55 mit NSCLC einen KI 80%.

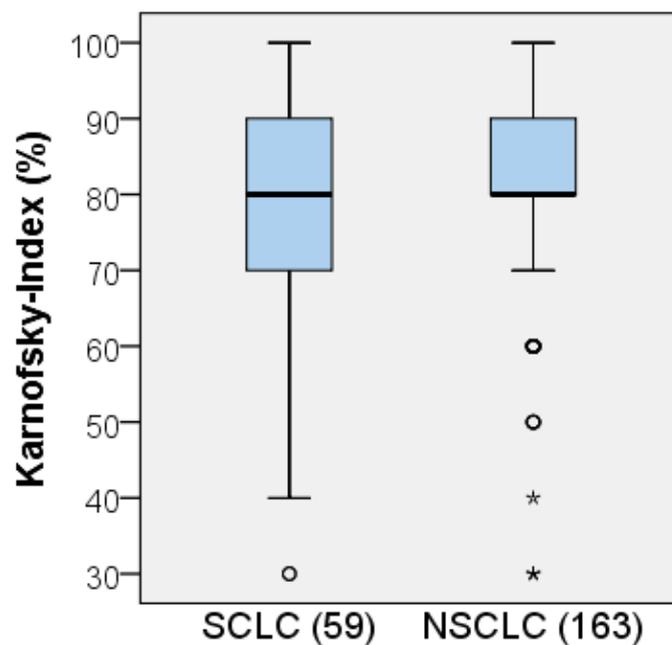


Abb. 3.6 Boxplot bei bekannten Karnofsky-Index (n=222)

### 3.1.1.7 Nikotinabusus

Bei 239 Patienten (72,6% des Kollektivs) gab es Informationen über das Rauchverhalten. Hiervon waren 224 Patienten zum Diagnosezeitpunkt Raucher, 15 Patienten bekannte Nichtraucher. Unter den 89 Patienten mit SCLC befanden sich 65 Raucher (73,0% des SCLC) und ein Nichtraucher (1,1% des SCLC). Patienten mit NSCLC rauchten bei Diagnosestellung in 159 Fällen (66,3% des NSCLC), 14 waren Nichtraucher (5,3% des NSCLC).

In 153 Fällen (46,5% des Kollektivs) lagen Angaben über die Stärke des Nikotinkonsums vor. Dies wurde in *pack years* (py) angegeben. *Pack year* bezeichnet den Wert aus der Anzahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen multipliziert mit den Raucherjahren. Der mediane Wert der *pack years* betrug für die 153 Patienten 40 pys mit einer Spanne von 10 bis 120 pys. Männliche Raucher wiesen im Vergleich zu weiblichen Raucherinnen ein intensiveres Rauchverhalten auf (50 vs. 33 pys) (vgl. Boxplots in Abb. 3.7). Sowohl beim NSCLC als auch beim SCLC lag der mediane Wert bei 40 pys.

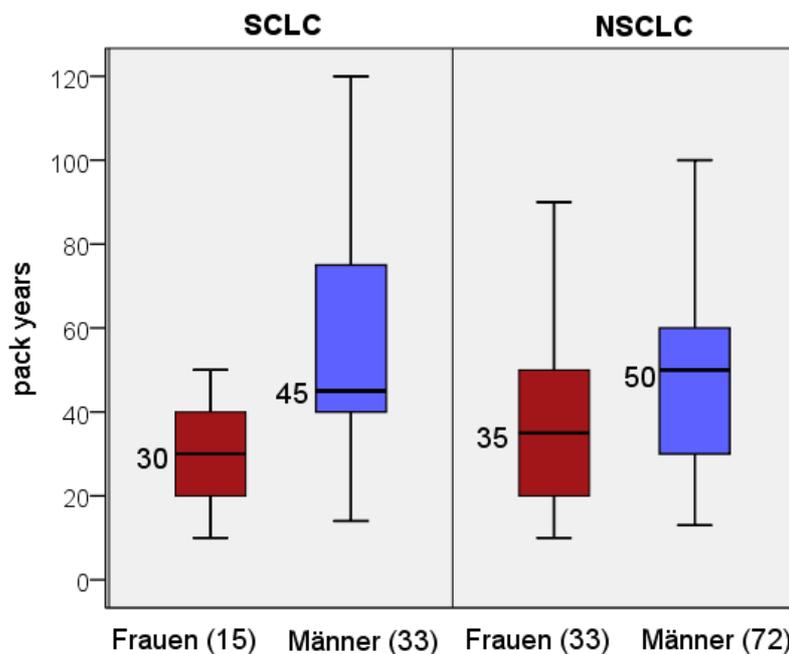


Abb. 3.7 Boxplot der *pack years* nach Histologie und Geschlecht (n=153)

### 3.1.1.8 Tumormarker

Im Studienkollektiv wurden routinemäßig die Tumormarker CEA und Cyfra21-1 sowie NSE und ProGRP bestimmt. Angaben über den Tumormarker CEA gab es bei 225 Patienten (68,4% des Kollektivs), über Cyfra 21-1 bei 230 (69,9% des Kollektivs), über NSE bei 237 (72,0% des Kollektivs) und über ProGRP bei 193 Patienten (58,7% des Kollektivs) (vgl. Tab. 3.3).

Der CEA-Wert war mit 147 erhöhten Befunden (oberhalb Cut off von 3,3 ng/ml) der am häufigsten erhöhte Tumormarker des Studienkollektivs. 119 Patienten mit NSCLC (49,6% der NSCLC) und 28 Patienten mit SCLC (31,5% der SCLC) besaßen eine erhöhte CEA-Konzentration. Innerhalb des SCLC-Kollektivs waren vor allem die Tumormarker NSE und ProGRP erhöht, während bei Patienten mit NSCLC v. a. CEA und Cyfra 21-1 erhöhte Werte aufwiesen.

		<b>Gesamtkollektiv n=329</b>	<b>SCLC n=89</b>	<b>NSCLC n=240</b>
<b>CEA</b>	bekannte Werte	225 (68,4%)	53 (59,6%)	172 (71,7%)
> 3,3 ng/ml	erhöht/Anteil%	147 65,3%	28 52,8%	119 69,2%
≤ 3,3 ng/ml	nicht erhöht/Anteil%	78 34,7%	25 47,2%	53 30,8%
<b>Cyfra 21-1</b>	bekannte Werte	230 (69,9%)	52 (58,4%)	178 (74,2%)
> 3,2 ng/ml	erhöht/Anteil%	127 55,2%	14 26,9%	113 63,5%
≤ 3,2 ng/ml	nicht erhöht/Anteil%	103 44,8%	38 73,1%	65 36,5%
<b>NSE</b>	bekannte Werte	237 (72,0%)	72 (80,9%)	165 (68,8%)
> 16,3 µg/l	erhöht/Anteil%	135 57,0%	61 84,7%	74 44,8%
≤ 16,3 µg/l	nicht erhöht/Anteil%	102 43,0%	11 15,3%	91 55,2%
<b>ProGRP</b>	bekannte Werte	193(58,7%)	64 (71,9%)	129 (53,8%)
> 38 pg/ml	erhöht/Anteil%	82 42,5%	52 81,2%	30 23,3%
≤ 38 pg/ml	nicht erhöht/Anteil%	111 57,5%	12 18,8%	99 76,7%

Tab. 3.3 Tumormarker beim Gesamtkollektiv, SCLC und NSCLC

Tab. 3.4 gibt die Verteilung der Höhe der Tumormarker mit ihren jeweiligen Medianen und Spannweiten an. Die Mediane der Tumormarker CEA und Cyfra21-1 waren bei Patienten mit NSCLC (7,2 ng/ml, 3,9 ng/ml) höher als bei denen mit SCLC (4,5 ng/ml, 1,9 ng/ml). Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit SCLC im Vergleich zu NSCLC-Patienten höhere mediane NSE- und ProGRP-Werte (49,8 µg/l und 511 pg/ml vs. 16,6 µg/l und 25 pg/ml).

	<b>Median (Spanne)</b>			
	<i>Cut-off</i>	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>SCLC</b>	<b>NSCLC</b>
<b>CEA</b> (n=207)	<b>3,3 ng/ml</b>	6,7 ng/ml (0,1-3279,0)	4,5 ng/ml (0,3-1121,0)	7,2 ng/ml (0,1-3279,0)
<b>Cyfra 21-1</b> (n=230)	<b>3,2 ng/ml</b>	3,9 ng/ml (0,5-496,0)	1,9 ng/ml (0,5-48,0)	3,9 ng/ml (0,5-496,0)
<b>NSE</b> (n=215)	<b>16,3 µg/l</b>	19,3 µg/l (6,4-1020,0)	49,8 µg/l (7,2-1020,0)	16,6 µg/l (6,4-639,0)
<b>ProGRP</b> (n=167)	<b>38 pg/ml</b>	37 pg/ml (2,0-6500,0)	511 pg/ml (7,2-6500,0)	25 pg/ml (2,0-2810,0)

Tab. 3.4 Verteilung der Höhe der Tumormarker

### 3.1.1.9 Laborparameter

Zusätzlich zu den Tumormarkern gab es bei 159 Patienten (48,3% des Kollektivs) Angaben über die LDH bei Erstdiagnose. Hiervon besaßen 82 Patienten (24,9% des Kollektivs) einen erhöhten und 77 Patienten (23,4% des Kollektivs) einen nicht erhöhten Wert. Der mediane Wert der LDH betrug 289 U/l (Range: 116-5000 U/l) (107 Patienten) mit einem *Cut-off*-Wert von 240 U/l.

168 Patienten d.h. ein Anteil von 51,1% des Studienkollektivs hatten ein bekanntes CRP und 166 Patienten d.h. ein Anteil von 50,5% des Studienkollektivs besaßen bekannte Leukozyten. Hiervon präsentierten sich 108 Patienten mit einem erhöhten CRP (*Cut-off*  $\leq 0,4$  mg/dl) und 46 Patienten mit erhöhten Leukozytenzahlen (*Cut-off* 3,9-11,0 G/l).

### 3.1.1.10 Therapie

224 Patienten des Studienkollektivs erhielten eine primäre Chemotherapie und 70 Patienten wurden primär operiert. Bei elf Patienten erfolgte eine palliative Radiatio ohne weiterführende Therapie und bei sechs Patienten eine primäre Gabe eines Tyrosinkinaseinhibitors. Bei 24 Patienten war das initiale Therapieverfahren unbekannt (vgl. Abb. 3.8).

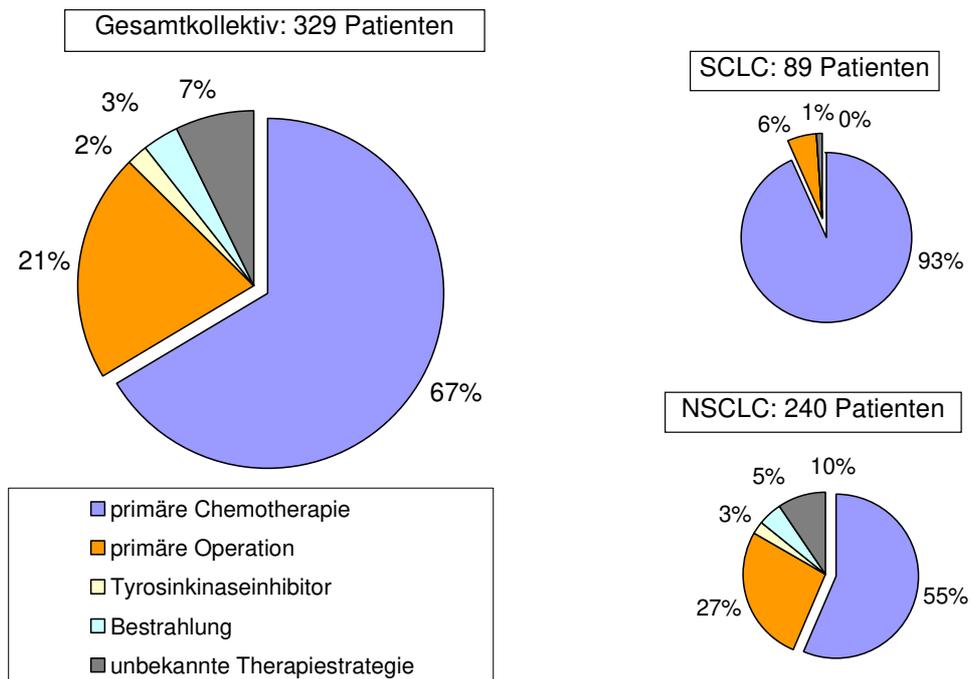


Abb. 3.8 Therapiestrategien beim Gesamtkollektiv, SCLC und NSCLC

### 3.1.2 Überlebensdaten des gesamten Studienkollektivs

#### 3.1.2.1 Überleben des Studienkollektivs

Das mediane Gesamtüberleben des Studienkollektivs (329 Patienten) betrug elf Monate mit einer Spanne von 0 bis 186 Monaten (95% CI 9,891-12,109 Monate). Die 1-Jahresüberlebensrate (1-JÜR) lag bei 42,1% und die 2-JÜR bei 21,6% (vgl. auch Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 3.9). Insgesamt befanden sich 38 zensierte Daten im Patientenkollektiv (11,8% der Patienten). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 90 Monaten.

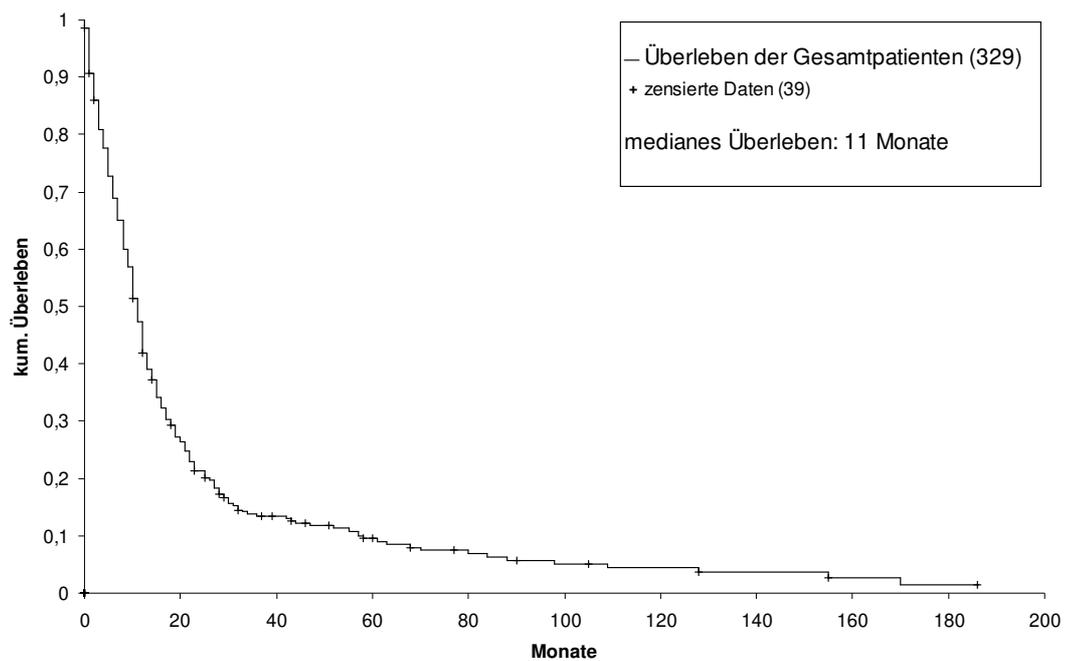


Abb. 3.9 Kaplan-Meier-Kurve des gesamten Studienkollektivs (n=329)

### 3.1.2.2 Überleben nach TNM-Klassifikation

#### T-Status des Gesamtkollektivs

Bei 265 Patienten (80,5% des Gesamtkollektivs) war der T-Status bei Diagnosestellung dokumentiert. Ein Anteil von 8,8% des Gesamtkollektivs besaß einen T1-Status und 34,0% einen T2-Status. Ein T3- bzw. T4-Status trat bei 11,2% bzw. 26,4% des Gesamtkollektivs auf (vgl. Tab. 3.1). Der Log-Rank Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied mit  $p=0,008$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.10). Das mediane Überleben reichte von 13 Monaten (95%CI 13,172-22,828 Mo) bei Patienten mit einem T1-Status bis zu neun Monaten (95%CI 6,559-11,441 Mo) bei einem T4-Status. Der Log-Rank Test beim Vergleich T1/T4 bzw. T2/T4 ergab eine statistische Signifikanz mit  $p=0,002$  bzw.  $p=0,009$ . Die anderen Gruppen zeigten untereinander keinen statistisch signifikanten p-Wert (T1/T2:  $p=0,194$ ; T2/T3:  $p=0,291$ ; T3/T4:  $p=0,396$ ; T1/T3:  $p=0,071$ ).

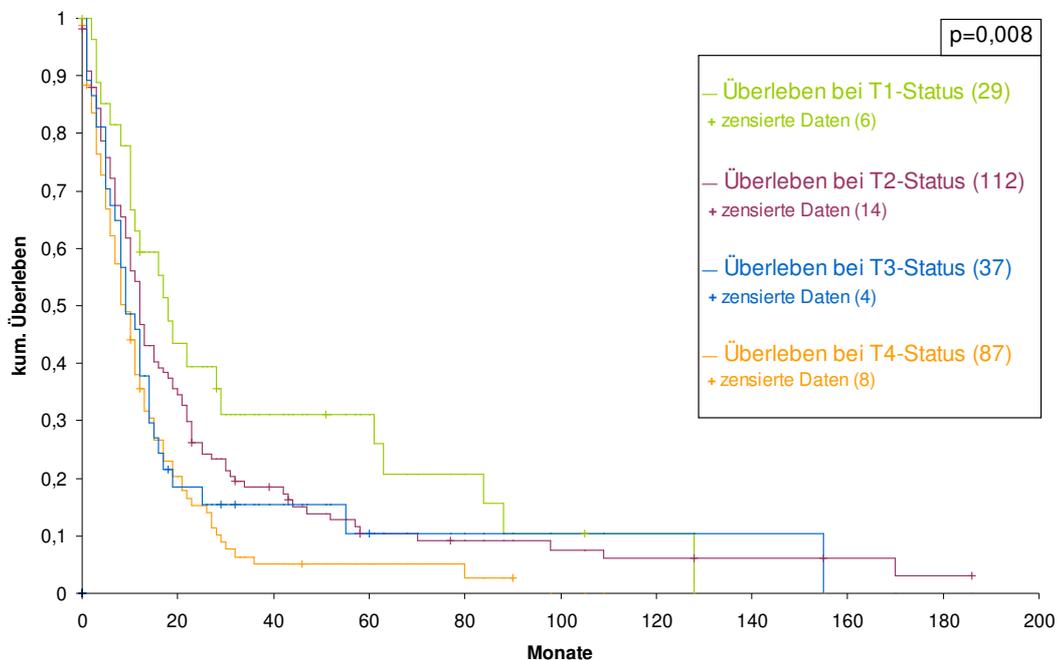


Abb. 3.10 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach bekanntem T-Status (n = 265)

### N-Status des Gesamtkollektivs

Bei 214 Patienten (73,3% des Gesamtkollektivs) war der N-Status bei Diagnosestellung bekannt. 49 Patienten (14,9% des Gesamtkollektivs) hatten bei Diagnosestellung einen N0-Status. In 8,2%, 29,8%, sowie 20,4% der Fälle lag ein N1-, N2- oder N3-Status vor. Der Log-Rank Test ergab bezüglich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der nodalen Metastasierung einen statistisch signifikanten Unterschied mit  $p < 0,001$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.11). Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem N0-Status betrug 22 Monate (95%CI 17,322-26,478 Mo), bei einem N1-Status zwölf Monate (95%CI 4,005-19,995 Mo). Für Patienten mit einem N2- oder N3-Status lag die mediane Überlebenszeit bei elf Monaten (95%CI 9,106-12,894 Mo, bzw. 8,103-13,897 Mo). Der Log-Rank Test zeigte zwischen den Gruppen N0 und N1-3 einen statistisch signifikanten Unterschied mit  $p < 0,001$ , jedoch ergab der Vergleich der anderen Gruppen untereinander keine statistische Signifikanz (N1/N2:  $p = 0,135$ ; N2/N3:  $p = 0,689$ ; N1/N3:  $p = 0,093$ ).

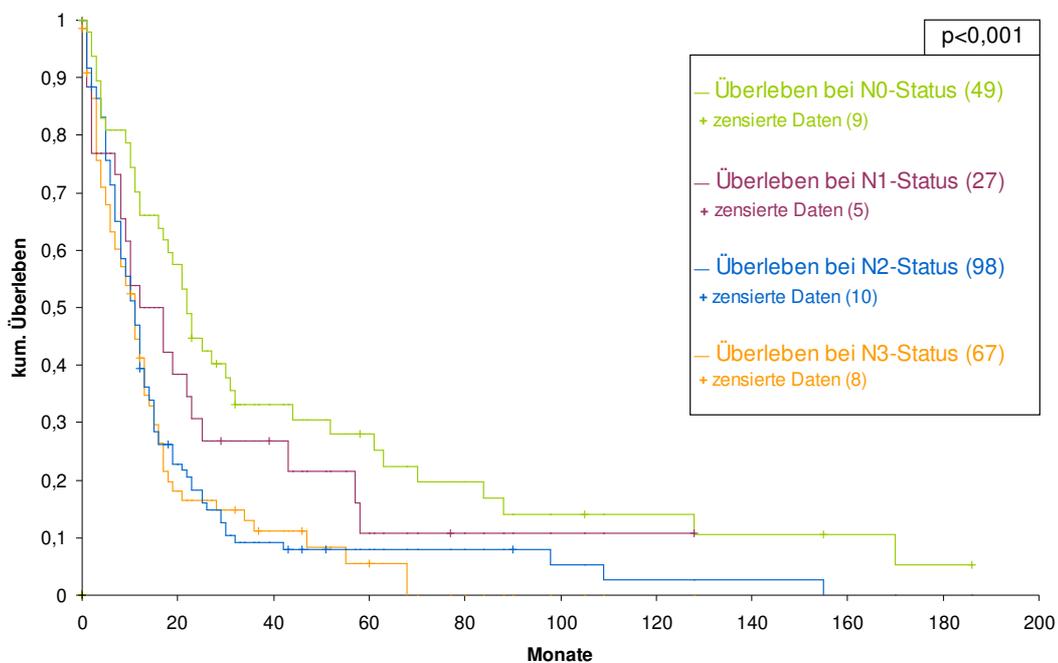


Abb. 3.11 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach bekanntem N-Status (n=241)

### M-Status des Gesamtkollektivs

116 Patienten wiesen bei Diagnosestellung keine Fernmetastasierung auf (M0), 213 Patienten (64,7% des Gesamtkollektivs) besaßen primäre Metastasen (M1). Der Log-Rank Test war hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit einer primären Metastasierung statistisch signifikant mit  $p < 0,001$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.12). Die mediane Überlebenszeit für Patienten ohne primäre Metastasen betrug 21 Monate (95%CI 17,820-24,180 Mo), mit primären Metastasen acht Monate (95%CI 6,729-9,271 Mo).

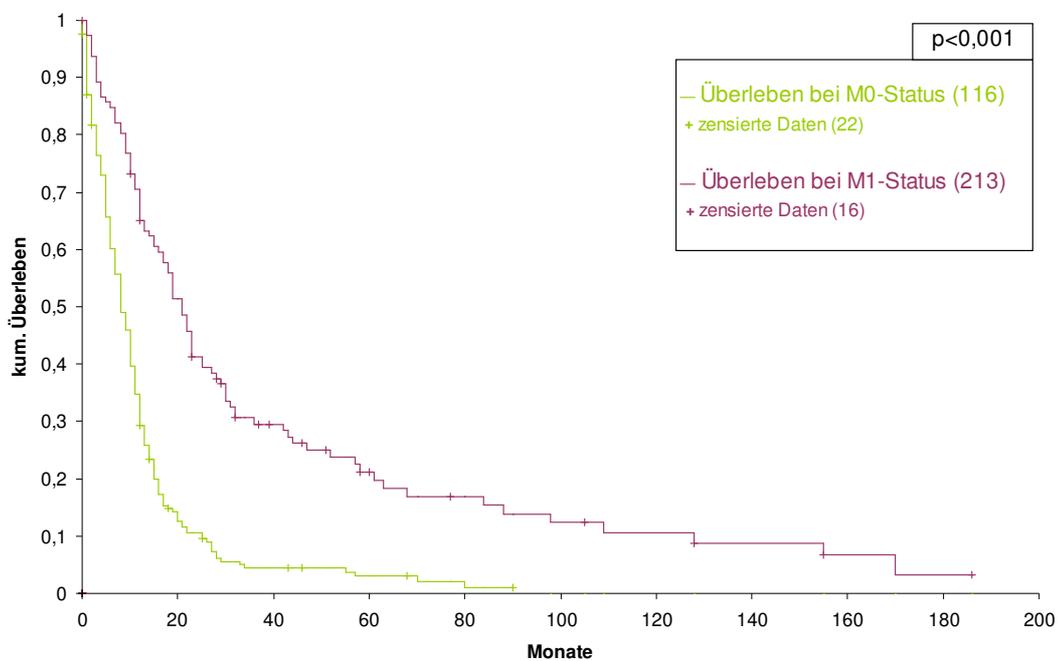


Abb. 3.12 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach M-Status (n=329)

### 3.1.2.3 Überleben nach UICC-Stadien

Die prozentualen Anteile der UICC-Stadien I-IV am Gesamtkollektiv wurden in Abb. 3.5 beschrieben. Der Log-Rank Test zeigte hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der UICC-Stadien I-IV einen statistisch signifikanten Unterschied mit  $p < 0,001$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.13). Die medianen Überlebenszeiten der Patienten reichten von 31 Monaten im Stadium I bis zu acht Monaten im Stadium IV (vgl. Tab. 3.5). Nach zwölf Monaten lebten noch 81,3% der Patienten im Stadium I, 83,3% im Stadium II, 54,2% im Stadium III und 29,4% im Stadium IV. Mit Ausnahme der Gruppenvergleiche UICC I mit II ( $p = 0,783$ ) bzw. UICC II mit III ( $p = 0,050$ ) ergab der Log-Rank-Test statistisch signifikante Unterschiede für die einzelnen Stadien nach UICC untereinander (UICC I/III:  $p = 0,001$ ; UICC I/IV:  $p < 0,001$ ; UICC II/IV:  $p < 0,001$ ; UICC III/IV:  $p < 0,001$ ).

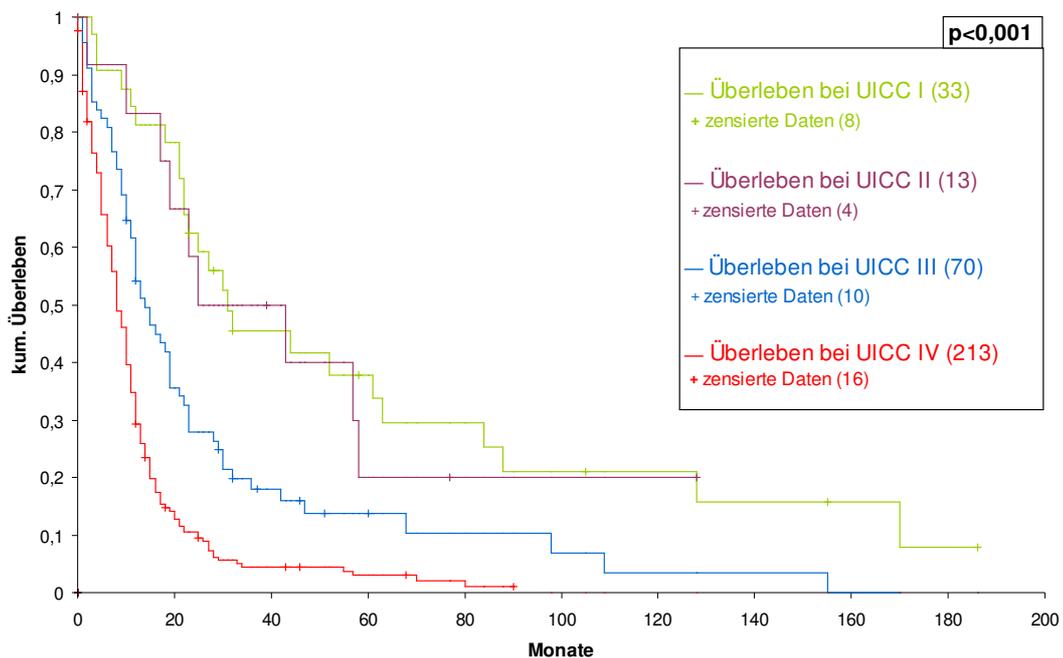


Abb. 3.13 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach UICC-Stadien I-IV (n=329)

Stadium	Anzahl	zensiert	Median [Mo]	95%CI [Mo]	Spanne [Mo]
UICC I	33 (10,0%)	8 (24,2%)	31	9,975 – 52,025	0 – 186
UICC II	13 (4,0%)	4 (30,8%)	25	0 – 55,862	0 – 128
UICC III	70 (21,3%)	10 (14,3%)	14	10,438 – 17,562	0 – 155
UICC IV	213 (64,7%)	16 (7,5%)	8	6,729 – 9,271	0 – 90

Tab. 3.5 Medianes Überleben des Studienkollektivs nach UICC-Stadien I-IV

### 3.1.2.4 Überleben nach Histologie

Die mediane Überlebenszeiten der Patienten mit NSCLC und SCLC betragen unabhängig vom Stadium der Erkrankung elf Monate (95%CI 6,072-9,928 Mo bzw. 95%CI 7,045-10,955 Mo). Die 1-Jahresüberlebensrate des SCLC lag bei 43,0%, des NSCLC bei 41,6%. Der Log-Rank Test zeigte einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,941$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.14).

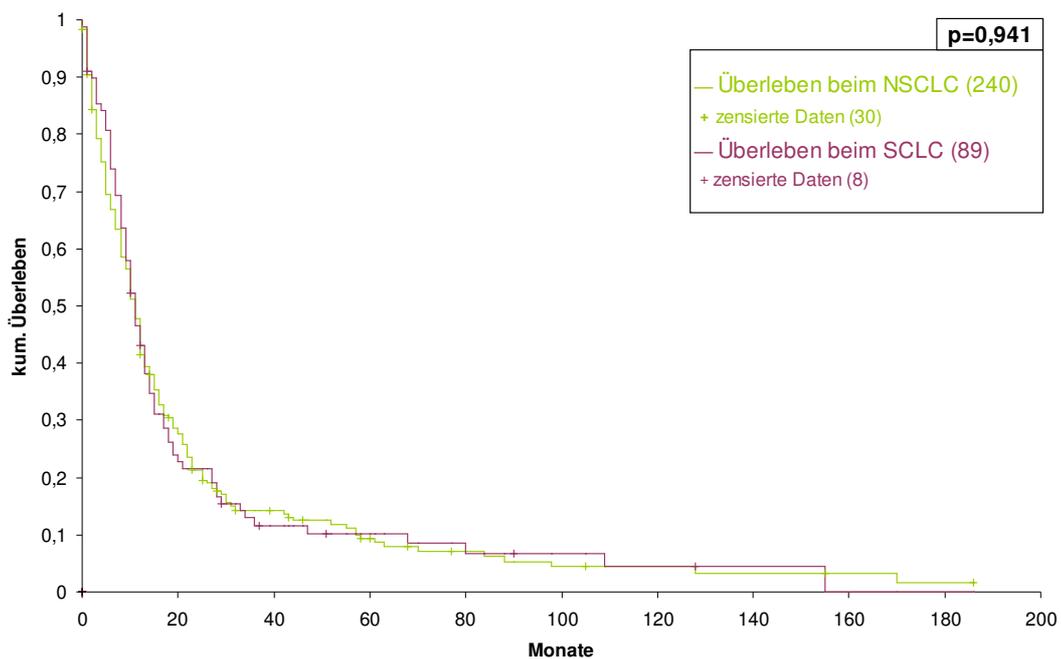


Abb. 3.14 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Histologie (n=329)

Von den insgesamt 89 Patienten mit histologisch gesicherten SCLC lag bei 11 Patienten (12,4% des SCLC) ein lokal begrenztes Stadium (I-IIIa), bei 78 Patienten (87,6% des SCLC) eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung

(IIIB/IV) vor. Von den 240 Patienten mit NSCLC hatten 58 Patienten (24,2% des NSCLC) ein lokal begrenztes Stadium (I-III A), 182 Patienten (75,8% des NSCLC) eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankungssituation (IIIB/IV). Die Vergleiche der Überlebenskurven der Stadien I-III A bei SCLC mit denen bei NSCLC sowie der fortgeschrittenen Stadien (IIIB/IV) bei SCLC mit denen bei NSCLC ergaben mittels Log-Rank Test keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,153$  bzw.  $p=0,604$ ). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit lokal begrenzten SCLC lag bei 19 Monaten (95% CI 0-104,629 Mo), die der NSCLC-Patienten mit denselben Stadien bei 25 Monaten (95% CI 18,710-31,290 Mo). Patienten mit einem SCLC im Stadium IIIB/IV hatten eine mediane Überlebenszeit von zehn Monaten (95% CI 7,877-12,123 Mo), die mit einem fortgeschrittenen NSCLC von acht Monaten (95% CI 6,454-9,546 Mo).

### 3.1.2.5 Überleben nach B-Symptomatik

Angaben über die klinische Symptomatik bei Diagnosestellung lagen in 256 Fällen (77,8% des Gesamtkollektivs) vor. Bei 23 Patienten (6,9% des Gesamtkollektivs) handelte es sich um einen asymptomatischen Zufallsbefund, 233 Patienten (70,8% des Gesamtkollektivs) berichteten über mindestens ein Symptom (vgl. Anhang). Hier gab es lokale Symptome (bei 143 Patienten) und metastasenbedingte Symptome (bei 121 Patienten). Der Log-Rank Test ergab beim Vergleich der Überlebensraten der asymptomatischen mit den symptomatischen Patienten einen signifikanten Unterschied mit  $p<0,001$ . Das mediane Überleben betrug bei Patienten ohne Beschwerden 23 Monate (95%CI 15,329-30,661 Mo) und mit Beschwerden neun Monate (95%CI 7,781-10,219 Mo).

Bei 87 Patienten (34,0% mit bekannten Angaben) wurde eine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust >10% des KGs) beschrieben. Hiervon hatten sechs Patienten eine alleinige B-Symptomatik und 81 Patienten zusätzlich andere Symptome. Diese Symptome bestanden aus Husten, Dyspnoe, Hämoptysen und neurologischen Symptome sowie Metastasen bedingte Schmerzen. Der Log-Rank Test ergab für die vier Gruppen asymptotische Patienten, Patienten mit B-Symptomatik mit und ohne weitere Symptome und symptomatische Patienten ohne B-Symptomatik einen signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p < 0,001$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.15).

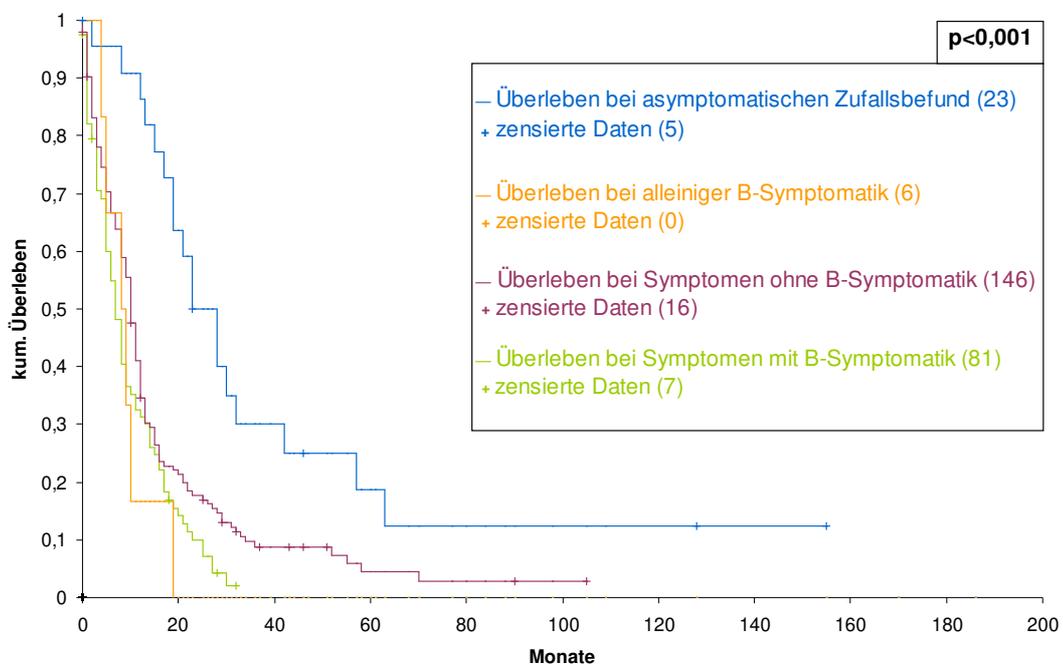


Abb. 3.15 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Erstsymptomatik mit oder ohne B-Symptomatik (n=256)

Beim Vergleich der asymptomatischen Patienten mit Patienten mit B-Symptomatik (ohne oder mit zusätzlichen Symptomen) zeigten sich statistisch signifikante p-Werte ( $p < 0,001$ ). Zudem ergab der Log-Rank Test bei den Gruppen asymptomatische Patienten und symptomatische Patienten, sowie symptomatische Patienten mit und ohne B-Symptomatik statistisch signifikante Werte ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,028$ ), jedoch zeigte der Vergleich der Überlebensraten der weiteren Gruppen untereinander keine statistische Signifikanz (alleinige B-Symptomatik/B-Symptomatik mit anderen Beschwerden:  $p = 0,791$ ; alleinige B-Symptomatik/symptomatische Patienten:  $p = 0,272$ ).

Ein Anteil von 39,1% ( $n = 9$ ) der asymptomatischen Patienten hatte eine lokal fortgeschrittene Erkrankung (Stadium IIIB/IV), bei den symptomatischen Patienten waren es 83,3% der Patienten mit reiner B-Symptomatik ( $n = 5$ ), 89,0% der Patienten ohne B-Symptomatik ( $n = 130$ ) sowie 87,7% mit Symptomen plus einer B-Symptomatik ( $n = 71$ ), die ein Lungenkarzinom im Stadium IIIB/IV besaßen (vgl. Abb. 3.16).

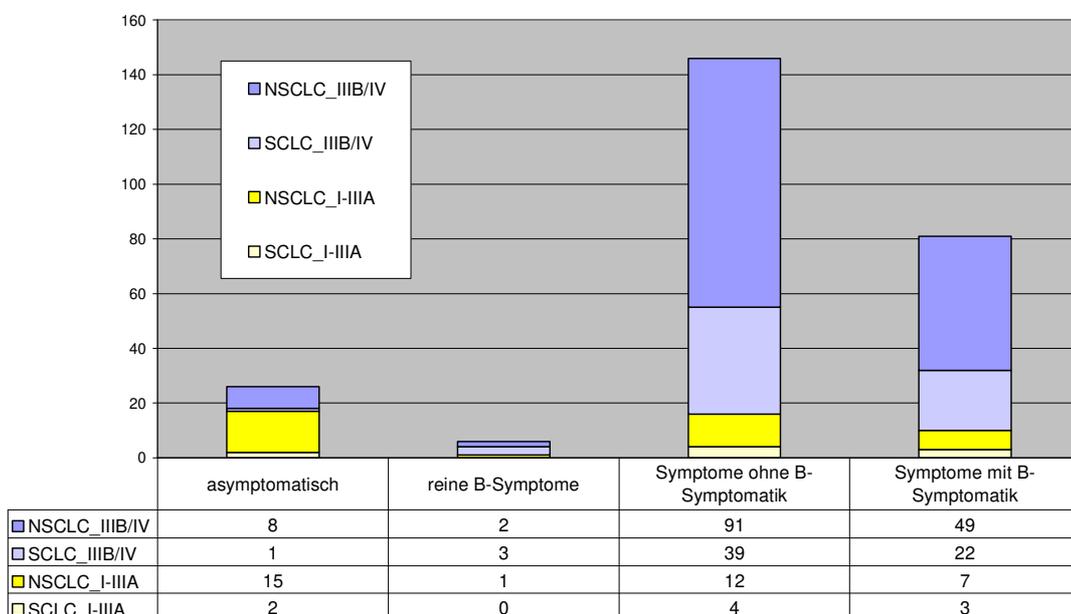


Abb. 3.16 Stadienverteilung innerhalb der a-/symptomatischen Patienten ( $n = 256$ )

### 3.1.2.6 Überleben nach Karnofsky-Index (KI)

Bei 221 Patienten (67,2% des Gesamtkollektivs) wurde der KI bei Erstdiagnose erhoben. Innerhalb unserer Studie war der KI sehr ungleich verteilt, so dass beispielsweise nur 10 Patienten einen KI 100% hatten. Dies entsprach einem Anteil von 3,0% des Studienkollektivs. Aufgrund dieser Verteilung fassten wir die Patienten in Gruppen mit KI 100-90%, mit KI 80-70% und KI 60-50% zusammen. Dies entsprach einem Anteil am Gesamtkollektiv von 30,1% bei KI 100-90% (99 Patienten), einem Anteil von 28,6% bei KI 80-70% (94 Patienten) sowie einem Anteil von 6,7% bei KI 60-50% (22 Patienten). Sieben Patienten besaßen einen KI unter 50%, dies entsprach 2,1% der Studienpatienten. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurden diese Patienten nicht in den Vergleich der Überlebensdaten einbezogen. Der Log-Rank Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied in den Überlebensraten der drei Gruppen mit  $p < 0,001$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.17). Ebenso zeigte der Vergleich der Gruppen untereinander mittels Log-Rank Test statistisch signifikante p-Werte (100-90%/80-70%:  $p = 0,002$ ; 100-90%/60-50%:  $p < 0,001$ ; 80-70%/60-50%:  $p < 0,001$ ). Die mediane Überlebenszeit reichte von 13 Monaten bei Patienten mit einem KI 100-90%, über acht Monate bei KI 80-70% bis zu einem Monat bei KI 60-50% (vgl. Tab. 3.6).

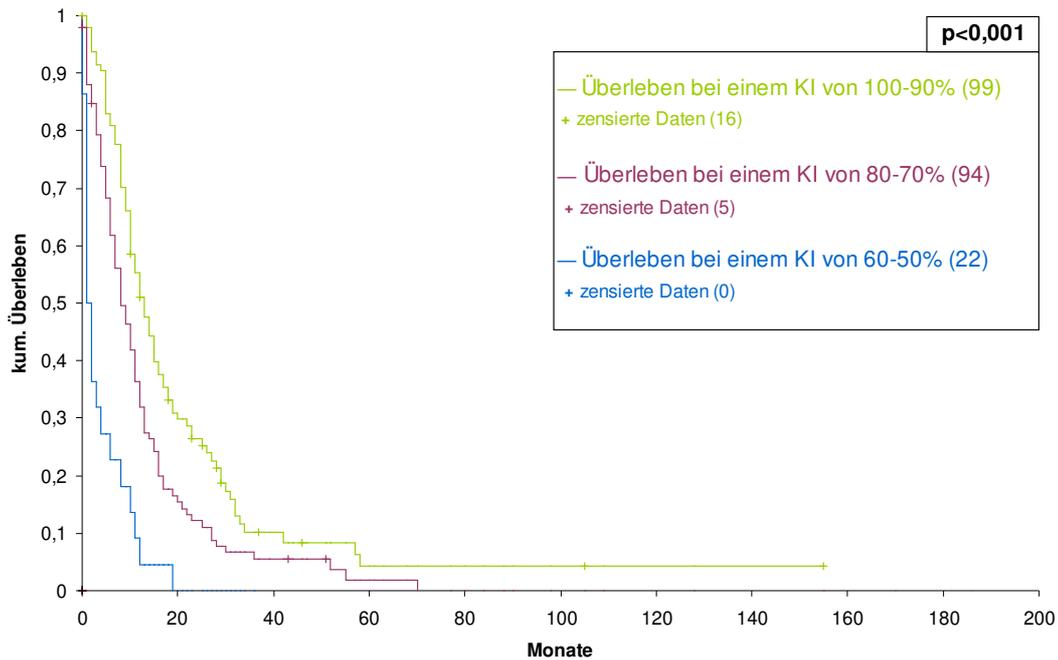


Abb. 3.17 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Karnofsky-Index (KI) (n=215)

Karnofsky-Index (KI)	Anzahl	zensiert	Median [Mo]	95%CI [Mo]	Spanne [Mo]
<b>KI 100-90%</b>	99 (30,1%)	16 (16,2%)	13	10,228 – 15,772	0 – 155
<b>KI 80-70%</b>	94 (28,6%)	5 (5,3%)	8	5,848 – 10,152	0 – 70
<b>KI 60-50%</b>	22 (6,7%)	0 (0%)	1	0,164 – 1,836	0 – 19

Tab. 3.6 Medianes Überleben des Studienkollektivs nach Karnofsky-Index (n=215)

61 Patienten mit einem KI 100-90% (61,6% der Pat. mit KI 100-90%), 78 Patienten mit einem KI 80-70% (83,0% der Pat. mit KI 80-70%) und 15 Patienten mit einem KI 60-50% (68,2% der Pat. mit KI 60-50%) hatten eine primäre Metastasierung (Stadium IV nach UICC). Der Log-Rank Test ergab beim Vergleich der drei Gruppen innerhalb des Stadium IV einen signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p < 0,001$  (100-90%/80-70%:  $p = 0,050$ ; 100-90%/60-50%:  $p < 0,001$ ; 80-70%/60-50%:  $p < 0,001$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten mit einem KI 100-90% zehn Monate (95%CI 8,508-11,492 Mo), für einen KI 80-70% sieben Monate (95%CI 5,309-8,691 Mo) und für einen KI 60-50% einen Monat (95%CI 0,380-1,620 Mo).

### 3.1.2.7 Alter

Die Altersverteilung des Gesamtkollektivs ist in Abb. 3.3 graphisch dargestellt. Aufgrund der sehr ungleichen Altersverteilung wurden die 329 Patienten in vier Altersgruppen unterteilt: unter 41 Jahre, 41-55 Jahre, 56-70 Jahre sowie über 70 Jahre. 12 Patienten (3,6% des Studienkollektivs) hatten ein Alter unter 41 Jahren, 79 Patienten (24,0% des Studienkollektivs) waren zwischen 41 und 55 Jahre und 176 Patienten (53,5% des Studienkollektivs) zwischen 56 und 70 Jahre alt. 62 Patienten (18,8% des Studienkollektivs) besaßen ein Alter über 70 Jahre. Der Vergleich der Überlebensdaten der vier Altersgruppen ergab mittels Log-Rank Test einen statistisch nicht signifikanten p-Wert von 0,077 (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.18).

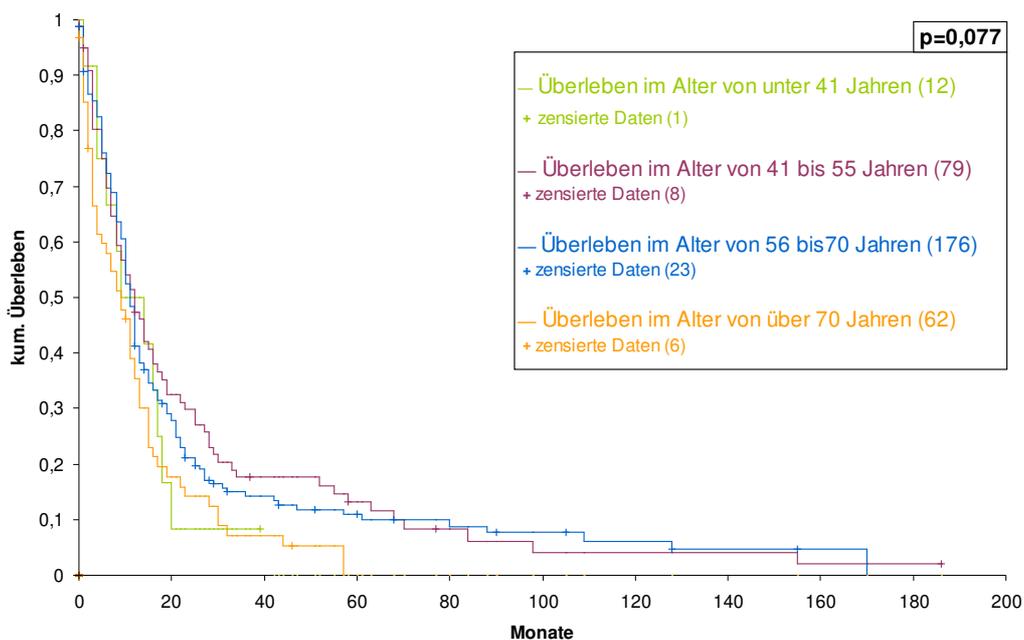


Abb. 3.18 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Altersgruppen (n=329)

Der paarweise Vergleich erbrachte nur für die Gruppen 41-55 Jahre bzw. 56-70 Jahre vs. über 70 Jahre statistisch signifikante p-Werte ( $p=0,011$  bzw.  $p=0,031$ ). Der Log-Rank Test der weiteren Gruppen ergab keine statistisch signifikanten p-Werte ( $<41$

J./41-55 J.:  $p=0,404$ ; <41 J./56-70 J.:  $p=0,524$ ; <41 J./>70 J.:  $p=0,613$ ; 41-55 J./56-70 J.:  $p=0,621$ ).

Das mediane Überleben der unter 41-jährigen lag bei neun Monaten, der 41- bis 55-jährigen bei zwölf Monaten und der 56- bis 70-jährigen bei elf Monaten. Die über 70-jährigen besaßen ein medianes Überleben von neun Monaten (vgl. Tab. 3.7).

Altersgruppen	Anzahl	zensiert	Median [Mo]	95%CI [Mo]	Spanne [Mo]
<b>unter 41 Jahre</b>	12 (3,6%)	1 (8,3%)	9	0 – 19,184	1 – 39
<b>41–51 Jahre</b>	79 (24,0%)	8 (10,1%)	12	8,166 – 15,834	0 – 186
<b>56–70 Jahre</b>	176 (53,5%)	23 (13,1%)	11	9,840 – 12,160	0 – 170
<b>über 70 Jahre</b>	62 (18,8%)	6 (9,7%)	9	5,651 – 12,349	0 – 57

Tab. 3.7 Medianes Überleben des Gesamtkollektivs nach Altersgruppen (n=329)

Vergleicht man mittels Log-Rank Test die Überlebensraten der über 70-jährigen (62 Patienten) mit den unter 70-jährigen Patienten (267 Patienten), zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben mit  $p=0,013$ . Die Patienten mit einem Alter  $\leq 70$  Jahren hatten ein medianes Überleben von elf Monaten (95%CI 9,821-12,179 Mo) und lebten zwei Monate länger als die Patienten im Alter  $>70$  Jahren (Median 9 Monate). In Korrelation mit dem Karnofsky-Index hatten 28 Patienten der  $>70$ -jährigen (45,2% der  $>70$ -jährigen) und 145 Patienten der  $\leq 70$ -jährige (54,3% der  $\leq 70$  Jährige) initial einen KI über 70%. In beiden Altersgruppen war ein fortgeschrittenes Stadium (Stadium IIIB/IV) am häufigsten vertreten. Ein Anteil von 82,3% der Patienten im Alter  $>70$  Jahren (51 Patienten) und 78,3% im Alter  $\leq 70$  Jahren (209 Patienten) hatten ein Stadium IIIB/IV.

### 3.1.2.8 Geschlecht

Für das männliche Geschlecht (214 Patienten, 20 zensierte Daten) ergab sich ein medianes Überleben von zehn Monaten (95% CI 9,863-14,137 Mo). Das weibliche Geschlecht (115 Patienten, 18 zensierte Daten) besaß ein medianes Überleben von zwölf Monaten (95% CI 8,557-11,443 Mo). Der Log-Rank Test ermittelte einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,050$ . Die Verteilung

des Karnofsky-Index war sowohl bei Frauen als auch Männer ähnlich, so hatten 53,9% der Frauen (62 Frauen) und 51,9% der Männer (111 Männer) einen KI über 70%. Die Stadien IIIB/IV zeigten sich zudem innerhalb der Geschlechter ähnlich verteilt. Bei einem Anteil von 78,3% der Frauen (90 Patienten) bzw. von 79,4% der Männer (170 Patienten) lag ein Lungenkarzinom im Stadium IIIB/IV vor.

### 3.1.2.9 Nikotinkonsum

Bei 239 Patienten des Gesamtkollektivs (72,6% des Gesamtkollektivs) war der Raucherstatus bekannt. 224 Patienten waren Raucher (68,1% des Gesamtkollektivs) und 15 Nichtraucher (4,6% des Gesamtkollektivs). Der Log-Rank Test ergab beim Vergleich der Überlebensdaten der Raucher mit denen der Nichtraucher einen statistisch nicht signifikanten Unterschied mit  $p=0,319$ . Die mediane Überlebenszeit der Nichtraucher betrug 19 Monate (95% CI 9,833-28,167 Mo), der Raucher zehn Monate (95%CI 8,471-11,529 Mo) (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.19).

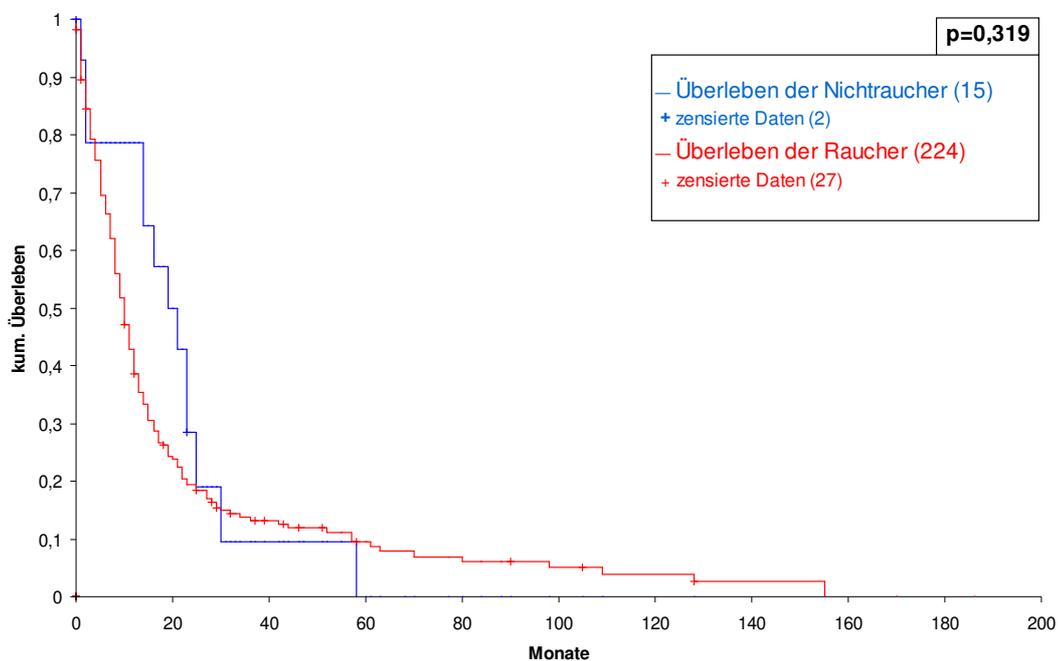


Abb. 3.19 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Raucherstatus (n=239)

Betrachtet man sich das NSCLC gesondert, so waren 159 Patienten mit NSCLC (66,3% der NSCLC) Raucher, 14 Patienten mit NSCLC (5,8% der NSCLC) Nichtraucher und bei 67 Patienten war die Raucheranamnese nicht bekannt (vgl. Kap. 3.1.1.7). Der Log-Rank Test beim Überlebensdatenvergleich hinsichtlich des Rauchverhaltens bei NSCLC-Patienten zeigte einen statistisch nicht signifikanten p-Wert mit 0,284.

### **Nikotinkonsum mit Angaben von *pack years* (pys)**

In insgesamt 153 Fällen des Gesamtkollektivs gab es Angaben über die Anzahl der *pack years* (pys). Der Median der 153 Patienten betrug 40 pys (vgl. auch Abb. 3.7). Wir teilten das Patientenkollektiv anhand der py Angaben in drei Gruppen mit <30 pys, 30 bis 59 pys und  $\geq 60$  pys ein (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.20). 33 Patienten rauchten weniger als 30 pys (21,6% der Patienten mit py Angaben), 77 Patienten 30 bis 59 pys (50,3% der Patienten mit py Angaben) und 43 Patienten über 59 pys (28,1% der Patienten mit py Angaben). Der Vergleich der Überlebensraten der drei Rauchergruppen mittels Log-Rank Test ergab einen statistisch nicht signifikanten Unterschied mit  $p=0,152$ . Ebenso zeigten die Log-Rank Tests der Gruppen untereinander statistisch nicht signifikante p-Werte (<30 pys/30-59 pys:  $p=0,854$ ; <30 pys/ $\geq 60$  pys:  $p=0,126$ ; 30-59 pys/ $\geq 60$  pys:  $p=0,087$ ).

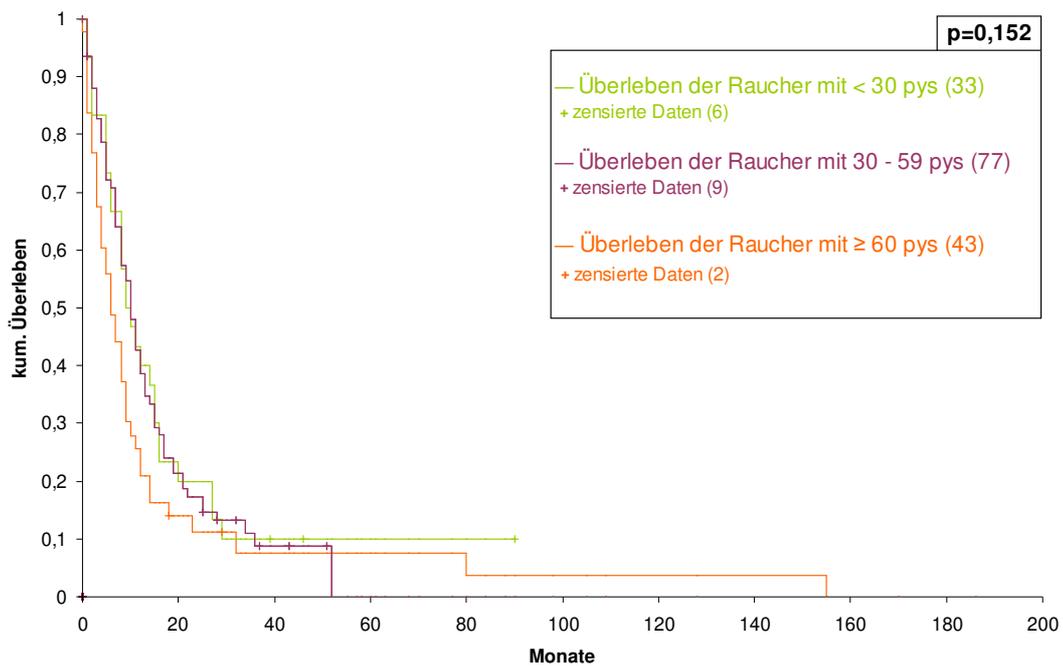


Abb. 3.20 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach *pack years* Angaben (n=153)

Betrachtet man sich das NSCLC gesondert, so hatten 105 Patienten mit bekannten py Angaben (68,6% der Patienten mit py Angaben) ein NSCLC, die wie folgt auf die drei Gruppen verteilt waren: 22 Patienten mit <30 pys (9,2% der Patienten mit NSCLC), 54 Patienten mit 30-59 pys (22,5% der Patienten mit NSCLC) und 29 Patienten mit  $\geq 60$  pys (12,1% der Patienten mit NSCLC). Der Log-Rank Test ergab einen statistisch nicht signifikanten Unterschied mit  $p=0,077$  (<30 pys/30-59 pys:  $p=0,829$ ; <30 pys/ $\geq 60$  pys:  $p=0,063$ ; 30-59 pys/ $\geq 60$  pys:  $p=0,042$ ). Auf die separate Betrachtung des Rauchverhaltens bei SCLC wurde aufgrund der niedrigen Fallzahlen, 48 Patienten mit SCLC und bekannten py Angaben, verzichtet.

### 3.1.2.10 Überleben nach Laborparametern

#### 3.1.2.10.1 Laktatdehydrogenase (LDH)

Bei 159 Patienten (48,3% des Gesamtkollektivs) konnten wir die LDH-Konzentration zum Zeitpunkt der Diagnosestellung retrospektiv ermitteln. Erhöhte LDH-Werte (*Cut-off* 240 U/l) hatten 82 Patienten (24,9% des Gesamtkollektivs), nicht erhöhte LDH-Werte 77 Patienten (23,4% des Gesamtkollektivs). Der Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebensdaten der Patienten mit erhöhten und nicht erhöhten LDH-Werten ergab einen statistisch signifikanten Unterschied mit  $p=0,029$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.21).

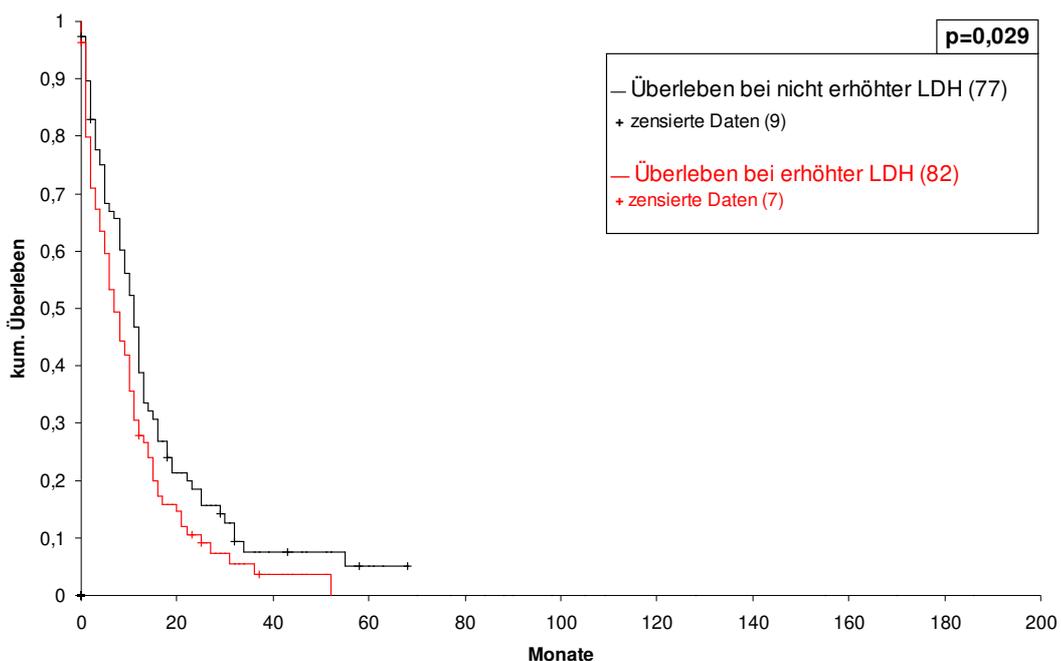


Abb. 3.21 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach LDH (n=159)

Betrachtet man sich die LDH-Werte innerhalb der UICC Stadien, so ergab sich, dass 76 Patienten im fortgeschrittenem Stadium IIIB/IV eine erhöhte LDH hatten (29,2% des Stadium IIIB/IV) und 60 Patienten im Stadium IIIB/IV eine normwertige LDH besaßen (23,1% des Stadium IIIB/IV). Wir verglichen die Überlebensdaten der Patienten im Stadium IIIB/IV bei erhöhter und nicht erhöhter LDH-Konzentration.

Hier ergab sich beim Vergleich der Überlebensdaten ein statistisch nicht signifikanter p-Wert ( $p=0,064$ , vgl. Tab. 3.8). Eine statistische Auswertung der lokal beschränkten Stadien hinsichtlich der LDH erfolgte aufgrund der geringen Fallzahlen nicht. In den Stadien I-III A hatten 17 Patienten eine normwertige LDH (24,6% der Stadien I-III A), 6 Patienten eine erhöhte LDH (8,7% der Stadien I-III A).

Beim NSCLC fanden sich 54 Patienten mit erhöhter LDH (22,5% des NSCLC) und 61 mit nicht erhöhter LDH (25,4% des NSCLC), beim SCLC waren es 28 Patienten mit erhöhter LDH (31,5% des SCLC) und 16 mit normwertiger LDH (18,0% des SCLC). Beim Vergleich der Patienten mit erhöhter und nicht erhöhter LDH-Konzentration innerhalb des SCLC und NSCLC wurden mittels Log-Rank Test statistisch nicht signifikante p-Werte für das Überleben ermittelt (vgl. Tab. 3.8).

LDH	Anzahl an Patienten (zensierte Daten)				medianes Überleben (in Mo) (95%CI)				p-Wert	
	erhöht		nicht erhöht		erhöht		nicht erhöht			
<b>Gesamt</b>	82	(7)	77	(9)	7	(4,826-9,174)	11	(9,062-12,938)	0,029	signifikant
IIIB/IV	76	(6)	60	(5)	6	(3,910-8,090)	10	(7,299-12,701)	0,064	
NSCLC	54	(5)	61	(8)	7	(3,016-10,984)	11	(8,236-13,764)	0,071	
NSCLC IIIB/IV	50	(4)	48	(5)	5	(0,533-9,467)	9	(5,699-12,301)	0,081	
SCLC	28	(2)	16	(1)	8	(4,111-11,889)	13	(11,055-14,945)	0,146	

Tab. 3.8 Medianes Überleben und Log-Rank Test bei LDH

### **3.1.2.10.2 Die Laborparameter C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten**

Bei Diagnosestellung lagen bei 168 Patienten (51,1% des Gesamtkollektivs) CRP-Werte und bei 166 Patienten (50,5% des Gesamtkollektivs) Leukozytenwerte vor. 108 Patienten (32,8% des Gesamtkollektivs) zeigten laborchemisch erhöhte CRP-Werte (*Cut-off*  $\leq 0,4$  mg/dl), 60 Patienten ein normwertiges CRP (18,2% des Gesamtkollektivs). Bei den Leukozytenwerten hatten 46 Patienten erhöhte Leukozytenzahlen (*Cut-off* 3,9-11,0 G/l) (13,9% des Gesamtkollektivs) und 120 Patienten normwertige Leukozyten (36,5% des Gesamtkollektivs).

Aufgrund möglicherweise erhöhter CRP- und Leukozytenwerte in Zusammenhang mit anderen chronisch oder akut entzündlichen Erkrankungen wurden elf Patienten mit unbekanntem Komorbiditätsstatus und sieben Patienten mit bekannten chronischen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Hepatitis C, HIV) bei der Auswertung ausgeschlossen. In dem weiteren Kapitel beziehen sich somit die Überlebensdatenvergleiche auf 163 Patienten mit bekannten CRP-Werten (49,5% des Gesamtkollektivs), auf 162 Patienten mit bekannten Leukozytenzahlen (49,2% des Gesamtkollektivs) sowie auf 157 Patienten mit beiden bekannten Parametern (47,7% des Gesamtkollektivs).

### **Überlebensdaten hinsichtlich C-reaktives Protein (CRP) oder Leukozyten**

105 Patienten (31,9% des Gesamtkollektivs) hatten eine erhöhte CRP-Konzentration ohne bekannte chronische Erkrankung und 58 Patienten einen nicht erhöhten CRP-Wert (17,9% des Gesamtkollektivs). Der Log-Rank Test ergab hinsichtlich der Überlebensdaten beider Patientengruppen einen statistisch signifikanten p-Wert ( $p=0,015$ ) (vgl. Tab. 3.9). 45 Patienten wiesen erhöhte Leukozytenwerte auf (13,7% des Gesamtkollektivs) und 117 Patienten Leukozyten im Normbereich (35,9% des Gesamtkollektivs). Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Überlebensdaten mit  $p=0,002$ .

Es erfolgten Überlebensdatenvergleiche der Patienten mit NSCLC und SCLC hinsichtlich ihrer CRP- und Leukozytenwerte. Beim NSCLC besaßen 81 Patienten

einen erhöhten CRP-Wert (33,8% des NSCLC), 41 Patienten eine normwertige CRP-Konzentration (17,1% des NSCLC). 32 Patienten mit NSCLC (13,3% des NSCLC) hatten erhöhte Leukozytenzahlen und 88 Patienten Leukozytenwerte im Normbereich (36,7% des NSCLC). Es ergaben sich beim NSCLC mittels Log-Rank Test signifikante Überlebensunterschiede hinsichtlich der CRP-Konzentration oder Leukozytenzahl. Diese signifikanten Unterschiede konnten beim SCLC nicht erreicht werden (vgl. Tab. 3.9).

	Anzahl an Patienten (zensierte Daten)				medianes Überleben (in Mo) (95%CI)		p-Wert		
	erhöht	nicht erhöht			erhöht	nicht erhöht			
<b>CRP</b>									
<b>Gesamt</b>	105 (11)	58	(11)	7	(4,336-9,664)	12	(10,604-13,396)	0,015	signifikant
III B/IV	93 (7)	48	(8)	6	(4,159-7,841)	11	(8,817-13,183)	0,025	signifikant
NSCLC	81 (10)	41	(8)	6	(3,442-8,558)	12	(10,505-13,495)	0,036	signifikant
NSCLC III B/IV	73 (7)	33	(6)	5	(2,683-7,317)	11	(8,719-13,281)	0,058	
SCLC	24 (1)	17	(3)	9	(4,216-13,784)	12	(9,176-14,824)	0,249	
<b>Leukozyten</b>									
<b>Gesamt</b>	45 (3)	117	(18)	5	(2,567-7,433)	11	(9,375-12,625)	0,002	signifikant
III B/IV	43 (2)	97	(12)	5	(2,284-7,716)	10	(7,839-12,161)	0,013	signifikant
NSCLC	32 (2)	88	(15)	4	(0,744-7,256)	11	(9,109-12,891)	0,003	signifikant
NSCLC III B/IV	31 (2)	73	(10)	4	(0,000-8,013)	10	(7,536-12,464)	0,049	signifikant
SCLC	13 (1)	29	(3)	6	(3,358-8,642)	12	(9,375-14,625)	0,234	

Tab. 3.9 Medianes Überleben und Log-Rank Test hinsichtlich CRP und Leukozyten

Betrachtet man sich die Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom (Stadium III B/IV), so hatten 93 Patienten im Stadium III B/IV eine erhöhte CRP-Konzentration (35,8% des Stadium III B/IV) und 48 eine normwertige CRP-Konzentration (13,3% des Stadium III B/IV). 43 Patienten hatten erhöhte Leukozyten- (16,5% des Stadium III B/IV) und 97 normwertige Leukozytenzahlen (37,3% des Stadium III B/IV). Die Überlebensvergleiche ergaben hinsichtlich der CRP- und der Leukozytenwerte jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied mit  $p=0,025$  und  $p=0,013$ . Der Überlebensvergleich bei Patienten im fortgeschrittenem NSCLC (Stadium III B/IV) ergab hinsichtlich der Leukozytenwerte eine statistische Signifikanz ( $p=0,049$ ), während eine statistische Signifikanz hinsichtlich der CRP-Konzentration nicht erreicht werden konnte ( $p=0,058$ ) (vgl. Tab. 3.9).

### Überlebensdaten hinsichtlich C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten

Insgesamt waren bei 157 Patienten beide Laborparameter, CRP und Leukozyten, dokumentiert, so dass wir uns die möglichen Laborkonstellationen und deren Überlebenskurven betrachteten. 35 Patienten hatten beide Entzündungsparameter erhöht, bei 50 Patienten lagen beide Parameter im Normbereich. Die Patienten mit bekannten Leukozyten- und CRP-Werten wurden in vier Gruppen eingeteilt (vgl. Tab. 3.10).

CRP	Leukozyten	Anzahl an Patienten (Anteil% an 329 Pat.)		medianes Überleben in Monaten (95%CI)	
—	—	50	15,2%	13	(11,697-14,303)
erhöht	—	65	19,8%	9	(5,917-12,083)
—	erhöht	7	2,1%	8	(4,876-11,124)
erhöht	erhöht	35	10,6%	4	(0,383-7,417)

Tab. 3.10 Medianes Überleben der CRP- und Leukozyten-Kombinationen (n=157)

Der Log-Rank Test für die vier Gruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,003$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.22). Das mediane Überleben betrug für Patienten mit nicht erhöhten CRP- und Leukozytenwerten 13 Monate und für beide erhöhte Parameter vier Monate (vgl. Tab. 3.10).

Der Log-Rank Test zwischen den Gruppen beide Parameter im Normbereich und beide Parameter erhöht ( $p=0,001$ ), sowie beide Parameter im Normbereich und entweder Leukozyten erhöht ( $p<0,001$ ) oder CRP erhöht ( $p=0,026$ ) zeigte statistisch signifikante p-Werte im Überleben. Der paarweise Vergleich der weiteren Gruppen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede (CRP+ Leukos+/CRP+ Leukos-:  $p=0,157$ ; CRP+ Leukos+/CRP- Leukos+:  $p=0,935$ ; CRP+ Leukos-/CRP- Leukos+:  $p=0,142$ ).

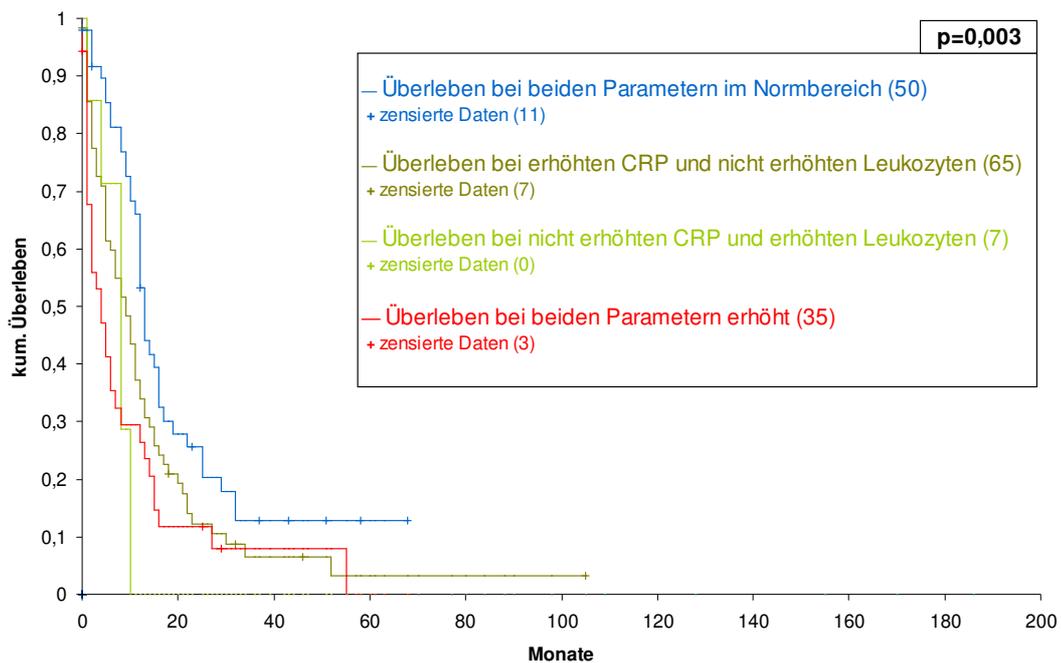


Abb. 3.22 Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach CRP und Leukozyten (n=157)

Wertet man die Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom (Stadium IIIB/IV nach UICC) aus, hatten 40 Patienten im Stadium IIIB/IV Leukozytenzahlen und CRP-Konzentrationen im Normbereich (15,4% des Stadium IIIB/IV) und 33 Patienten erhöhte Leukozyten- und CRP-Werte (12,7% des Stadium IIIB/IV). 55 Patienten besaßen ein isoliert erhöhtes CRP (21,2% des Stadium IIIB/IV) und sieben Patienten isoliert erhöhte Leukozytenzahlen (2,7% des Stadium IIIB/IV). Der Log-Rank Test ergab hinsichtlich der vier Gruppen im Stadium IIIB/IV einen statistisch signifikanten Überlebensunterschied mit  $p=0,013$ . Der paarweise Vergleich zeigte für die Gruppen beide Parameter erhöht und beide Parameter nicht erhöht ( $p=0,004$ ), bzw. für die Gruppen beide Parameter im Normbereich und entweder Leukozyten ( $p=0,002$ ) oder CRP ( $p=0,032$ ) erhöht statistisch signifikante  $p$ -Werte. Der Log-Rank Test der anderen Gruppen ergab untereinander keine statistisch signifikante Unterschiede (CRP+ Leukos+/CRP+ Leukos-:  $p=0,315$ ; CRP+ Leukos+/CRP- Leukos+:  $p=0,999$ ; CRP+ Leukos-/CRP- Leukos+:  $p=0,272$ ).

## 3.2 Kleinzelliges Karzinom (SCLC) (n=89)

### 3.2.1 Charakteristika

Bei 89 von den insgesamt 329 Patienten war ein kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) histologisch oder zytologisch gesichert worden. Davon waren 28 Frauen (31,5% des SCLC) und 61 Männer (68,5% des SCLC). 65 Patienten mit SCLC (73,0% des SCLC) hatten bei Diagnosestellung primäre Metastasen. Die restlichen 24 Patienten (27,0% des SCLC) verteilten sich auf die Stadien I-III B. Weitere Charakteristika finden sich in Abb. 3.23.

SCLC		n=89	
<b>Alter</b>			
	Median 62 Jahre		(40-83 J.)
<b>Stadien nach UICC</b>			
IA	0	LD	24
IB	2	VLD	3
IA	0		
IB	1		
IIIA	8		
IIIB	13		
IV	65	ED	65
<b>Geschlecht</b>			
Frauen	28		(10/18)
Männer	61		(14/47)
<b>Karnofsky-Index</b>			
k.A.	30		(8/ 24)
KI 100%	1		(0/ 1)
KI 90%	23		(10/ 13)
KI 80%	19		(3/ 16)
KI 70%	6		(1/ 5)
KI 60%	5		(1/ 4)
KI 50%	1		(0/ 1)
KI <50%	4		(1/ 3)

Abb. 3.23 Charakteristika des SCLC-Kollektivs

### 3.2.2 Therapie

#### 3.2.2.1 Therapie im Stadium *limited disease* (LD)

Bei 24 Patienten (27,0% des SCLC) lag bei Primärdiagnose ein Stadium *limited disease* vor. In der nachfolgenden Abb. 3.24 sind die verschiedenen kurativen Therapieverfahren der Patienten mit einem Stadium LD aufgeführt. Zusammenfassend erhielten 19 Patienten (79,2% des LD-SCLC) eine primäre Chemotherapie und fünf Patienten (20,8% der LD-SCLC) eine primäre Operation des Tumors. Vier der fünf Patienten mit primärer Operation erreichten eine komplette Remission (CR) und einer eine partielle Remission (PR). Ein Rezidiv nach CR war bei drei Patienten dokumentiert.

LD n=24					
Primäre OP	5	Primäre Chemotherapie	19	plus Radiatio	14
				(T, sequentiell oder simultan)	
PCI	2	PCI	4		
Primäre Operation n=5					
Neoadjuvante Chemo	2			Adjuvante Chemo	2
Resektion		R0	4	R1	1
				R2	0
Primäre Chemotherapie n=19					
Platinhaltig	14			Anthrazyklinhaltig	4
Cisplatin	9	plus Etoposid	7	ACO	2
Carboplatin	5	plus Etoposid	5	ACE	2

Abb. 3.24 Therapie des SCLC im Stadium *limited disease* (n=24)

14 Patienten erhielten bei primärer Chemotherapie eine zusätzliche (simultane oder sequentielle) Radiatio des Primärtumors. Die primäre Chemotherapie bestand in 14 Fällen (73,7% der primären Chemotherapien) aus einer platinhaltigen und in vier Fällen (21,1% der primären Chemotherapien) aus einer anthrazyklinhaltigen Kombination sowie in einem Fall (5,3% der primären Chemotherapien) aus einer platin- und anthrazyklinfreien Kombination. In zwölf Fällen (63,2% der LD-SCLC mit primärer Chemotherapie) erzielte die primäre Chemotherapie eine komplette

Remission (CR) (4 Pat.), eine partielle Remission (PR) (6 Pat.) oder eine stabile Erkrankungssituation (2 Pat.). Zwei Patienten waren unter primärer Chemotherapie progredient (10,5% der LD-SCLC mit primärer Chemotherapie) und bei fünf Patienten erfolgte kein Staging nach Erstlinientherapie oder das Staging-Ergebnis war unbekannt.

Im Durchschnitt wurde die Erstlinienchemotherapie für vier Zyklen durchgeführt. Sechs Patienten (25,0% der LD-SCLC) erhielten nach Remission eine prophylaktische Schädelbestrahlung. Neun Patienten mit LD (37,5% der LD-SCLC) erhielten eine Zweitlinien- und vier (16,7% der LD-SCLC) eine Drittlinientherapie.

### 3.2.2.2 Therapie im Stadium *extensive disease* (ED)

65 Patienten besaßen ein SCLC im Stadium *extensive disease* (ED). In der nachfolgenden Abb. 3.25 sind die verschiedenen Chemotherapiekombinationen aufgeführt. Zusammenfassend erhielten 64 Patienten eine primäre Chemotherapie (98,5% der ED-SCLC). Bei einem Patienten war die primäre Therapie unbekannt. In 12 Fällen (18,8% der ED-SCLC mit primärer Chemotherapie) wurde eine zusätzliche Radiatio des Primärtumors (T) durchgeführt. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhielten im Stadium ED zwei Patienten (3,1% der ED-SCLC).

ED n=65					
Primäre Chemotherapie	64			Unbekannte Therapie	1
plus Radiatio (T, sequentiell oder simultan)	12				
PCI	2				
Kombinationstherapie	59	Monotherapie	3	Unbek. Chemotherapie	2
Regime:					
Platinhaltig	46			Anthrazyklinhaltig	13
Cisplatin	26	plus Etoposid	26	ACO	3
Carboplatin	20	plus Etoposid	17	ACE	9
				EPICO	1
Zweitlinienchemotherapie					
Kombinationstherapie	16	Monotherapie	14		
Platinhaltig	10	mit Topotecan	10		
Anthrazyklinhaltig	6				
Drittlinienchemotherapie					
Kombinationstherapie	8	Monotherapie	11		
Platinhaltig	3	mit Topotecan	4		
Anthrazyklinhaltig	2				

Abb. 3.25 Therapie des SCLC im Stadium *extensive disease*

60 Patienten (92,3% der ED-SCLC) erhielten als Erstlinientherapie eine Kombinationschemotherapie und drei (4,6% der ED-SCLC) eine Monotherapie. Die Kombinationsregime bestanden bei 46 Patienten (76,7% der

Kombinationschemotherapien) aus platinhaltigen Kombinationen und bei 13 Patienten (21,7% der Kombinationschemotherapien) aus anthrazyklinhaltige Schemata.

Die durchschnittliche Zyklanzahl belief sich auf vier Zyklen. 30 Patienten (46,2% der ED-SCLC) erhielten eine Zweitlinienchemotherapie und 19 (29,2% der ED-SCLC) eine Drittlinienchemotherapie (vgl. Abb. 3.25).

Abb. 3.26 zeigt das Therapieansprechen bei primärer Chemotherapie im Stadium LD und ED. Im Stadium ED erreichten 34 Patienten (53,1% der ED-SCLC mit primärer Chemotherapie) eine komplette Remission (4 Pat.), eine partielle Remission (23 Pat.) oder eine stabile Erkrankungssituation (7 Pat.). 13 Patienten waren im Staging bei initialer Therapie progredient (20,3% der ED-SCLC mit primärer Chemotherapie). Bei 17 Patienten gab es kein dokumentiertes Staging nach primärer Chemotherapie.

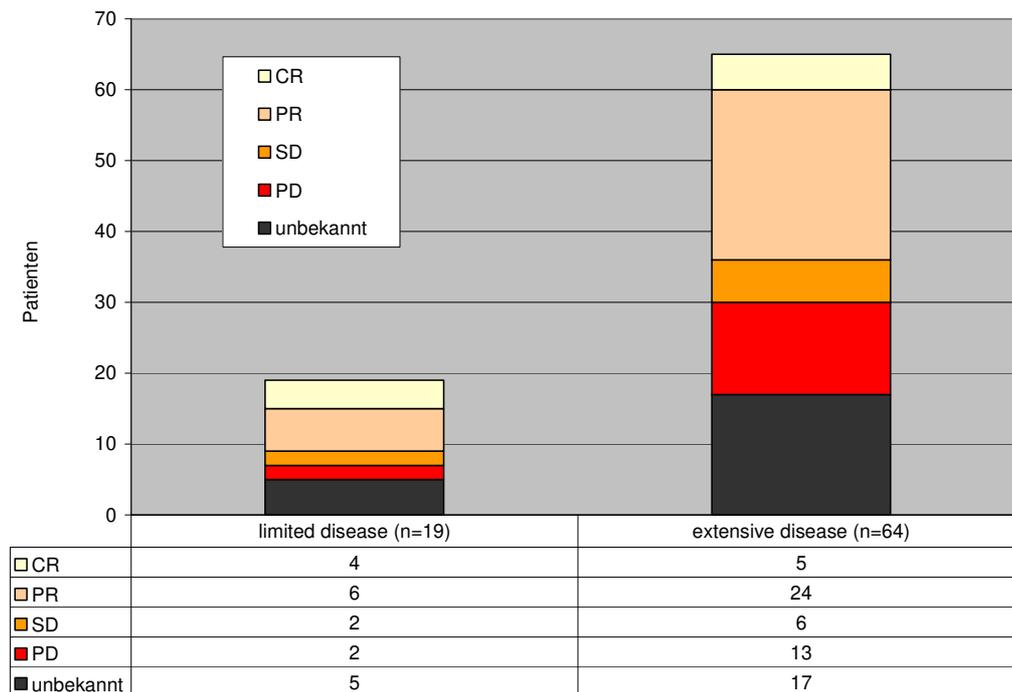


Abb. 3.26 Therapieansprechen der primären Chemotherapie im Stadium *limited* und *extensive disease*

### 3.2.3 Überleben beim kleinzelligen Karzinom (SCLC)

#### 3.2.3.1 Überleben nach Stadium

Bei 24 Patienten (27,0% des SCLC) lag ein Stadium LD und bei 65 Patienten (73,0% des SCLC) ein Stadium ED vor. Das mediane Überleben der Patienten im Stadium LD lag bei 19 Monaten (95%CI 3,533-34,467 Mo) und im Stadium ED bei neun Monaten (95%CI 7,045-10,955 Mo). Die 1-Jahresüberlebensrate im Stadium LD war 66,0% und im Stadium ED 34,5% (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.27). Der Log-Rank Test ergab einen signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p < 0,001$ .

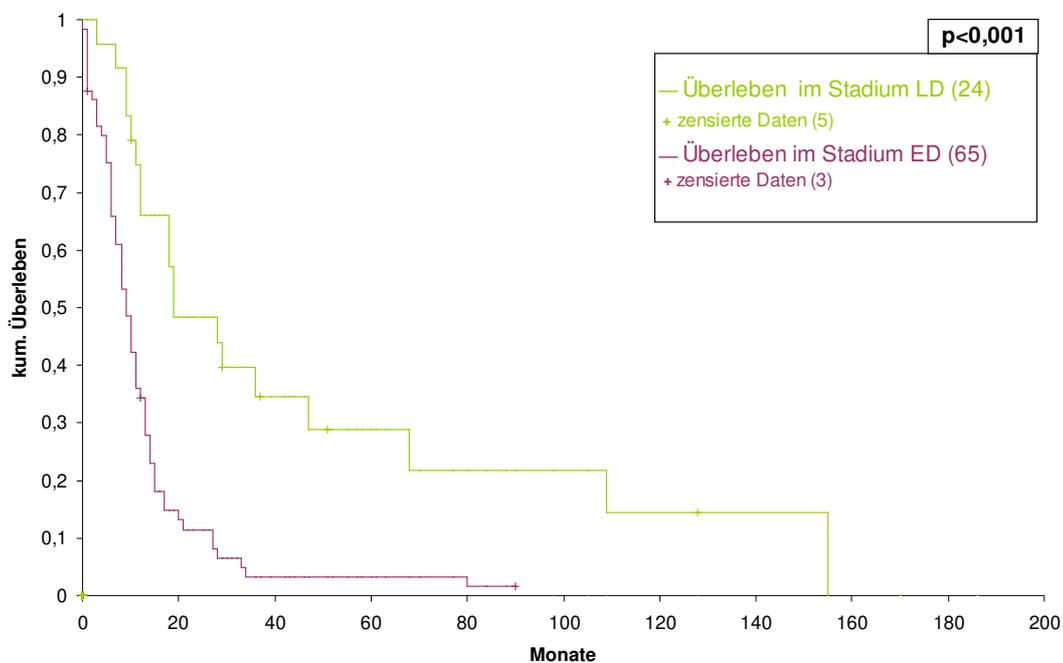


Abb. 3.27 Kaplan-Meier-Kurven bei SCLC nach VALSG-Stadien (n=89)

Bezogen auf die Stadieneinteilung nach UICC hatten zwei der 25 Patienten mit LD ein Stadium I (8,0% der LD-SCLC), einer (4,0% der LD-SCLC) ein Stadium II und 22 Patienten (88,0% der LD-SCLC) ein Stadium III. Das mediane Überleben im Stadium III betrug 29 Monate (95%CI 16,136-39,864 Mo). Der Log-Rank Test zeigte für den Vergleich der Überlebensdaten der Patienten im Stadium III und IV einen signifikanten p-Wert mit  $p < 0,001$ . Die Patienten im Stadium I und II wurden

aufgrund der geringen Fallzahlen (n=3) nicht in die Überlebensvergleiche miteinbezogen.

### 3.2.3.2 Überleben nach Geschlecht

Von den Patienten mit Diagnose eines SCLC waren 28 Frauen (23,6% des SCLC) und 61 Männer (68,5% des SCLC). Das mediane Überleben der Frauen mit SCLC sowie der Männer mit SCLC lag bei elf Monaten (95%CI 7,783-14,217 Mo bzw. 95%CI 8,456-13,544 Mo). Der Log-Rank Test zeigte einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,880$ .

Beim SCLC im Stadium LD gab es zehn Frauen (41,7% LD-SCLC) und 14 Männer (58,3% LD-SCLC), im Stadium ED waren es 18 Frauen (27,7% ED-SCLC) und 47 Männer (72,3% ED-SCLC). Sowohl im Stadium LD als auch ED ergab sich bezüglich des Geschlechts keine statistische Signifikanz im Überleben (LD-SCLC:  $p=0,769$ , ED-SCLC:  $p=0,436$ ). Frauen im Stadium LD hatten ein medianes Überleben von 18 Monaten (95%CI 10,769-25,231), im Stadium ED von acht Monaten (95%CI 4,975-11,025 Mo). Männer mit Stadium LD überlebten im Median 36 Monate (95%CI 0-73,321 Mo), mit Stadium ED neun Monate (95%CI 6,313-11,687 Mo).

### 3.2.3.3 Überleben nach Karnofsky-Index (KI)

Ein KI war bei 59 Patienten mit SCLC (66,3% der SCLC) erhoben worden. Wir fassten die Patienten mit bekanntem KI analog Kap 3.1.2.6 in Gruppen zusammen.

24 Patienten (27,0% der SCLC, zensiert: 3) präsentierten sich bei Diagnosestellung mit einem KI 100-90%, 25 Patienten (28,1% der SCLC, zensiert: 1) mit einem KI 80-70% und sechs Patienten (6,7% der SCLC, zensiert: 0) mit einem KI 60-50%. Die mediane Überlebenszeit betrug für einen KI 100-90% 14 Monate (95%CI 11,689-16,311 Mo), für einen KI 80-70% neun Monate (95%CI 7,054-10,946 Mo) und für einen KI 60-50% einen Monat (95%CI 0-2,600 Mo). Der Log-Rank Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p<0,001$ . Der paarweise Vergleich der Gruppen KI von 100-90% mit KI von 60-50%, bzw. KI von 80-70%

mit KI von 60-50% zeigte statistisch signifikante p-Werte bezüglich des Überlebens ( $p=0,002$ ;  $p<0,001$ ). Der Log-Rank Test für die Gruppen KI 100-90% und KI 80-70% ergab jedoch einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,113$ .

Bezogen auf die VALSG-Stadien hatten 10 Patienten bei einem KI 100-90% ein LD-SCLC (41,7% der KI 100-90%) und 14 Patienten ein ED-SCLC (58,3% der KI 100-90%). Bei einem KI 80-70% hatten vier Patienten ein LD-SCLC (16,0% der KI 80-70%) und 21 Patienten ein ED-SCLC (84,0% der KI 80-70%). Es zeigte sich eine ungleiche Verteilung der VALSG-Stadien innerhalb der Karnofsky-Indices (vgl. Abb. 3.28). Auf einen Vergleich der Überlebensdaten wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen verzichtet.

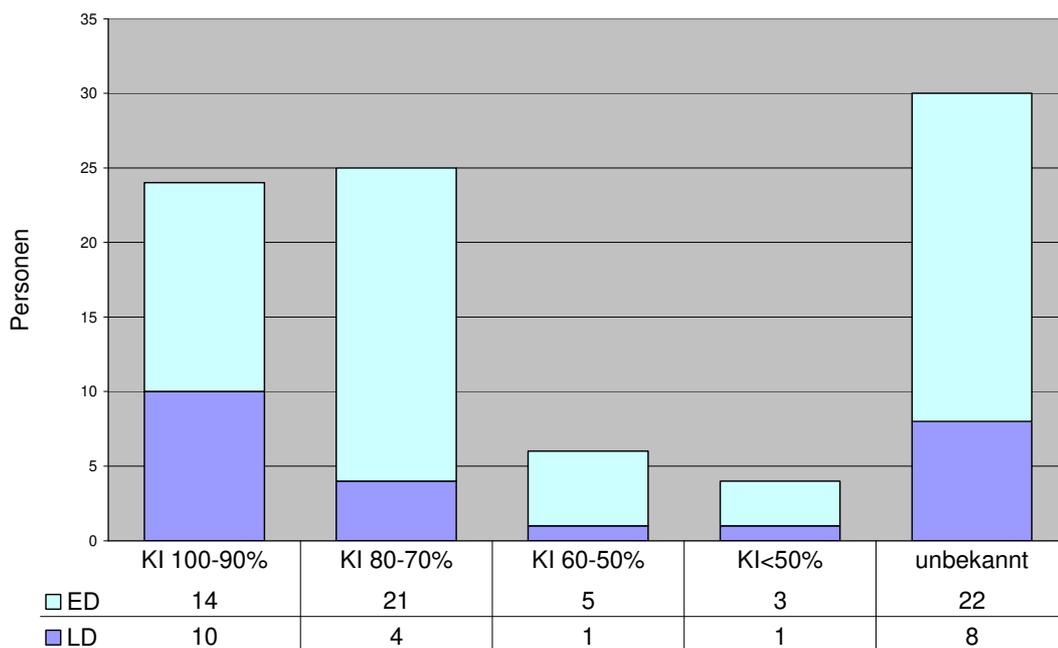


Abb. 3.28 Karnofsky-Index bei LD- und ED-SCLC (n=89)

### 3.2.3.4 Überleben nach Alter

Die Patienten mit SCLC wurden analog Kap. 3.1.2.7 in vier Altersgruppen aufgeteilt. Die vier Altersgruppen (<41 J. (3 Patienten), 41-55 J. (24 Patienten), 56-70 J. (51 Patienten), >70 J. (11 Patienten)) zeigten mittels Log-Rank Test einen statistisch nicht signifikanten Überlebensunterschied mit  $p=0,236$  (<41J/41-55J:  $p=0,460$ ; <41J/56-70J:  $p=0,845$ ; <41J/>70J:  $p=0,516$ ; 41-55J/56-70J:  $p=0,362$ ; 41-55J/>70J:  $p=0,035$ ; 56-70/>70J:  $p=0,163$ ). Die mediane Überlebenszeit der über 70-jährigen (11 Patienten; zensiert: 1) lag bei acht Monaten (95%CI 2,605-13,395 Mo), der 56 bis 70-jährigen bei zehn Monaten (95%CI 8,276-11,724 Mo), der 41 bis 55-jährigen bei 14 Monaten (95%CI 9,491-18,509 Mo) und der unter 41-jährigen bei 14 Monaten (95%CI 1,197-26,803 Mo).

Der Log-Rank Test für den Vergleich der über 70-jährigen (11 Patienten, zensiert: 1, 12,4% der SCLC) mit den jüngeren Patienten (78 Patienten; zensiert: 7, 67,6% der SCLC) ergab einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,069$ .

Bezogen auf die VALSG-Stadien hatten zwei Patienten im Alter >70 Jahren (18,1% der >70-jährigen) und 22 Patienten der ≤70-jährigen (28,2% der ≤70-jährigen) ein Stadium LD. Beim Karnofsky-Index hatte ein >70-jähriger einen KI 100-90% (9,0% der >70-jährigen), bei den ≤70-jährigen waren es 23 Patienten (29,5% der ≤70-jährigen) mit einem KI 100-90%.

### 3.2.3.5 Therapieassoziiertes Überleben

#### 3.2.3.5.1 Platin- vs. anthrazyklinhaltige Chemotherapie

78 Patienten (87,6% der SCLC) erhielten als primäre Therapie eine Kombinationschemotherapie. Das mediane Überleben für Patienten mit SCLC und primärer Kombinationschemotherapie betrug elf Monate (95%CI 9,051-12,949 Mo). Sie bestand bei 25 Patienten aus einem Carboplatin-, bei 35 Patienten aus einem Cisplatin-, bei 17 Patienten aus einem anthrazyklinhaltigen Regime sowie bei einem Patienten aus einer platin- und anthrazyklinfreien Regime. Aufgrund der geringen Fallzahl der platin- und anthrazyklinfreien Regimes (n=1) wurden sie nicht in die folgenden Überlebenszeitvergleiche einbezogen.

Der Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten mit einem platin- oder anthrazyklinhaltigen Regime ergab mittels Log-Rank Test einen statistisch nicht signifikanten p-Wert von 0,739 (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.29) (Cis/Carbo: p=0,430; Cis/Anthra: p=0,214; Carbo/Anthra: p=0,179).

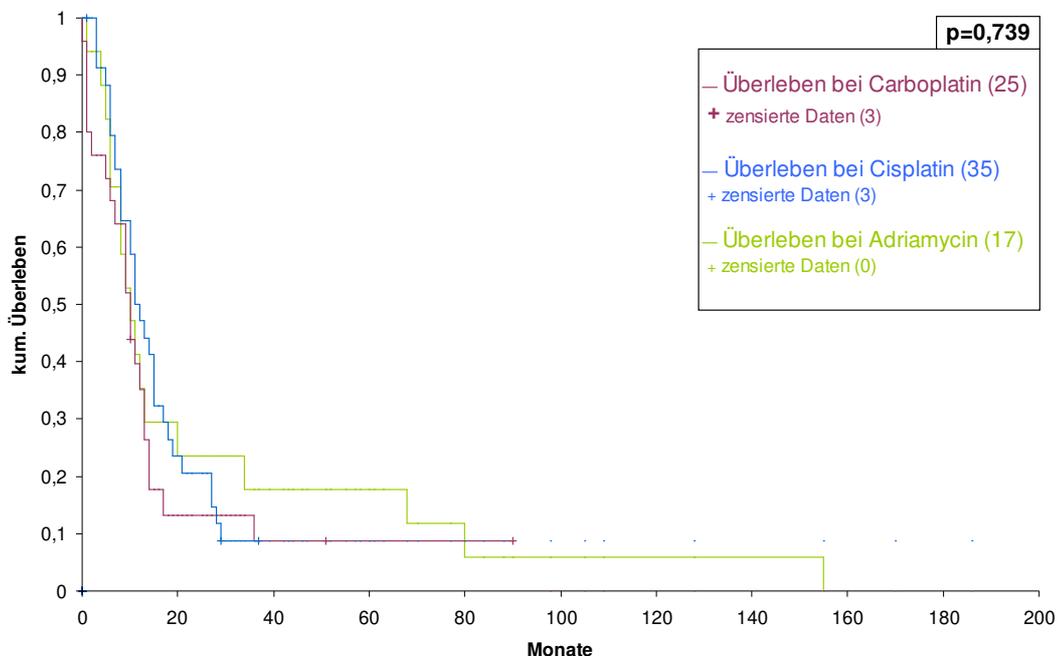


Abb. 3.29 Kaplan-Meier-Kurven bei SCLC nach platin-/anthrazyklinhaltigen Kombinationsregime (n=77)

Die mediane Überlebenszeit für Patienten bei einer primären Kombinationschemotherapie mit Carboplatin betrug 10 Monate (95%CI 6,739-26,221 Mo), mit Cisplatin 11 Monate (95%CI 11,591-19,820 Mo) und mit Anthrazyklinen 10 Monate (95%CI 7,474-45,467 Mo).

Betrachtet man die Kombinationstherapien beim ED-SCLC, so hatten 20 Patienten eine Chemotherapie mit Carboplatin (30,8% der ED-SCLC) und 26 Patienten mit Cisplatin (40,0% der ED-SCLC) sowie 13 Patienten mit einem anthryzklinhaltigen Regime (20,0% der ED-SCLC). Der Vergleich der Kombinationschemotherapien bei Patienten mit einem ED-SCLC ergab hinsichtlich des Überlebens keine statistische Signifikanz ( $p=0,687$ ), bei geringen Fallzahlen ( $n=18$ ) wurde auf Überlebensvergleiche beim LD-SCLC verzichtet.

#### **3.2.3.5.2 Radiatio des Primärtumors (T)**

Eine simultane oder sequentielle Radiatio des Primärtumors erhielten 12 Patienten mit einem Stadium ED (18,8% der ED-SCLC mit primärer Chemotherapie) und 14 Patienten mit einem Stadium LD (73,7% der LD-SCLC mit primärer Chemotherapie). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einer primären Chemotherapie und einer zusätzlichen Bestrahlung des Primärtumors betrug 13 Monate (95%CI 11,081-14,919 Mo), ohne Bestrahlung lag sie bei neun Monaten (95%CI 6,811-11,189 Mo).

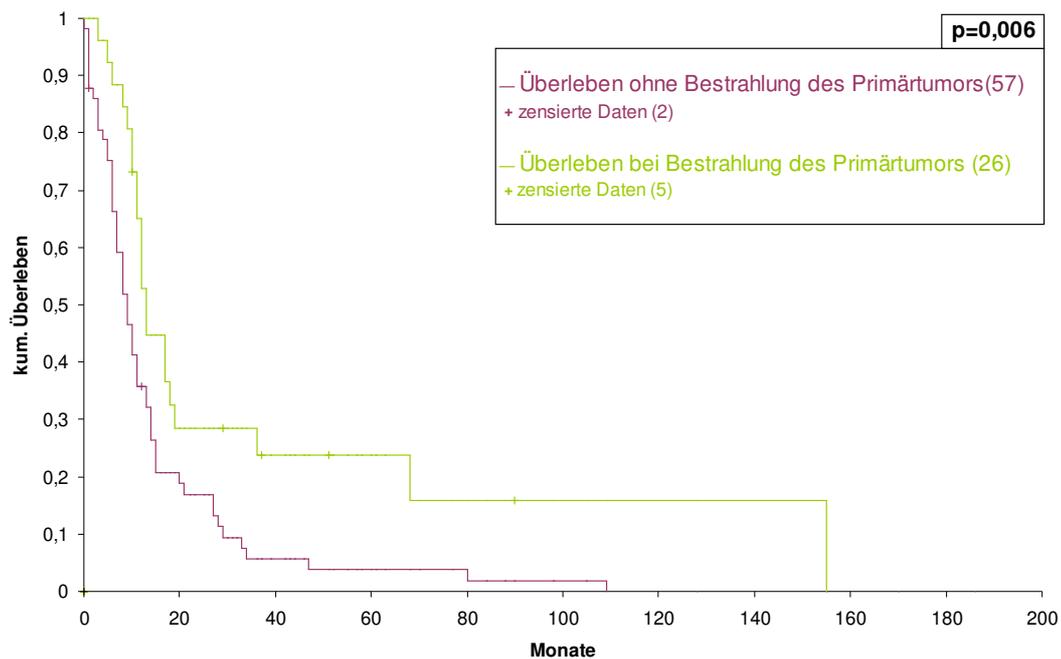


Abb. 3.30 Kaplan-Meier-Kurven bei SCLC nach Radiatio des Primärtumors (n=83)

Der Vergleich der Überlebensraten mittels Log-Rank Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,006$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.30). Der Log-Rank Test zeigte im Stadium ED (52 vs. 12 Patienten) einen statistisch nicht signifikanten p-Wert im Überleben mit 0,398. Bei niedrigen Fallzahlen wurde auf die Auswertung der Patienten im Stadium LD verzichtet (5 vs. 14 Patienten).

### 3.2.3.6 Überleben nach Laborparametern

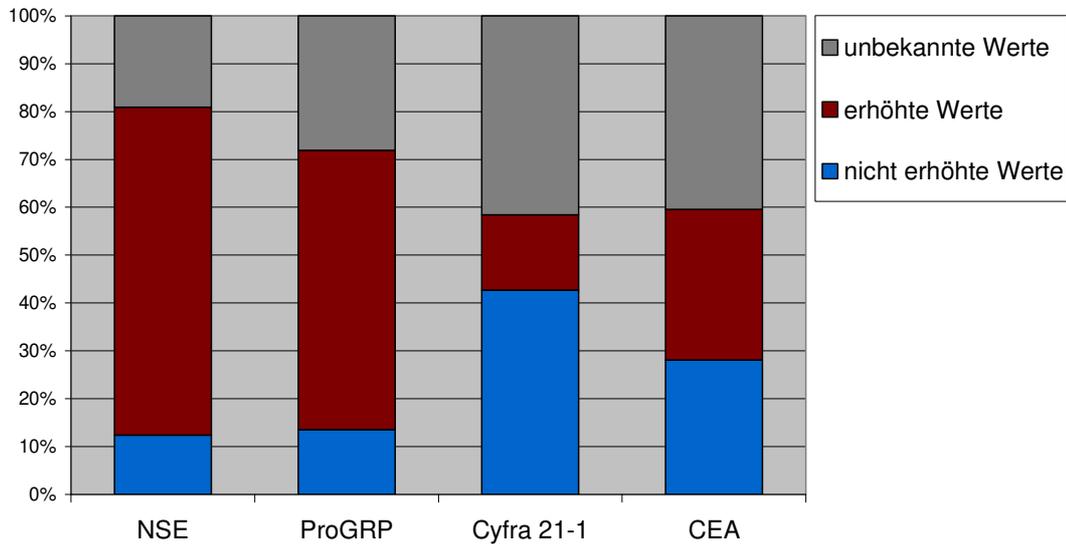


Abb. 3.31 Verteilung der Tumormarker bei SCLC (n=89)

Der Tumormarker Pro Gastrin Releasing Peptide (ProGRP) und der Tumormarker Neuronenspezifische Enolase (NSE) waren im SCLC mit einem Anteil von 58,4% (52 Patienten) und mit einem Anteil von 68,5% (61 Patienten) am häufigsten erhöht. Das Cytokeratinfragment 21-1 (Cyfra 21-1) zeigte in 15,7% der Fälle (14 Patienten) und das Carcinoembryonale Antigen (CEA) in 31,5% der Fälle (28 Patienten) einen erhöhten Wert (siehe Abb. 3.31).

Elf Patienten mit SCLC hatten eine nicht erhöhte NSE-Konzentration, 61 eine erhöhte NSE sowie 17 keine bekannte NSE. Der Tumormarker NSE zeigte beim Vergleich der Überlebensraten von Patienten mit und ohne NSE-Erhöhung einen statistisch signifikanten p-Wert von 0,044 (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.32).

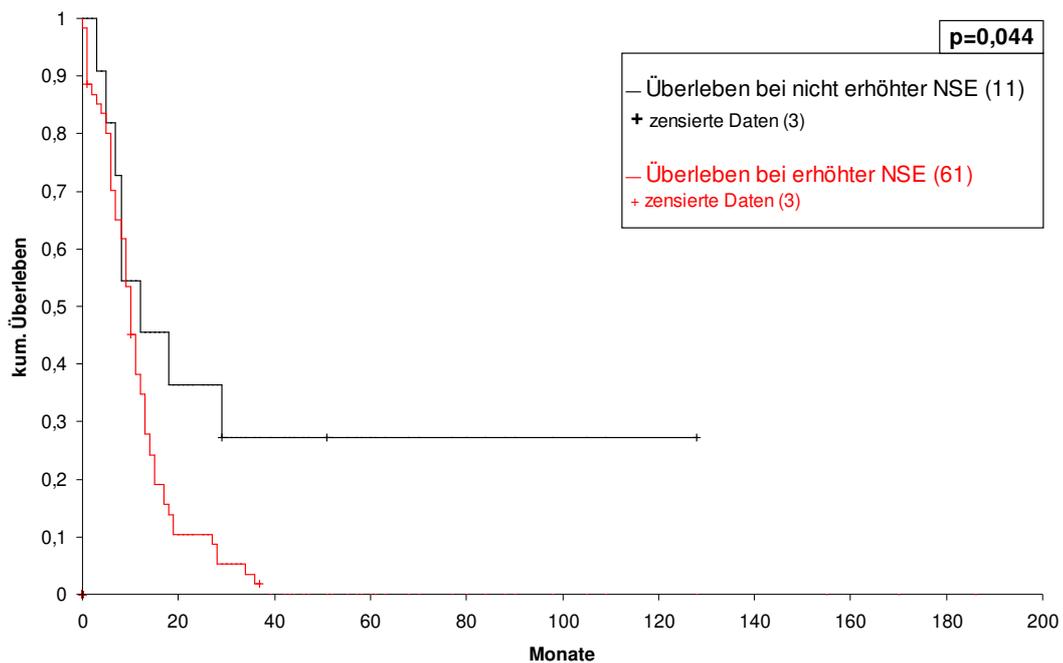


Abb. 3.32 Kaplan-Meier-Kurven bei SCLC nach NSE (n=72)

Die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne erhöhter NSE betrug zwölf Monate (95%CI 3,099-20,901 Mo), mit Erhöhung zehn Monate (95%CI 8,402-11,598 Mo).

	Anzahl an Patienten (zensiert)		medianes Überleben in Monaten (95%CI)		p-Wert	
	erhöht	nicht erhöht	erhöht	nicht erhöht		
CEA	28 (1)	25 (3)	9 (6,476-11,524)	13 (8,424-17,567)	0,057	
Cyfra21-1	13 (1)	38 (4)	10 (4,777-15,223)	9 (6,454-11,546)	0,100	
NSE	61 (3)	11 (3)	10 (8,402-11,598)	12 (3,099-20,901)	0,044	signifikant
ProGRP	52 (3)	12 (1)	11 (8,913-13,087)	7 (5,326-8,674)	0,756	

Tab. 3.11 Ergebnisse des Log-Rank Tests der Tumormarker bei SCLC

Die Vergleiche der Überlebensraten für die weiteren Tumormarker (Cyfra21.1, CEA, ProGRP) erzielten mittels Log-Rank Test statistisch nicht signifikante p-Werte (vgl. Tab. 3.11).

Die Patienten mit Tumormarker-Erhöhungen waren innerhalb der VALSG-Stadien ungleich verteilt, so hatten beispielsweise sieben Patienten mit LD-SCLC eine normwertige NSE (29,2% der LD-SCLC) und zwölf Patienten eine erhöhte NSE (50,0% der LD-SCLC). Im ED-SCLC war die NSE in 49 Fällen erhöht (75,4% der ED-SCLC) und in vier Fällen nicht erhöht (6,2% der ED-SCLC). Die graphische Darstellung der Verteilung der Tumormarker in den Stadien ED und LD findet sich in Abb. 3.33.

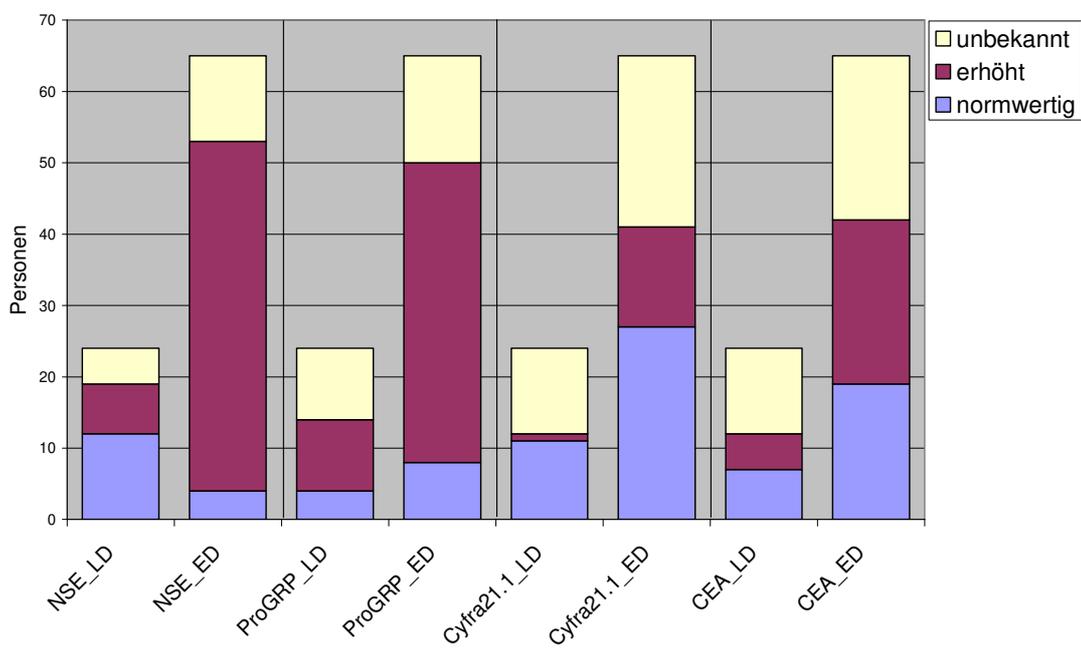


Abb. 3.33 Tumormarker in *limited* und *extensive disease* bei SCLC (n=89)

### 3.3 Nicht-kleinzelliges Karzinom (n=240)

#### 3.3.1 Charakteristika

Bei 240 Patienten des gesamten Studienkollektivs wurde histologisch oder zytologisch ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) gesichert. Davon waren 87 Frauen (36,3% des NSCLC) und 153 Männer (63,8% des NSCLC). 147 Patienten mit NSCLC (61,3% des NSCLC) hatten bei Diagnosestellung primäre Metastasen, es lag somit ein Stadium IV vor. 34 Patienten besaßen ein Stadium IIIB (14,2% des NSCLC), die restlichen 58 Patienten (24,2% des NSCLC) verteilten sich auf die Stadien I-III A. Weitere Charakteristika finden sich in Abb. 3.34

NSCLC		n=240	
<b>Alter</b>			
	Median 63 Jahre		(17-83 J.)
<b>Stadien nach UICC</b>			
IA	9	I-III A	58
IB	22		
IIA	3		
IIIB	9		
IIIA	15		
IIIB	34	IIIB-IV	182
IV	148		
<b>Geschlecht</b>			
		(I-III A/ IIIB-IV)	
Frauen	87	(10/ 18)	
Männer	153	(14/ 47)	
<b>Karnofsky-Index</b>			
		(I-III A/ IIIB-IV)	
k.A.	77	(32/ 45)	
KI 100%	9	(6/ 3)	
KI 90%	66	(13/ 53)	
KI 80%	55	(4/ 51)	
KI 70%	14	(2/ 12)	
KI 60%	12	(1/ 11)	
KI 50%	4	(0/ 4)	
KI <50%	3	(0/ 3)	

Abb. 3.34 Charakteristika des NSCLC-Kollektivs (n=240)

### 3.3.2 Therapie

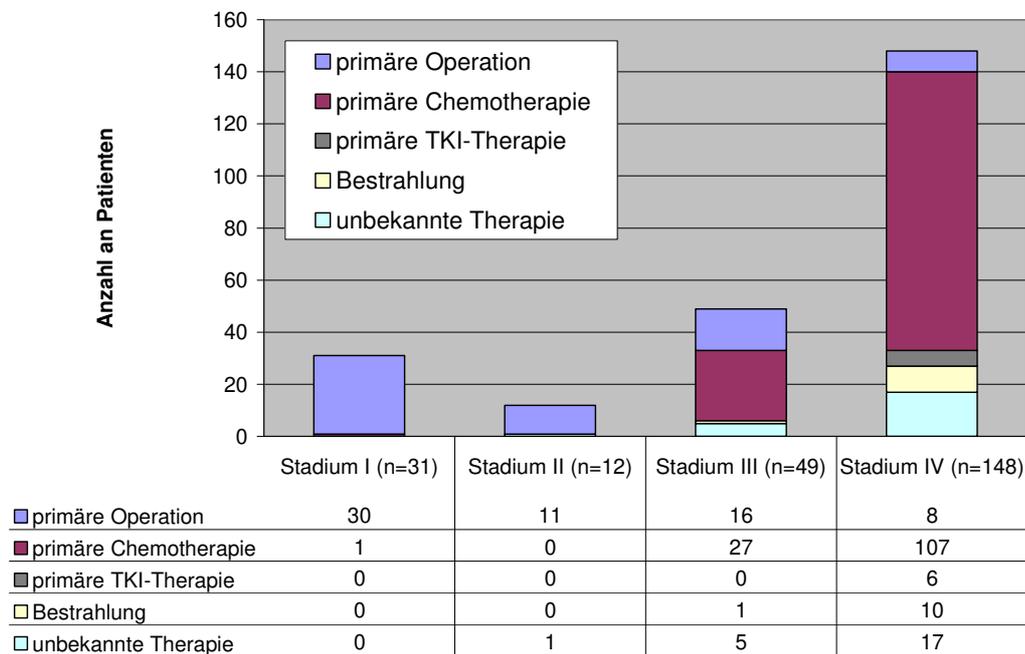


Abb. 3.35 Stadienabhängige Therapie des NSCLC (n=240)

135 Patienten mit NSCLC (56,3% des NSCLC) erhielten eine primäre Chemotherapie, gefolgt von 65 Patienten (27,1% des NSCLC) mit einer primären Operation. In der Abb. 3.35 ist die Abhängigkeit der Therapieform von dem jeweiligen Stadium nach UICC dargestellt. Beispielsweise wurde im Stadium I bei 30 Patienten, bei elf im Stadium II, bei 16 im Stadium III und bei acht Patienten im Stadium IV eine primäre Operation durchgeführt. Dies entspricht den Anteilen von 96,8% der Patienten im Stadium I, von 91,7% im Stadium II, von 32,7% im Stadium III sowie von 5,4% im Stadium IV, die eine primäre Operation erhielten. Bei der Chemotherapie verhielt es sich wie folgt: Einem Patient im Stadium I (3,2% des Stadium I), keinem im Stadium II, 27 im Stadium III (55,1% des Stadium III) und 107 im Stadium IV (72,3% des Stadium IV) wurde eine primäre Chemotherapie verabreicht (vgl. auch stadienabhängige Therapie in Abb. 3.35).

### 3.3.2.1 Primäre Therapie in lokal nicht fortgeschrittenen Stadien (I-IIIa)

Bei 58 Patienten (24,2% des NSCLC) lag bei Primärdiagnose ein Stadium I-IIIa vor. In der nachfolgenden Abb. 3.36 sind die verschiedenen Therapieverfahren dieser Patientengruppe aufgeführt.

Zusammenfassend erhielten 53 Patienten (91,4% des NSCLC im Stadium I-IIIa) eine primäre Operation, vier Patienten (6,9% des NSCLC Stadium I-IIIa) eine primäre Chemotherapie und bei einem Patienten (1,7% des NSCLC im Stadium I-IIIa) war die Therapie unbekannt.

Stadium IA-IIIa n=58					
Primäre OP	53	Primäre Chemotherapie	4	Unbekannt	1
Primäre Operation n=53 (30x I, 11x II, 12x IIIa)					
Neoadjuvante Chemo plus Radiatio (simultan)	1 (Cis/Vinorelbin)		Adjuvante Chemo plus Radiatio (simultan)		7
	0		Adjuvante Radiatio		2
					6
Resektion		R0 36	R1 6	R2 2	R unbek. 9
Adjuvante Chemotherapie n=7 (3x I, 2x II, 2x IIIa)					
Platinhaltig	7				
	Cisplatin	6	plus Vinorelbin	4	
	Carboplatin	1			
Primäre Chemotherapie n=4 (1x I, 0x II, 3x IIIa)					
Platinhaltig	4			CTx plus Radiatio (T, sequentiell oder simultan)	2
	Cisplatin	3	plus Vinorelbin	1	
	Carboplatin	1			

Abb. 3.36 Primäre Therapieverfahren bei NSCLC im Stadium I-IIIa (n=58)

Vier Patienten erhielten eine primäre Chemotherapie, hier war die genaue Zyklenzahl nicht nachvollziehbar, die Patienten erhielten im Schnitt für drei Monate eine primäre Chemotherapie. Eine komplette Remission wurde bei keinem Patienten erreicht, nach Progress der Tumorerkrankung erhielten alle Patienten eine

weiterführende Zweitlinienchemotherapie (3 Pat. mit platinhaltiger Kombination, hiervon 2 Pat. mit simultaner Radiochemotherapie und 1 Pat. mit Monotherapie).

Bei den 53 Patienten mit primärer Operation erreichten 43 Patienten (81,1% der primär operierten Patienten) eine dokumentierte komplette Remission (CR), sechs Patienten eine partielle Remission (PR) und bei vier Patienten war das Staging nach primärer Operation nicht bekannt. Im Verlauf hatten 34 Patienten ein Rezidiv ihrer Erkrankung, d.h. ein Anteil von 79,0% der Patienten nach CR. Die sechs Patienten mit PR hatten alle im Verlauf einen dokumentierten Progress ihrer Erkrankung. 39 Patienten mit Rezidiv/Progress zeigten Metastasen und 19 Patienten lokoregionäre Rezidive. Insgesamt erhielten 26 Patienten mit Rezidiv/Progress eine Chemotherapie (5 Pat. mit Radiochemotherapie, 7 Pat. mit konsekutiver Strahlentherapie) und fünf eine alleinige Strahlentherapie.

### **3.3.2.2 Primäre Therapie im lokal fortgeschrittenen Stadium IIIB/IV**

182 Patienten hatten bei Erstdiagnose ein lokal fortgeschrittenes Stadium (Stadium IIIB/IV). Hiervon erhielten 12 Patienten (6,6% des NSCLC im Stadium IIIB/IV) eine primäre Operation, 131 Patienten (71,4% des NSCLC im Stadium IIIB/IV) eine primäre Chemotherapie, sechs Patienten (3,3% des NSCLC im Stadium IIIB/IV) eine primäre Tyrosinkinaseinhibitortherapie sowie elf Patienten (6,0% des NSCLC im Stadium IIIB/IV) eine alleinige Strahlentherapie (vgl. Abb. 3.37). Bei 22 Patienten (5 Pat. mit Stadium IIIB, 17 mit Stadium IV) gab es keine Aussagen über das primäre Therapieverfahren (12,1% des NSCLC im Stadium IIIB/IV).

Stadium IIIB/IV n=182							
Primäre OP	12	Primäre Chemotherapie	131				
Alleinige Radiatio	11	Tyrosinkinaseinhibitor	6	Unbekannt	22		
Primäre Operation n=12 (4x IIIB, 8x IV)							
Neoadjuvante Chemo plus Radiatio (simultan)	3	Adjuvante Chemo plus Radiatio (simultan)	1				
	1	Adjuvante Radiatio	3				
Resektion		R0	2	R1	0	R2	5
				R unbek.	5		
Primäre Bestrahlung n= 11 (1x IIIB, 10x IV)							
Radiatio (T)	7		Radiatio (M)		5		
Primäre Chemotherapie n= 131 (24x IIIB, 107x IV)							
Platinhaltig	108		CTx plus Radiatio (T, sequentiell oder simultan)		20		

Abb. 3.37 Primäre Therapieverfahren beim NSCLC im Stadium IIIB/IV (n=182)

12 Patienten im Stadium IIIB/IV erhielten eine primäre Operation. Zwei Patienten erreichten nach Operation eine dokumentierte komplette Remission (CR), fünf eine partielle Remission (PR), ein Patient hatte ein progredientes Tumorleiden (PD) und bei vier Patienten war das Staging nach Operation (plus ggfs. adjuvanter Therapie) nicht bekannt.

Einer von den zwei CR-Patienten hatte im Verlauf ein Rezidiv (Metastasen) und erhielt eine systemische Chemotherapie. Bei acht Patienten mit nach OP dokumentierter PR oder bei unbekanntem Staging kam es zu einem dokumentierten Progress der Erkrankung, hiervon erhielten drei eine systemische Therapie (1 Pat. Erlotinib, 1 Pat. Gemcitabin, 1 Pat. Platinkombination) und zwei eine Bestrahlung.

### Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen Stadium IIIB/IV

Im Stadium IIIB/IV erhielten 131 Patienten eine primäre Chemotherapie. 26 Patienten hatten als Erstlinientherapie eine Monotherapie und 105 Patienten eine Kombinationschemotherapie. Die überwiegende Mehrheit mit 102 Patienten hatte

eine platinhaltige Kombinationschemotherapie. Die genaue Auflistung der verwendeten Erstlinienchemotherapien findet sich in Abb. 3.38.

#### Primäre Chemotherapie im Stadium IIIB/IV 131 Patienten

Monotherapie: 26 (19,8%)		Kombinationstherapie: 105 (80,2%)	
Monotherapie: 26 (19,8%)			
Platinderivate:	6		
Taxane:	6		
Vinorelbin:	3		
Gemcitabin:	7		
Pemetrexed:	5		
Platinhaltige Kombinationen: 102 (97,1%)			
Cisplatin:	20	Carboplatin:	82
plus Taxane:	1	plus Taxane:	74 (inkl. 7 mit Avastin)
plus Vinorelbin:	3 (inkl. 1 mit Cetuximab)	plus Vinorelbin:	1
plus Gemcitabin:	10	plus Gemcitabin:	5
plus Pemetrexed:	3		
Nichtplatinhaltige Kombinationen: 3 (2,9%)			
Vinorelbin		plus Gemcitabin:	3

Abb. 3.38 Erstlinientherapie bei NSCLC im Stadium IIIB/IV (n=131)

Insgesamt erreichten zwei Patienten (1,5% der Patienten mit Erstlinienchemotherapie) unter Erstlinienchemotherapie eine komplette Remission (CR), 19 Patienten (14,5%) eine partielle Remission (PR) und 19 Patienten (14,5%) eine stabile Erkrankungssituation (SD). 42 Patienten (32,1% der Erstlinienchemotherapie) hatten eine progrediente Erkrankung unter Erstlinienchemotherapie. Bei 49 Patienten (37,4% der Erstlinienchemotherapie) fanden sich keine Daten für das Staging nach Erstlinienchemotherapie. Abb. 3.39 zeigt die erhaltenen Chemotherapien und deren Therapieansprechen im Sinne von CR, PR, SD oder PD. Patienten erhielten durchschnittlich vier Zyklen ihrer Erstlinienchemotherapie.

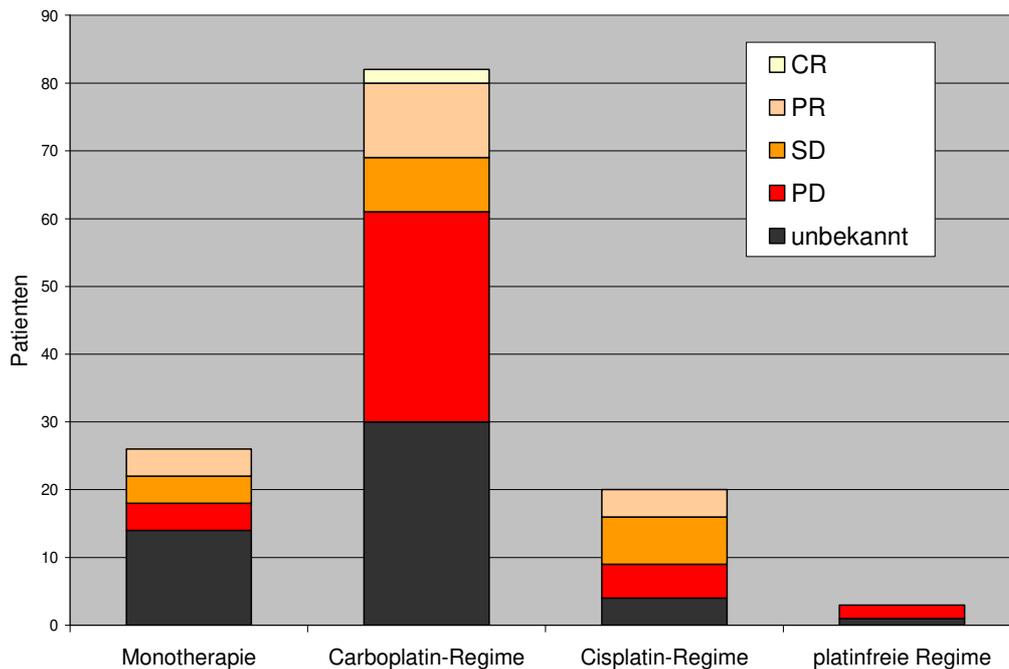


Abb. 3.39 Ansprechen der Erstlinientherapie im Stadium IIIB/IV (n=131)

79 Patienten (60,3% der Patienten mit Erstlinienchemotherapie im Stadium IIIB/IV) erhielten eine Zweitlinientherapie. Gründe hierfür waren bei zwei Patienten ein Rezidiv bei initialer CR sowie bei 53 Patienten ein Progress ihrer Erkrankung (70,9% der Patienten mit Zweitlinientherapie bei Progress/Rezidiv). 19 Patienten erhielten eine Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen und Allgemeinzustandsverschlechterung. Bei vier Patienten kann retrospektiv keine Aussagen über die Gründe der Zweitlinienchemotherapie getroffen werden.

Die Zweitlinientherapie bestand in 49 Fällen aus einer medikamentösen Monotherapie. Darunter waren v. a. Drittgenerationszytostatika und Tyrosinkinaseinhibitoren (acht Patienten). 33 Patienten, d.h. 25,2% der Patienten mit Erstlinienchemotherapie im Stadium IIIB/IV erhielten eine Drittlinientherapie. Sie bestand in 30 Fällen aus einer medikamentösen Monotherapie. Auch hier überwogen Tyrosinkinaseinhibitoren und Drittgenerationszytostatika (vgl. Abb. 3.40).

Zweitlinientherapie im Stadium IIIB/IV		79 Patienten	
Monotherapie:	49 (62,0%)	Kombinationstherapie:	30 (38,0%)
Monotherapie: 49			
Taxane:	10	Erlotinib:	8
Vinorelbin:	3		
Gemcitabin:	8		
Pemetrexed:	16		
Platinhaltige Kombinationen: 23			
Cisplatin:	6	Carboplatin:	17
plus Taxane:	0	plus Taxane:	10
plus Vinorelbin:	0	plus Vinorelbin:	2
plus Gemcitabin:	5	plus Gemcitabin:	5 (plus 2 mit Avastin)
plus Pemetrexed:	1	plus Pemetrexed:	0
Nichtplatinhaltige Kombinationen: 7			
Vinorelbin	plus Gemcitabin:	2	
Drittlinientherapie im Stadium IIIB/IV:		33 Patienten	
Monotherapie:	30 (91,0%)	Kombinationstherapie:	3 (9%)
Monotherapie: 30			
Taxane:	3	Erlotinib:	5
Vinorelbin:	6	Gefitinib:	3
Gemcitabin:	3		
Pemetrexed:	9		
Platinhaltige Kombinationen: 2			
Cisplatin:	2	Carboplatin:	0
plus Gemcitabin:	2		
Nichtplatinhaltige Kombinationen: 1			
Vinorelbin	plus Gemcitabin:	1	

Abb. 3.40 Zweitlinien- und Drittlinienchemotherapie bei NSCLC im Stadium IIIB/IV

### 3.3.3 Überleben beim nicht-kleinzelligen Karzinom (NSCLC)

#### 3.3.3.1 Überleben nach Stadium

148 Patienten besaßen ein NSCLC im Stadium IV (61,7% des NSCLC) und 49 Patienten (20,4% des NSCLC) ein Stadium III nach UICC. Im Stadium II gab es zwölf Patienten (5,0% des NSCLC) und im Stadium I 31 Patienten (12,9% des NSCLC). Der Log-Rank Test zeigte bei Patienten mit unterschiedlichen UICC-Stadien I-IV einen signifikanten Überlebensunterschied mit  $p < 0,001$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.41).

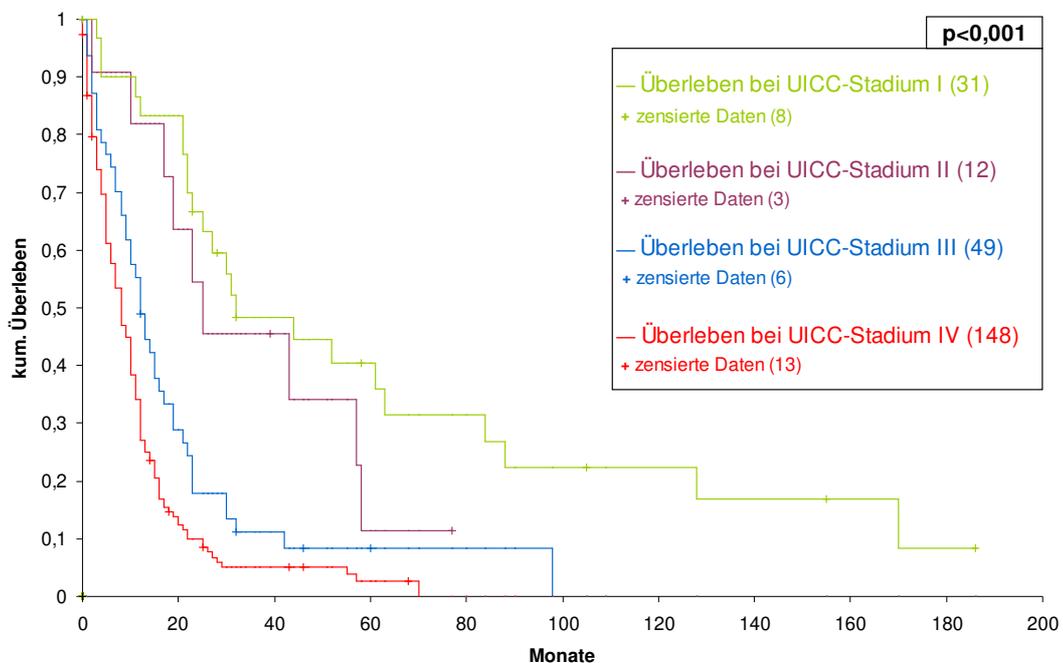


Abb. 3.41 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach UICC-Stadien (n=240)

Der Log-Rank Test ergab, mit Ausnahme für den Vergleich der UICC-Stadien I und II ( $p=0,245$ ), eine statistische Signifikanz der Stadien hinsichtlich des Überlebens (UICC-Stadien I/III:  $p < 0,001$ ; UICC-Stadien I/IV:  $p < 0,001$ ; UICC-Stadien II/III:  $p=0,037$ ; UICC-Stadien II/IV:  $p=0,001$ ; UICC-Stadien III/IV:  $p=0,008$ ).

Das stadienabhängige mediane Überleben ist in Tab. 3.12 aufgeschlüsselt. Die 1-Jahresüberlebensrate lag für Patienten im Stadium I bei 83,3%, im Stadium II bei 81,8%, im Stadium III bei 48,9% und im Stadium IV bei 27,1%.

Stadium	Anzahl	zensiert	Median [Mo]	95%CI [Mo]	Spanne [Mo]
<b>UICC I</b>	31 (12,9%)	8 (25,8%)	32	9,661 – 54,339	0 – 186
<b>UICC II</b>	12 (5,0%)	3 (25,0%)	25	1,097 – 48,903	0 – 77
<b>UICC III</b>	49 (20,4%)	6 (12,2%)	12	9,361 – 14,639	0 – 98
<b>UICC IV</b>	148 (61,7%)	14 (9,5%)	8	6,072 – 9,928	0 – 70

Tab. 3.12 Medianes Überleben bei NSCLC nach UICC-Stadien I-IV (n=240)

Unterscheidet man die Subgruppen IIIA und IIIB, so ergibt sich ein medianes Überleben der Patienten im Stadium IIIA (15 Patienten) von 13 Monaten (95%CI 9,333-16,667 Mo) und im Stadium IIIB (34 Patienten) von elf Monaten (95%CI 6,562-15,438 Mo). Der Log-Rank Test zeigte einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,468$ . Das mediane Überleben der Patienten beim fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB/IV, 182 Patienten) lag bei acht Monaten (95%CI 6,454-9,546 Mo). Der Log-Rank Test der Stadien IIIB und IV ergab keinen statistisch signifikanten Überlebensunterschied mit  $p=0,071$ .

### 3.3.3.2 Überleben nach Geschlecht

87 Frauen (36,3% des NSCLC) und 153 Männer (63,8% der NSCLC) besaßen ein NSCLC. Der Log-Rank Test ergab zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,038$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.42).

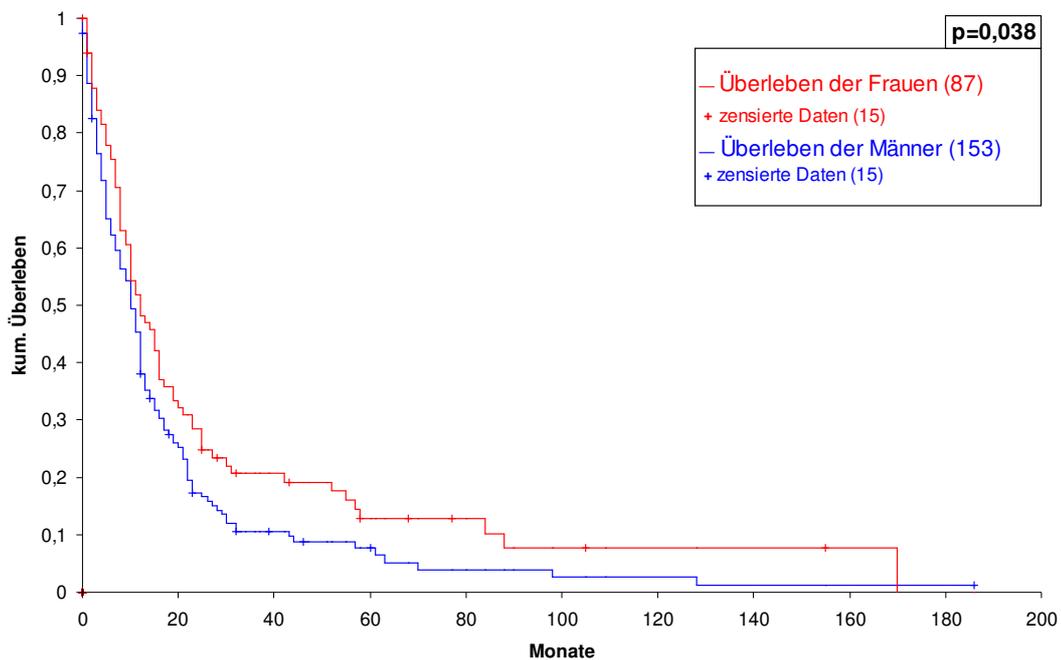


Abb. 3.42 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Geschlecht (n=240)

Das mediane Überleben der Frauen betrug zwölf Monate (95 % CI 8,477-15,523 Mo) und der Männer zehn Monate (95% CI 8,238-11,762 Mo).

Betrachtet man sich die Verteilung der Stadien nach UICC innerhalb der Geschlechter, zeigte sich bei 65 Frauen (74,7% der Frauen mit NSCLC) und 117 Männer (76,5% der Männer mit NSCLC) ein lokal fortgeschrittenes Stadium. Der Log-Rank Test ergab für das Geschlecht im Stadium IIIB/IV einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,255$ . Die mediane Überlebenszeit lag beim weiblichen Geschlecht bei zehn Monaten (95%CI 8,236-11,764 Mo) und beim männlichen Geschlecht bei acht Monaten (95%CI 5,055-10,945 Mo). Der Log-

Rank Test für das lokal begrenzte NSCLC ergab einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,022$ . Die Fallzahlen waren mit 22 Frauen und 36 Männer im Stadium I-IIIa klein. Die Frauen besaßen im Stadium I-IIIa ein medianes Überleben von 52 Monaten (95%CI 15,757-88,243 Mo) und die Männer von 22 Monaten (95%CI 16,129-27,871 Mo).

Bei den primären Therapieverfahren (primäre Chemotherapie vs. primäre Operation) hatten 27 Frauen (31,0% der Frauen) und 38 Männer (24,8% der Männer) eine primäre Operation. 45 Frauen (51,7% der Frauen) und 96 Männer (62,7% der Männer) erhielten eine primäre Chemotherapie. Der Log-Rank Test erbrachte für die Patienten mit einer primären Operation einen statistisch signifikanten Überlebensunterschied hinsichtlich des Geschlechts mit  $p=0,022$ . Der Log-Rank Test erzielte für das geschlechtsabhängige Überleben der Patienten mit einer primären Chemotherapie keine statistische Signifikanz mit  $p=0,849$ .

Die Verteilung des Adenokarzinoms sowie des Rauchverhalten war in beiden Geschlechtern unterschiedlich. 57 Frauen und 75 Männer hatten ein Adenokarzinom, das entspricht einem Anteil von 65,5% der Frauen bzw. 49,0% der Männer mit Adenokarzinom. Eine bekannte Raucheranamnese hatten 114 Männer (74,5% der Männer) und 45 Frauen (51,7% der Frauen), keine Raucheranamnese besaßen 2 Männer (1,3% der Männer) und 12 Frauen (13,8% der Frauen).

### 3.3.3.3 Überleben nach Karnofsky-Index (KI)

163 Patienten (67,9% des NSCLC) besaßen einen bekannten KI. Die Patienten wurden aufgrund der Fallzahlen in drei Gruppen KI 100-90% (75 Patienten), KI 80-70% (69 Patienten) und KI 60-50% (16 Patienten) aufgeteilt. Der Vergleich der Überlebensraten der drei Gruppen ergab mittels Log-Rank Test einen statistisch hochsignifikanten Überlebensunterschied mit  $p < 0,001$  (100-90%/80-70%:  $p = 0,008$ ; 100-90%/60-50%:  $p < 0,001$ ; 80-70%/60-50%:  $p = 0,001$ ). Die mediane Überlebenszeiten reichten von elf Monaten bei Patienten mit einem KI 100-90% bis zu einem Monat bei einem KI 60-50% (vgl. Tab. 3.13).

Karnofsky-Index (KI)	Anzahl	zensiert	Median [Mo]	95%CI [Mo]	Spanne [Mo]
<b>KI 100-90%</b>	75	13 (17,3%)	11	8,490 – 13,510	0 – 155
im Stadium IIIB/IV	56 74,7%	7 (12,5%)	10	8,224 – 11,776	0 – 57
<b>KI 80-70%</b>	69	4 (5,8%)	8	4,830 – 11,170	0 – 70
im Stadium IIIB/IV	63 91,3%	4 (6,3%)	8	4,778 – 11,222	0 – 70
<b>KI 60-50%</b>	16	0 (0%)	1	0,020 – 1,980	0 – 19
im Stadium IIIB/IV	15 93,8%	0 (0%)	1	0,053 – 1,947	0 – 19

Tab. 3.13 Medianes Überleben bei NSCLC nach Karnofsky-Index (n=160)

Die Patienten mit bekanntem KI wurden noch hinsichtlich ihres UICC-Stadiums (lokal begrenzt vs. fortgeschritten) unterteilt. Hier zeigte der Log-Rank Test im Stadium IIIB/IV einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben hinsichtlich des KI mit  $p < 0,001$  (100-90%/80-70%:  $p = 0,097$ ; 100-90%/60-50%:  $p = 0,001$ ; 80-70%/60-50%:  $p < 0,001$ ). Die genauen Angaben über Fallzahlen und medianes Überleben finden sich in Tab. 3.13. Bei Patienten in lokal begrenzten Tumorstadien wurde auf einen Überlebensratenvergleich der drei KI-Gruppen aufgrund der niedrigen Fallzahlen verzichtet.

### 3.3.3.4 Überleben nach Alter

Die Patienten mit NSCLC wurden wie schon beim SCLC in vier Altersgruppen eingeteilt. Hier ergaben sich neun Patienten in der Gruppe der unter 41-jährigen, in der Gruppe der 41-55-jährigen 55, in der Gruppe der 56-70-jährigen 125 Patienten und 51 über 70-jährige. Der Log-Rank Test für die vier Altersgruppen zeigte einen statistisch nicht signifikanten Überlebensunterschied mit  $p=0,235$  ( $<41J/41-55J$ :  $p=0,599$ ;  $<41J/56-70J$ :  $p=0,550$ ;  $<41J/>70J$ :  $p=0,702$ ;  $41-55J/56-70J$ :  $p=0,012$ ;  $41-55J/>70J$ :  $p=0,069$ ;  $56-70/>70J$ :  $p=0,073$ ) (vgl. mediane Überlebenszeiten in Tab. 3.14).

Altersgruppen	Anzahl	zensiert	Median [Mo]	95%CI [Mo]	Spanne [Mo]
<b>unter 41 Jahre</b>	9 3,8%	1 (11,1%)	9	6,078 – 11,922	1 – 39
<b>41–55 Jahre</b>	55 22,9%	6 (10,9%)	10	6,092 – 13,908	0 – 186
<b>56–70 Jahre</b>	125 52,1%	18 (14,4%)	12	10,481 – 13,519	0 – 170
<b>über 70 Jahre</b>	51 21,3%	5 (9,8%)	10	5,794 – 14,206	0 – 57

Tab. 3.14 Medianes Überleben bei NSCLC nach Altersgruppen (n=240)

Betrachtet man sich gesondert den Vergleich der  $>70$ -jährigen mit den  $\leq 70$ -jährigen, ergab sich hier mittels Log-Rank Test ein statistisch signifikanter Unterschied mit  $p=0,048$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.43).

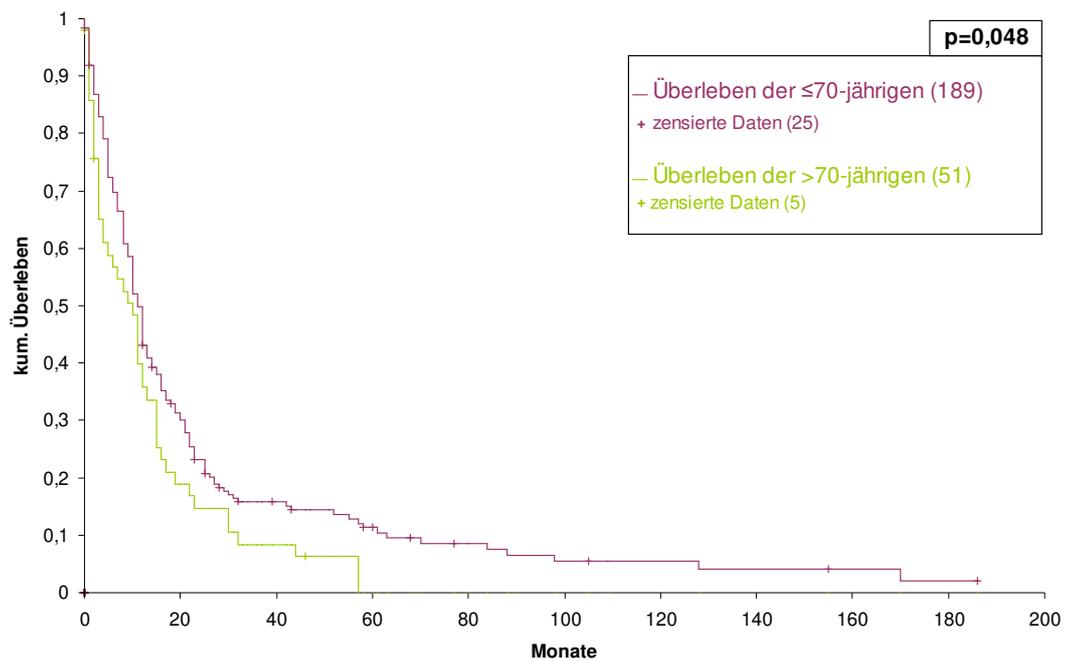


Abb. 3.43 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Alter  $\leq 70$  und  $> 70$  Jahren (n=240)

Die mediane Überlebenszeit der  $\leq 70$ -jährigen betrug elf Monate (95%CI 9,537-12,463 Mo) und war somit einen Monat länger als bei den  $> 70$ -jährigen. Von den  $> 70$ -jährigen hatten 40 Patienten ein lokal fortgeschrittenes NSCLC (78,3% der  $> 70$ -jährigen) und von den  $\leq 70$ -jährigen waren es 142 Patienten (75,1% der  $\leq 70$ -jährigen). Hier ergab der Log-Rank Test im Stadium IIIB/IV einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,192$ .

Hinsichtlich der durchgeführten Therapieverfahren unterschieden sich  $\leq 70$ -jährige und  $> 70$ -jährige wie folgt: 30 der  $> 70$ -jährigen (58,8% der  $> 70$ -jährigen) und 111  $\leq 70$ -jährigen Patienten (58,7% der  $\leq 70$ -jährigen) erhielten eine primäre Chemotherapie. Bei der Auswahl der Chemotherapie erhielten 14 der  $> 70$ -jährigen und 19 der  $\leq 70$ -jährigen eine Monotherapie. Auch wurden nichtplatinhaltige Protokolle häufiger bei  $> 70$ -jährigen (46,7% der  $> 70$ -jährigen mit einer primären Chemotherapie; 14 Patienten) als bei jüngeren Patienten (14,4% der  $\leq 70$ -jährigen mit einer primären Chemotherapie; 16 Patienten) verwendet.

### 3.3.3.5 Überleben nach histologischen Subtypen des NSCLC

215 Patienten (89,6% des NSCLC) hatten ein NSCLC mit bekanntem histologischem Subtypen. Davon waren 48 Plattenepithelkarzinome, 132 Adenokarzinomen und 31 großzellige Karzinome (vgl. Kap 3.1.1.1). Der Log-Rank Test für die drei histologischen Subtypen ergab einen statistisch nicht signifikanten Überlebensunterschied mit  $p=0,442$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.44). Der paarweise Vergleich der Gruppen untereinander zeigte ebenfalls statistisch nicht signifikante p-Werte (Adeno/Platten:  $p=0,557$ ; Adeno/großzellig:  $p=0,271$ ; Platten/großzellig:  $p=0,327$ ).

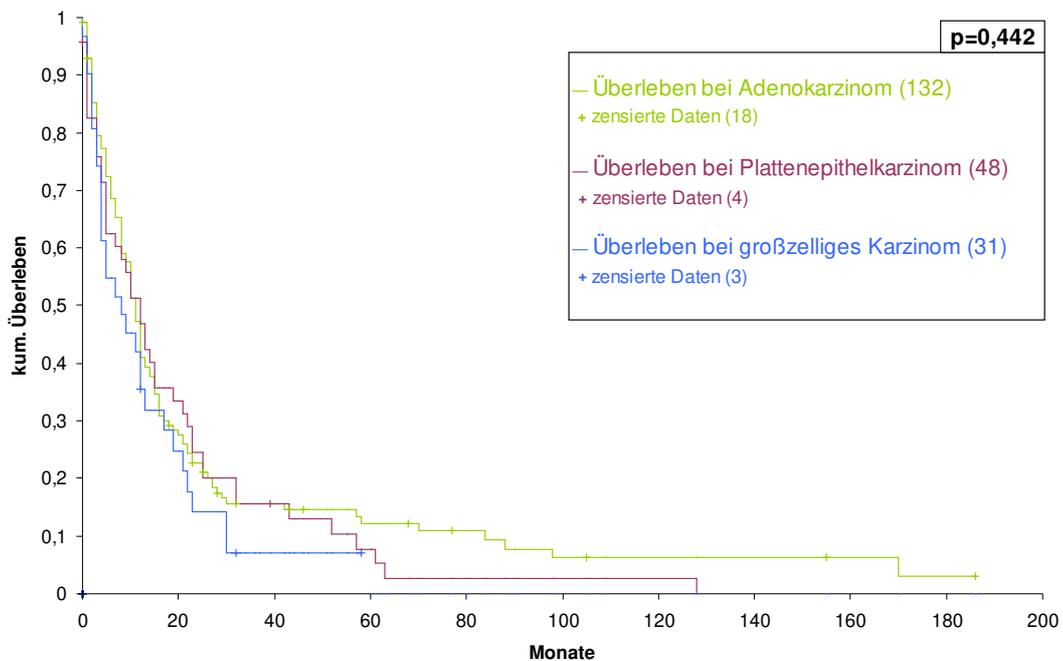


Abb. 3.44 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach histologischem Subtyp (n=211)

Das mediane Überleben der Patienten reichte von zwölf Monaten beim Plattenepithelkarzinom bis zu acht Monaten beim großzelligen Karzinom (vgl. Tab. 3.15).

Subtypen des NSCLCs	Anzahl	zensiert	Median [Mo]	95%CI [Mo]	Spanne [Mo]
Adenokarzinom	132	18 (13,6%)	11	9,426 – 12,574	0 – 186
im Stadium IIIB/IV	106	80,3%	11(10,4%)	8,159 – 11,841	0 – 70
Plattenepithelkarzinom	48	4 (8,3%)	12	7,638 – 16,362	0 – 128
im Stadium IIIB/IV	33	68,8%	1 (3,0%)	1,686 – 8,314	0 – 32
großzelliges Karzinom	31	3 (9,7%)	8	1,638 – 14,362	0 – 58
im Stadium IIIB/IV	20	64,5%	1 (5,0%)	1,809 – 6,191	0 – 30

Tab. 3.15 Medianes Überleben bei NSCLC nach histologischen Subtyp (n=211)

Bei Diagnosestellung hatten 106 Adenokarzinome, 33 Plattenepithelkarzinome und 20 großzellige Karzinome ein Stadium IIIB/IV (vgl. Tab. 3.15), hiervon lag bei 93 Adenokarzinomen (70,5% der Adenokarzinome), 23 Plattenepithelkarzinomen (47,9% der Plattenepithelkarzinome) sowie bei 13 großzelligen Karzinomen (38,7% der großzelligen Karzinome) ein Stadium IV vor.

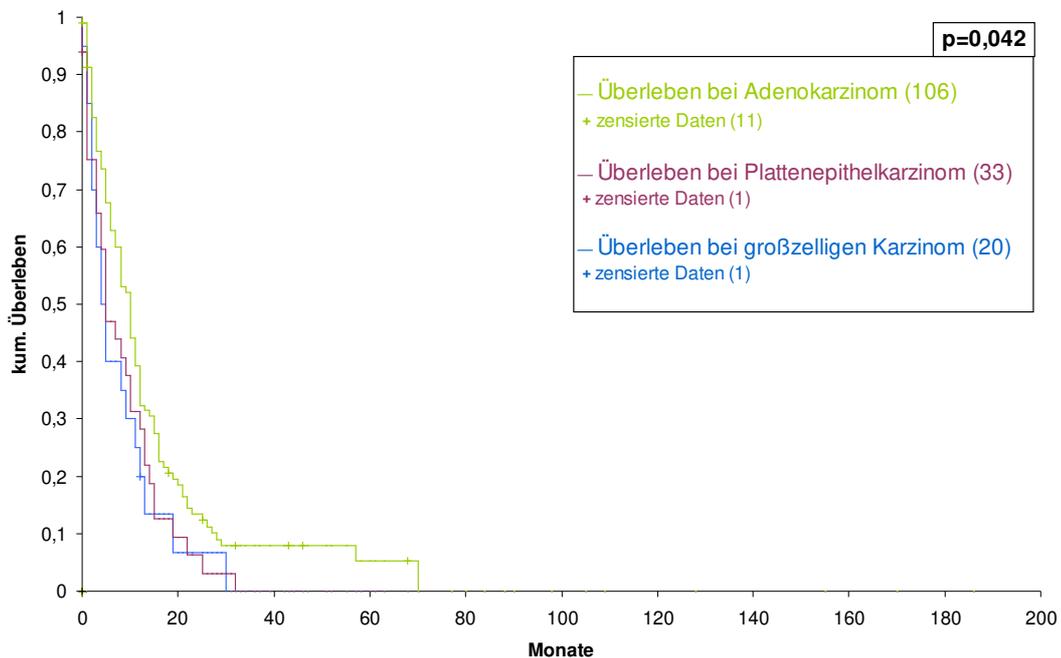


Abb. 3.45 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV nach histologischem Subtyp (n=159)

Der Log-Rank Test im Stadium IIIB/IV für die histologischen Subtypen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,042$  (vgl. Kaplan-Meier-

Kurven in Abb. 3.45). Der Überlebensratenvergleich von Adenokarzinomen mit Plattenepithelkarzinomen erzielte im Stadium IIIB/IV einen statistisch signifikanten p-Wert mit 0,044. Die anderen Gruppen erbrachten einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben (Adeno/großzellig:  $p=0,060$ ; Platten/großzellig:  $p=0,648$ ).

Bei den lokal begrenzten Stadien I-III A waren die Fallzahlen mit 26 Adenokarzinomen und 15 Plattenepithelkarzinomen sowie elf großzelligigen Karzinomen gering, so dass auf einen Überlebensvergleich mittels Log-Rank Test verzichtet wurde.

Betrachtet man nur das Stadium IV, erwies sich der Überlebensunterschied bei den histologischen Subtypen mittels Log-Rank Test als statistisch signifikant mit  $p<0,001$  (Adeno/großzellig:  $p<0,001$ ; Adeno/Platten:  $p=0,008$ ; Platten/großzellig:  $p=0,074$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten mit Adenokarzinom im Stadium IV zehn Monate (95%CI 8,168-11,832 Mo), für das Plattenepithelkarzinom fünf Monate (95%CI 3,853-6,147 Mo) und für das großzellige Karzinom drei Monate (95%CI 0,737-5,263 Mo).

### 3.3.3.6 Überleben nach Differenzierungsgrad

181 Patienten (75,4% des NSCLC) besaßen ein NSCLC mit einem bekannten Differenzierungsgrad (G1-4). Neun Patienten (3,8% des NSCLC) hatten ein gut differenziertes Lungenkarzinom (G1), 43 Patienten (17,9% des NSCLC) ein mäßig differenziertes Karzinom, 102 Patienten (42,5% des NSCLC) ein schlecht differenziertes Karzinom (G3) und 27 Patienten (11,3% des NSCLC) ein undifferenziertes Karzinom (G4).

Die histologischen Subtypen waren innerhalb der Differenzierungsgraden unterschiedlich verteilt (vgl. Abb. 3.46). Die G1-Lungenkarzinome bestanden mit neun Patienten nur aus Adenokarzinomen und die G4-Lungenkarzinome mit 26 Patienten hauptsächlich aus großzelligen Karzinomen.

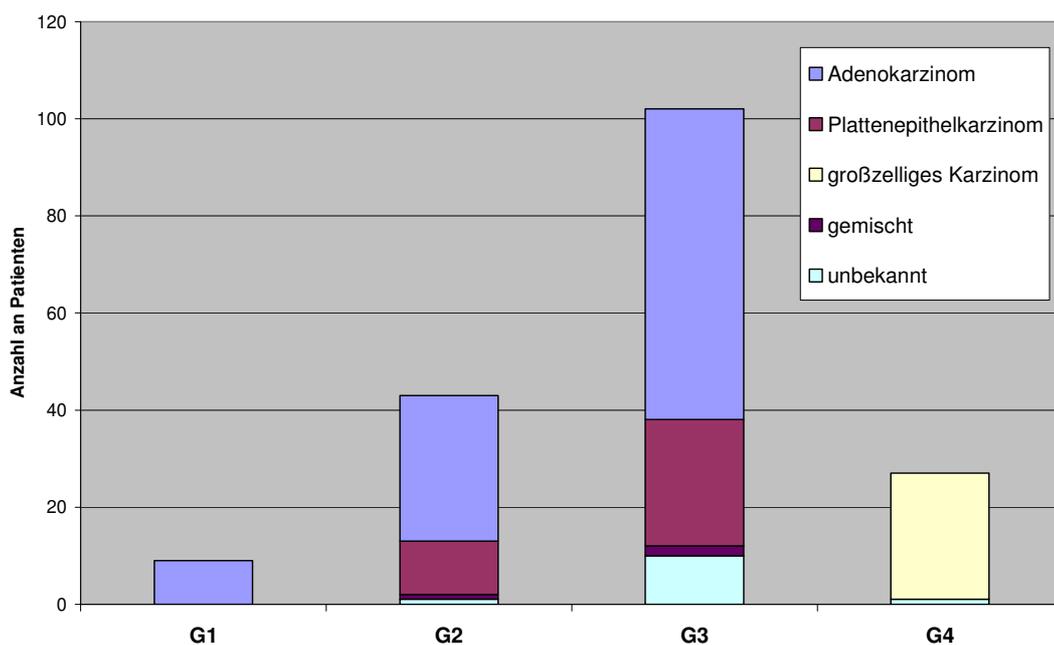


Abb. 3.46 Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb der Differenzierungsgrade G1-G4 (n=181)

Der Log-Rank Test ergab beim Vergleich der Überlebensraten hinsichtlich des Differenzierungsgrades einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,294$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.47). Auch der paarweise Überlebensratenvergleich der Differenzierungsgrade zeigte mittels Log-Rank Test keine statistisch signifikanten p-Werte (G1/G2:  $p=0,852$ ; G1/G3:  $p=0,410$ ; G1/G4:  $p=0,217$ ; G2/G3:  $p=0,126$ ; G2/G4:  $p=0,115$ ; G3/G4:  $p=0,585$ ).

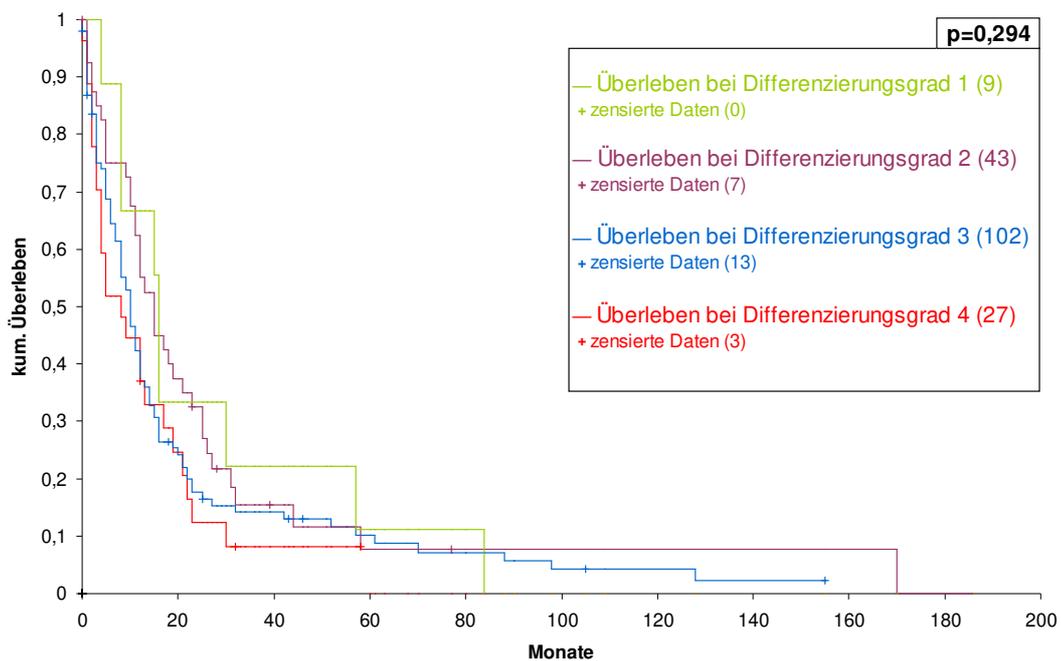


Abb. 3.47 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Differenzierungsgrad (n=181)

Die mediane Überlebenszeit der Patienten reichte von 16 Monaten beim NSCLC mit G1 Differenzierung bis zu acht Monaten bei G4 Differenzierung (vgl. Tab. 3.16).

Die Stadien nach UICC sind wie folgt innerhalb der Differenzierungsgrade verteilt: Im fortgeschrittenem Stadium (Stadium IIIB/IV) hatten sieben Patienten ein G1-Karzinom, 26 ein G2-Karzinom, 80 einen G3-Karzinom und 18 Patienten einen G4-Karzinom. In lokal begrenzten Stadien (I-IIIa) fanden sich zwei Patienten mit G1-, 17 Patienten mit G2-, 22 Patienten mit G3- und neun Patienten mit G4-Karzinomen (vgl. Tab. 3.16).

Differenzierungsgrad	Anzahl	zensiert	Median [Mo]	95%CI [Mo]	Spanne [Mo]
Grading 1	9	0 (0%)	16	14,614 – 17,386	4 – 84
im Stadium IIIB/IV	7 77,8%	0	15	0 – 32,964	4 – 54
Grading 2	43	7(16,3%)	15	10,375 – 19,625	0 – 170
im Stadium IIIB/IV	26 60,5%	1 (3,8%)	11	8,568 – 13,432	0 – 32
Grading 3	102	13(12,7%)	10	7,768 – 12,232	0 – 155
im Stadium IIIB/IV	80 78,4%	10(12,5%)	8	6,156 – 9,844	0 – 30
Grading 4	27	3(11,1%)	8	1,639 – 14,361	0 – 58
im Stadium IIIB/IV	18 66,7%	1 (5,6%)	4	1,228 – 6,772	0 – 30

Tab. 3.16 Medianes Überleben bei NSCLC nach Differenzierungsgrad (n=181)

Im Stadium IIIB/IV zeigte der Log-Rank Test einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,413$  (G1/G2:  $p=0,365$ ; G1/G3:  $p=0,312$ ; G1/G4:  $p=0,098$ ; G2/G3:  $p=0,714$ ; G2/G4:  $p=0,213$ ; G3/G4:  $p=0,299$ ). Im Stadium I-IIIa wurde aufgrund der niedrigen Fallzahlen auf einen Überlebensratenvergleich mittels Log-Rank Test verzichtet.

### 3.3.3.7 Überleben nach Rezeptorstatus

#### EGFR -Status

20 Patienten (8,3% des NSCLC) besaßen einen bekannten EGFR-Status. Sieben Patienten zeigten im EGFR-Gen aktivierende Mutationen, während 13 Patienten keine Mutationen aufwiesen. Eine weiterführende TKI-Therapie erhielten drei Patienten mit einer EGFR-Mutation, vier Patienten ohne Mutation und 26 Patienten ohne bekannten EGFR-Status (vgl. Abb. 3.49).

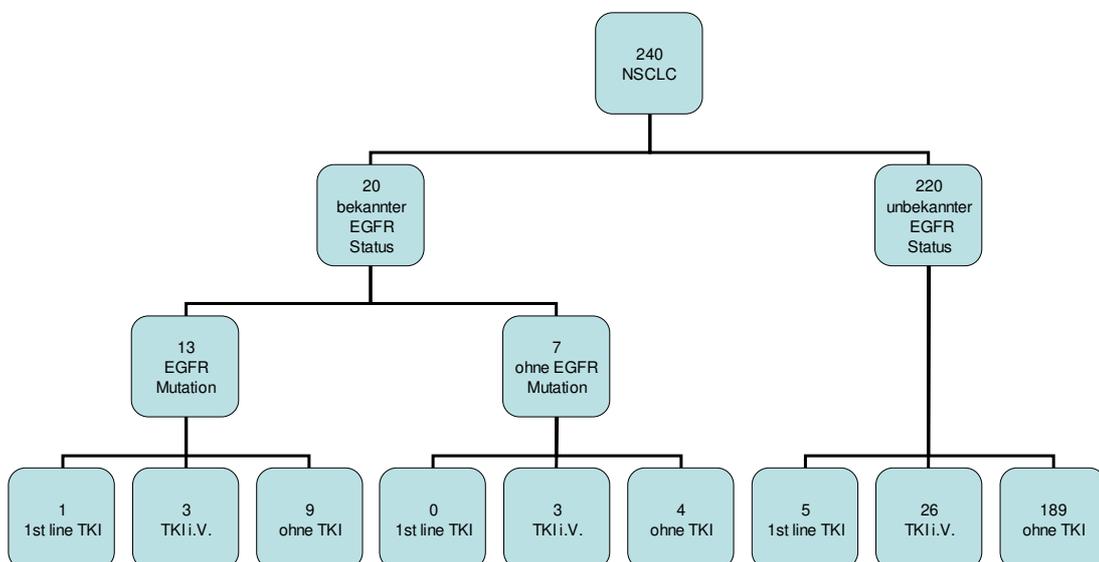


Abb. 3.48 NSCLC mit EGFR-Status und Therapie mit TKI  
(TKI = Tyrosinkinaseinhibitor, i.V. = im Verlauf)

Die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten ohne und mit aktivierender EGFR-Mutation sind in Abb. 3.49 dargestellt.

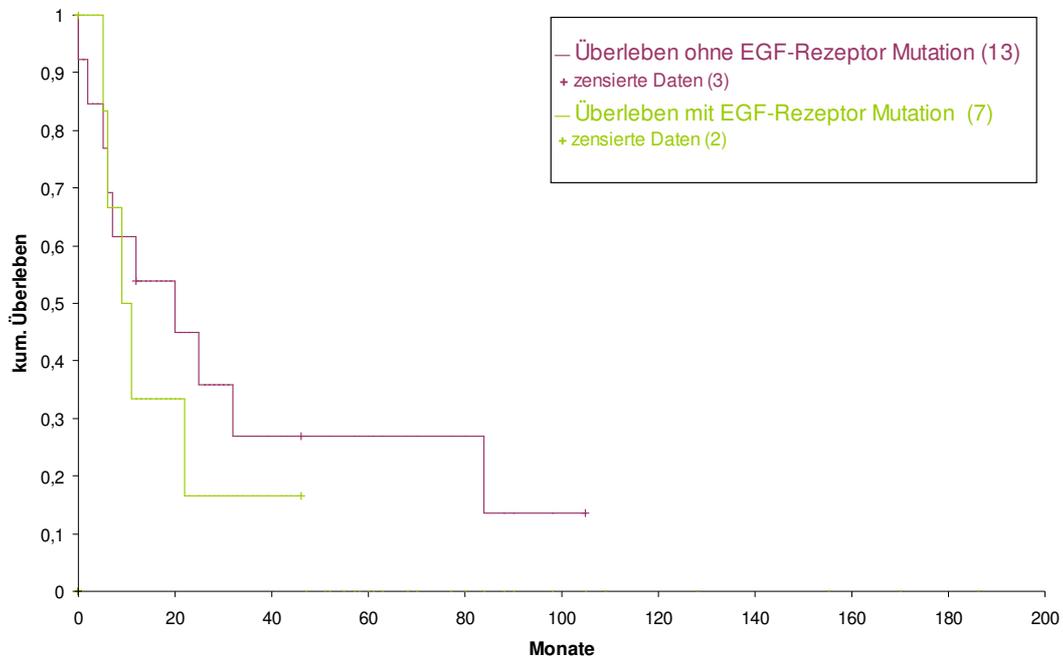


Abb. 3.49 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach bekanntem EGFR-Status (n=20)

Das mediane Überleben der Patienten ohne Mutation betrug 20 Monate (95% CI 0-41,614 Mo) und mit Mutation neun Monate (95% CI 2,999-15,001 Mo). Elf Patienten ohne EGFR-Mutation (84,6% ohne EGFR Mutation) sowie sechs Patienten mit EGFR-Mutation (85,7% der EGFR Mutation) hatten ein Stadium IIIB/IV nach UICC.

Insgesamt 33 Patienten (13,8% des NSCLC) erhielten eine weiterführende TKI-Therapie. Bei weiterführender TKI-Therapie hatten zuvor neun Patienten eine primäre Operation und 24 eine primäre Chemotherapie erhalten (vgl. Abb. 3.50).

	Gesamt (n=33)	Keine EGFR Mutation	EGFR Mutation	Unbekannte Mutation
Primäre Therapie OP/ Chemotherapie	9/ 24	1/ 3	0/ 3	8/ 18
Stadium: I-III A/ IIIB/ IV	2/ 4/ 27	0/ 0/ 4	0/ 0/ 3	2/ 4/ 20
Tyrosinkinaseinhibitoren Erlotinib/ Gefitinib	28/ 5	4/ 0	3/ 0	21/ 5
Histologischer Subtyp Adeno-/ Plattenepithel-/ großzelliges Karzinom	25/ 0/ 2	4/ 0/ 0	2/ 0/ 0	24/ 0/ 2
EGFR Status Keine Mutation/ Mutation	4/ 3			
KRAS Status Wildtyp/ Mutation	4/ 2	3/ 0	1/ 1	0/ 1

Abb. 3.50 Charakteristika der Patienten mit TKI-Therapie beim NSCLC (n=33)

Abb. 3.51 zeigt die Kaplan-Meier Kurven für die Patienten mit TKI-Therapie mit oder ohne Mutation sowie unbekanntem Mutationsstatus.

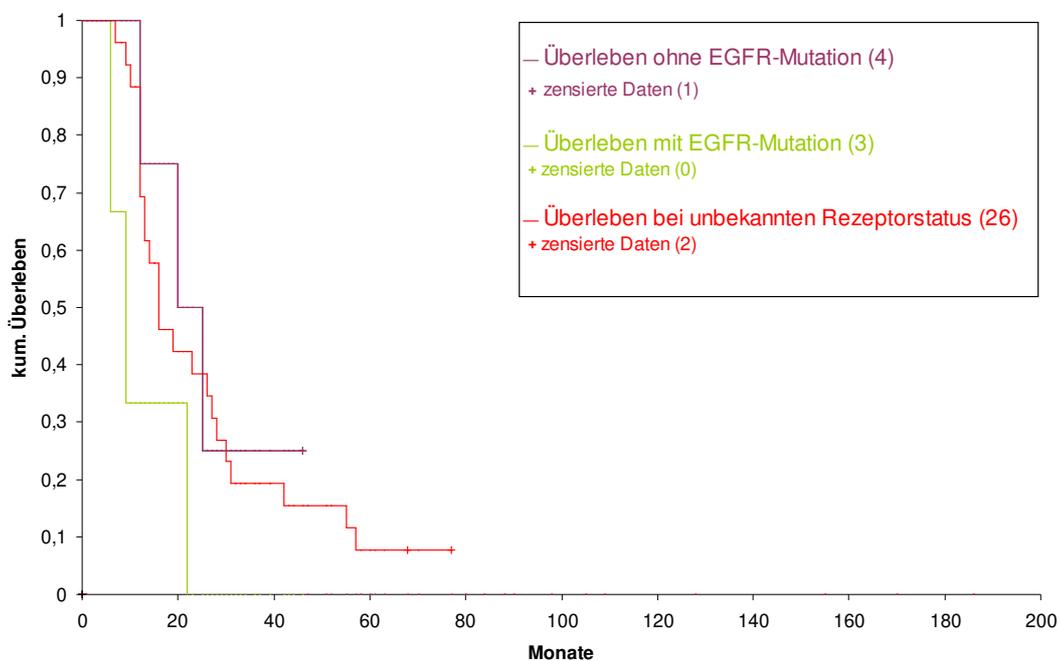


Abb. 3.51 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC mit TKI-Therapie nach EGFR-Status (n=33)

Das mediane Überleben der Patienten mit EGFR-Mutation lag bei neun Monaten (95% CI 4,199-13,801 Mo), ohne EGFR-Mutation bei 20 Monaten (95% CI 7,260-32,740 Mo). Patienten ohne bekannten Rezeptorstatus zeigten unter TKI-Therapie ein medianes Überleben von 16 Monaten (95% CI 9,772-22,228 Mo).

### KRAS-Status

19 Patienten (7,9% des NSCLC) besaßen einen bekannten KRAS-Status. 13 Patienten zeigten einen KRAS-Wildtyp und sechs Patienten eine Mutation im KRAS (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.52).

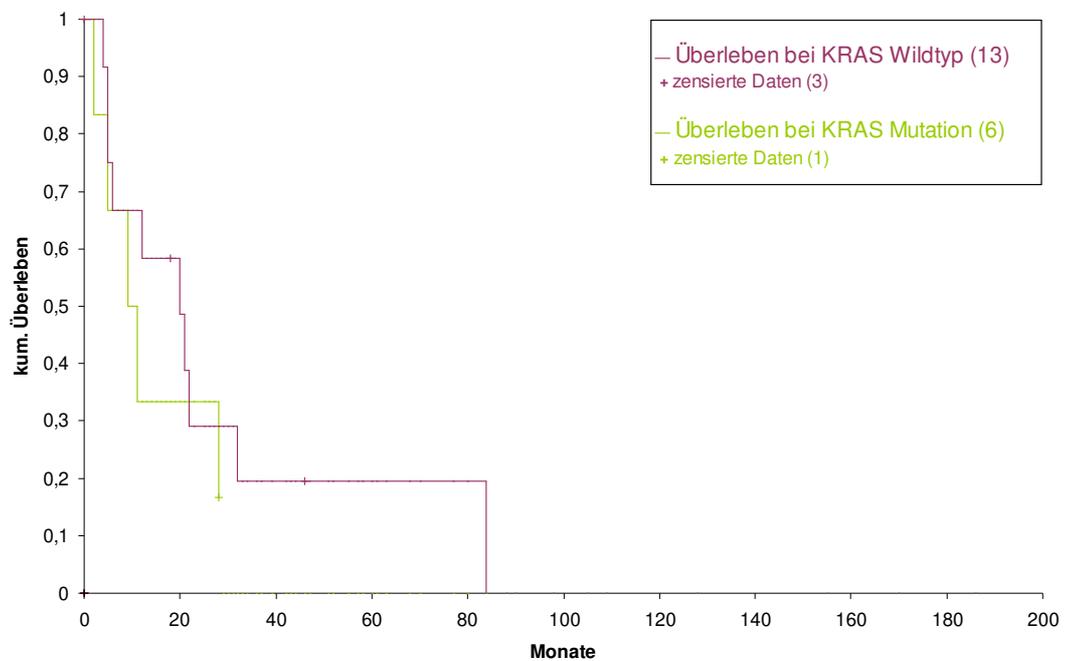


Abb. 3.52 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach bekanntem KRAS-Status (n=19)

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem KRAS-Wildtyp betrug 20 Monate (95%CI 6,562-33,438 Mo) und bei einer KRAS-Mutation neun Monate (95%CI 1,799-16,201 Mo).

Bei 12 Patienten waren sowohl der KRAS- als auch der EGFR-Status bekannt. Sieben Patienten hatten einen KRAS-Wildtyp ohne eine EGFR-Mutation, zwei Patienten besaßen eine KRAS-Mutation ohne eine EGFR-Mutation und drei Patienten hatten im EGFR und KRAS eine Mutation (vgl. Tab. 3.17).

EGFR Mutation	KRAS Wildtyp	KRAS Mutation	KRAS unbekannt	gesamt
keine	7	0	0	7
vorhanden	3	2	8	13
unbekannt	3	4	213	220
KRAS Status	13	6	221	

Tab. 3.17 EGFR- und KRAS-Status im NSCLC (n=240)

### 3.3.3.8 Therapieassoziiertes Überleben

#### 3.3.3.8.1 Erstlinientherapie des NSCLC

65 Patienten (27,1% des NSCLC) erhielten eine primäre Operation, 135 Patienten (56,3% des NSCLC) eine primäre Chemotherapie, sechs Patienten (2,5% des NSCLC) eine primäre TKI-Therapie und elf Patienten (4,6% des NSCLC) eine alleinige Bestrahlung (vgl. Abb. 3.8). Der Log-Rank Test ergab bei den unterschiedlichen Therapieverfahren einen statistisch signifikanten Überlebensunterschied mit  $p < 0,001$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.53) (OP/Chemo:  $p < 0,001$ ; OP/zielger.Th.:  $p < 0,001$ ; OP/Best.:  $p < 0,001$ ; OP/unbek.:  $p < 0,001$ ; Chemo/zielger. Th.:  $p = 0,077$ ; Chemo/Best.:  $p < 0,001$ ; Chemo/unbek.:  $p = 0,114$ ; zielger.Th./Best.:  $p = 0,217$ ; zielger.Th./unbek.:  $p = 0,634$ ; Best./unbek.:  $p = 0,250$ ). Das mediane Überleben der Patienten mit primärer Operation betrug 25 Monate (95%CI 18,299-31,701 Mo) und bei primärer Chemotherapie zehn Monate (95%CI 8,408-11,592 Mo).

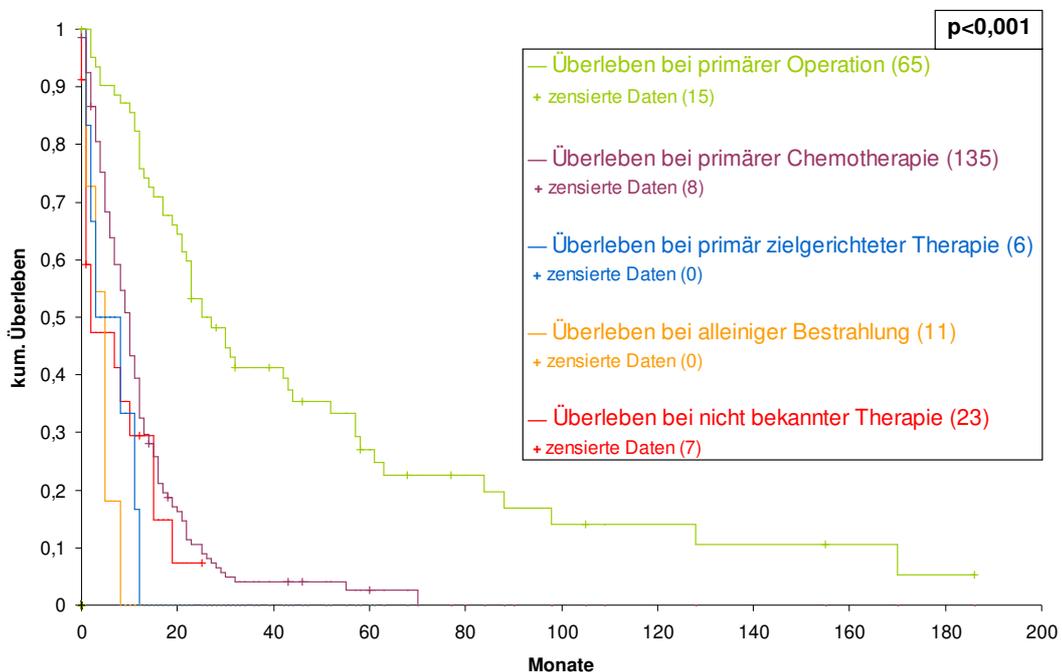


Abb. 3.53 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Therapiemodalität (n=240)

### 3.3.3.8.2 Erstlinientherapie im Stadium IIIB/IV

182 Patienten besaßen ein NSCLC im Stadium IIIB/IV. Bei 22 Patienten (12,1% des NSCLC im Stadium IIIB/IV) war die Therapie unbekannt und bei 11 Patienten (6,0% des NSCLC im Stadium IIIB/IV) wurde nur eine Strahlentherapie durchgeführt. 131 Patienten im Stadium IIIB/IV erhielten eine primäre Chemotherapie, zwölf eine primäre Operation und sechs Patienten einen primären TKI (Erlotinib, Gefitinib). Der Log-Rank Test ergab für die drei Therapiemodalitäten Operation, Chemotherapie und TKI einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,011$  (vgl. auch Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.54). Der paarweise Vergleich zwischen den Gruppen Operation und Chemotherapie, sowie zwischen den Gruppen Operation und zielgerichtete Therapie erbrachte eine statistische Signifikanz ( $p=0,019$ ;  $p=0,021$ ), jedoch nicht bei den Gruppen Chemotherapie und zielgerichtete Therapie ( $p=0,076$ ).

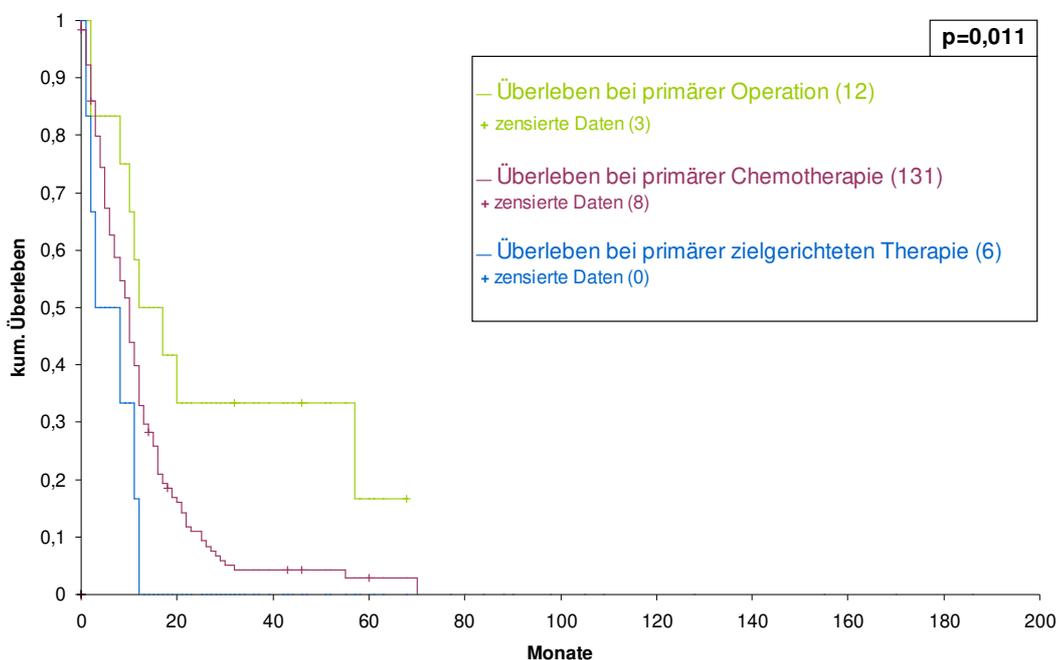


Abb. 3.54 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV nach Therapiemodalität (n=149)

Das mediane Überleben betrug für Patienten mit einer primären Chemotherapie zehn Monate (95%CI 1,816-22,184 Mo), mit einer primären zielgerichteten Therapie drei Monate (95%CI 0-10,201 Mo) und mit einer primären Operation zwölf Monate (95%CI 8,265-11,735 Mo).

Die Verteilung des Stadium IIIB nach UICC war in den Gruppen wie folgt: Vier Patienten im Stadium IIIB erhielten eine primäre Operation (33,3% der Patienten mit einer primären Operation), 24 Patienten eine primäre Chemotherapie (18,3% der Patienten mit einer primären Chemotherapie) und niemand eine primäre TKI-Therapie.

### **Mono- vs. Kombinationschemotherapie**

Bei den 131 Patienten, die als Erstlinientherapie eine Chemotherapie erhielten, wurde in 19,8% der Fälle eine Monotherapie und in 80,2% der Fälle ein Protokoll aus mehreren Zytostatika verwendet. Der Vergleich der zwei Gruppen ergab mittels Log-Rank Test einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,035$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.55).

Das mediane Überleben betrug für Patienten mit einer Monotherapie fünf Monate (95%CI 2,609-7,391 Mo), mit einem Regime aus mehreren Zytostatika zehn Monate (95%CI 8,582-11,418 Mo).

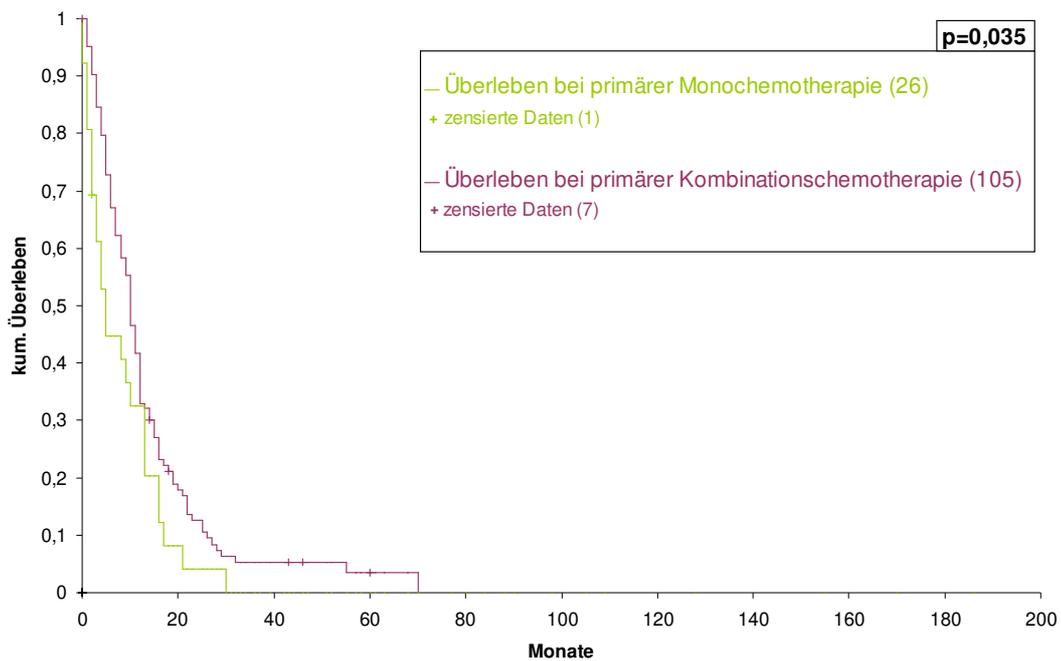


Abb. 3.55 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV nach Kombi- oder Monochemotherapie (n=131)

Einen KI 100% bis 80% besaßen 42,3% der Patienten mit einer Monotherapie (11 Patienten) und 66,7% der Patienten mit einer Kombinationstherapie (70 Patienten). In 38,5% der Fälle (10 Patienten) waren die Patienten mit einer Monotherapie über 70 Jahre alt, bei Patienten mit einer Kombinationstherapie lag der Anteil der über 70-jährigen bei 14,3% (15 Patienten). Ein Stadium IIIB hatten 34,6% (9 Patienten) der mit einer Monotherapie und 14,3% (15 Patienten) der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten.

### Cisplatin- vs. carboplatinhaltige Protokolle

Von den 105 Patienten mit einer Kombinationschemotherapie erhielten 102 Patienten platinhaltige und drei Patienten nicht platinhaltige Protokolle (vgl. Kap 3.1.1). Das mediane Überleben der Patienten mit einem platinhaltigen Protokoll betrug zehn Monate (95%CI 8,375-11,625 Mo). Hier lag der Anteil der Patienten im Stadium IIIB bei 14,7% (15 Pat.).

Platinderivat-Protokolle bestanden in 80,4% der Fälle (82 Patienten) aus Carboplatin und in 19,6% der Fälle aus Cisplatin (20 Patienten). Der Log-Rank Test erbrachte beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten einen statistisch nicht signifikanten Unterschied mit  $p=0,325$ . Sieben Patienten erhielten als Erstlinientherapie zusätzlich zu einer Carboplatinkombination Bevacizumab (vgl. Kaplan-Meier Kurve in Abb. 3.56). Das mediane Überleben lag bei elf Monaten (95%CI 9,829-12,171 Mo). Der Log-Rank Test ergab beim Vergleich der Patienten mit behandelten Platin-Regime mit und ohne Bevacizumab einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,497$ .

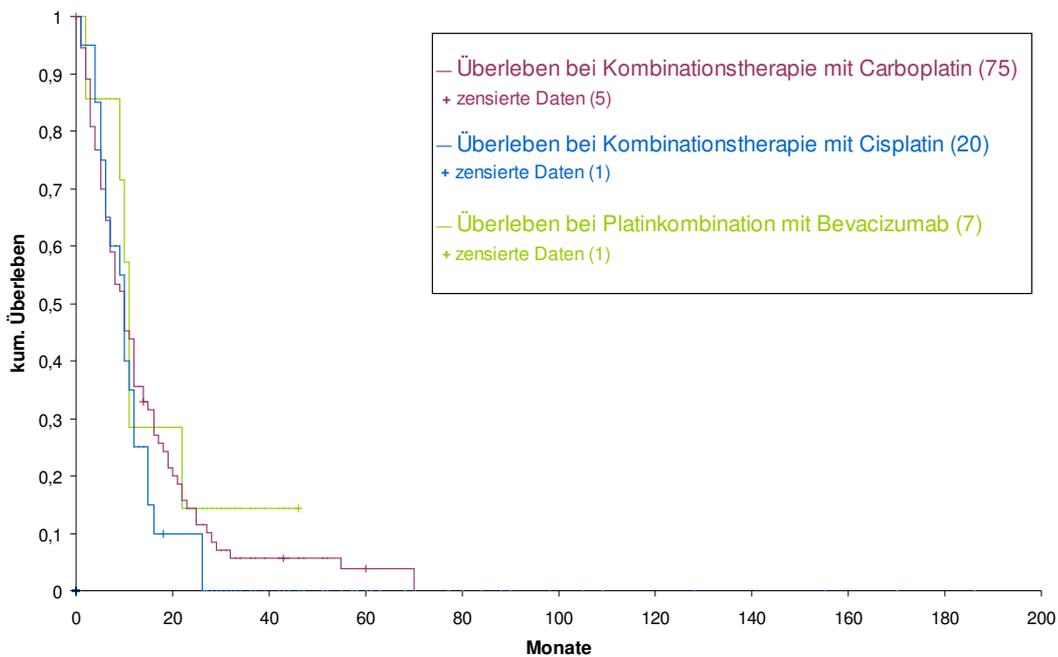


Abb. 3.56 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV nach platinhaltigen Kombinationschemotherapie (n=102)

### Zweitlinientherapie im Stadium IIIB/IV

79 Patienten (60,3% der Patienten mit primärer Chemotherapie im Stadium IIIB/IV) erhielten eine Zweitlinientherapie. Der Log-Rank Test erzielte beim Vergleich der Patienten mit und ohne Zweitlinientherapie einen statistisch signifikanten Überlebensunterschied mit  $p < 0,001$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.57). Patienten mit Zweitlinientherapie hatten eine mediane Überlebenszeit von zwölf Monaten (95%CI 10,684-13,316 Mo) und ohne Zweitlinientherapie von fünf Monaten (95%CI 3,793-6,207 Mo).

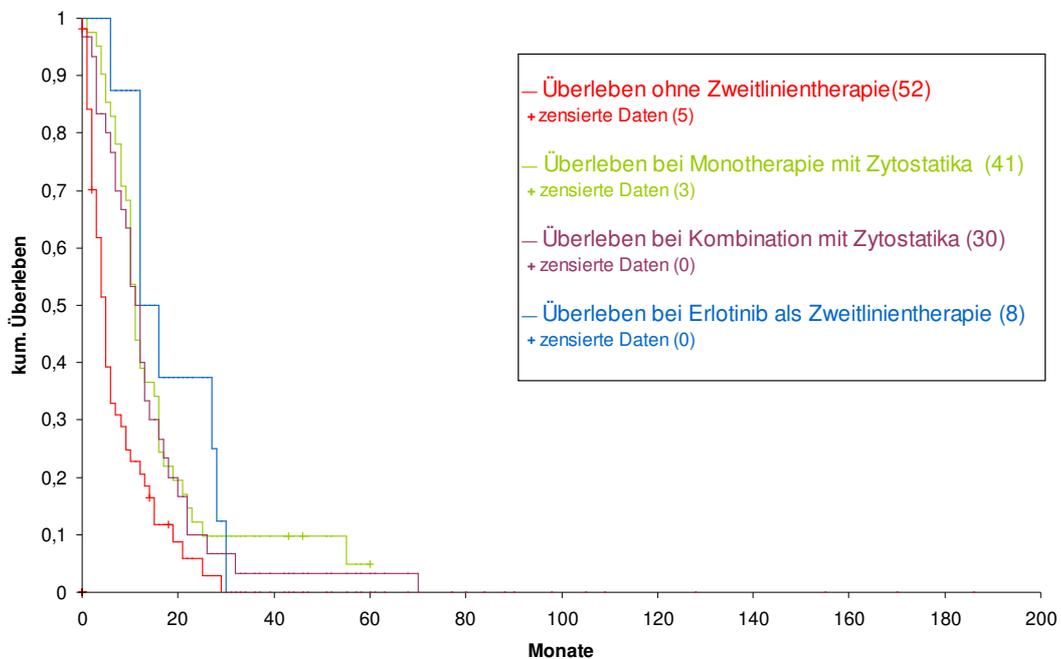


Abb. 3.57 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV nach Zweitlinientherapie (n=131)

Als Zweitlinientherapie erhielten 41 Patienten (51,9% der Zweitlinientherapie) eine Zytostatika Monotherapie, 30 eine Kombinationschemotherapie (37,9% der Zweitlinientherapie) und acht Patienten eine Therapie mit Erlotinib (10,1% der Zweitlinientherapie). Das Überleben der Patienten bei Mono-, Kombinationschemotherapie oder Erlotinib zeigte mittels Log-Rank Test einen statistisch nicht signifikanten Unterschied mit  $p = 0,557$  (Mono/TKI:  $p = 0,393$ ;

Mono/Kombi:  $p=0,669$ ; Kombi/TKI:  $p=0,278$ ) (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.57).

### Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie im Stadium IIIB/IV

Ein Anteil von 18,3% der Patienten (24 Patienten) mit einer primären Chemotherapie erhielt im Stadium IIIB/IV ein TKI als weiterführende Therapie. In 20 Fällen bestand die TKI-Therapie aus Erlotinib und in 4 Fällen aus Gefitinib. Ein TKI wurde häufig als Drittlinientherapie und höher verabreicht. (vgl. Abb. 3.58).

Primäre Therapie OP/ Chemotherapie	0/ 24
Stadium I-III A/ IIIB/ Stadium IV	0/ 0/ 24
Tyrosinkinaseinhibitoren Erlotinib/ Gefitinib	20/ 4
Therapielinie 2nd/ 3rd/ >3rd line	9/ 8/ 7
Histologischer Subtyp Adeno-/ Plattenepithel-/ großzelliges Karzinom	17/ 0/ 2
EGFR Status Keine Mutation/ Mutation	3/ 3
KRAS Status Wildtyp/ Mutation	3/ 2

Abb. 3.58 Charakteristika der Patienten mit TKI-Therapie im fortgeschrittenen Stadium (n=24)

Das Überleben der Patienten mit einer weiterführenden TKI-Therapie lag bei 13 Monaten (95%CI 10,119-15,881 Mo) (vgl. Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 3.59).

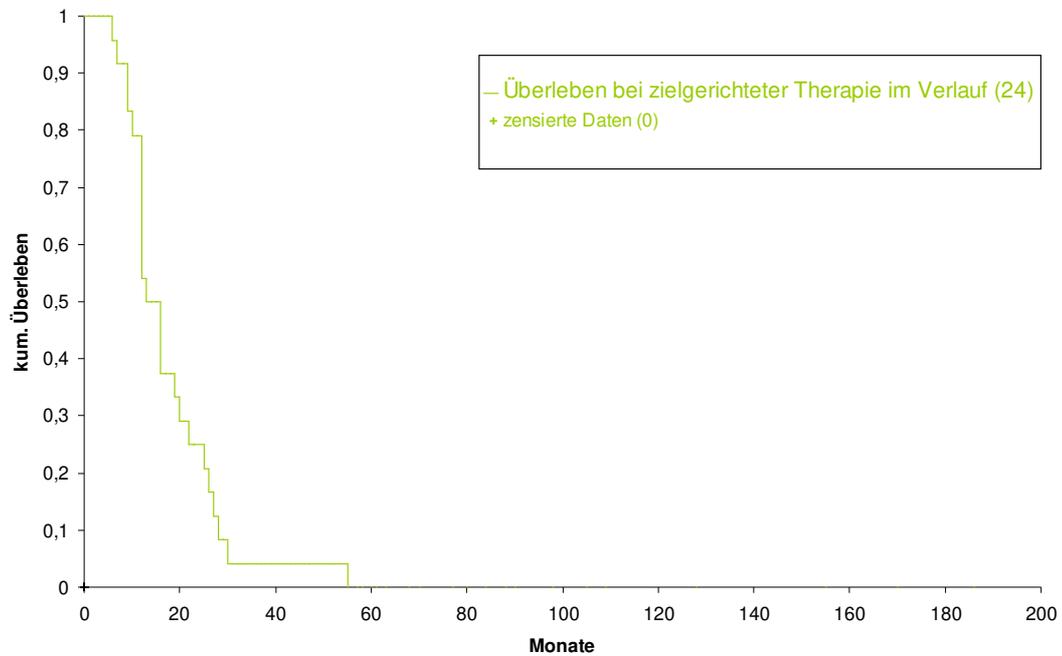


Abb. 3.59 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV mit TKI (n=24)

### 3.3.3.9 Überleben nach Laborwerten

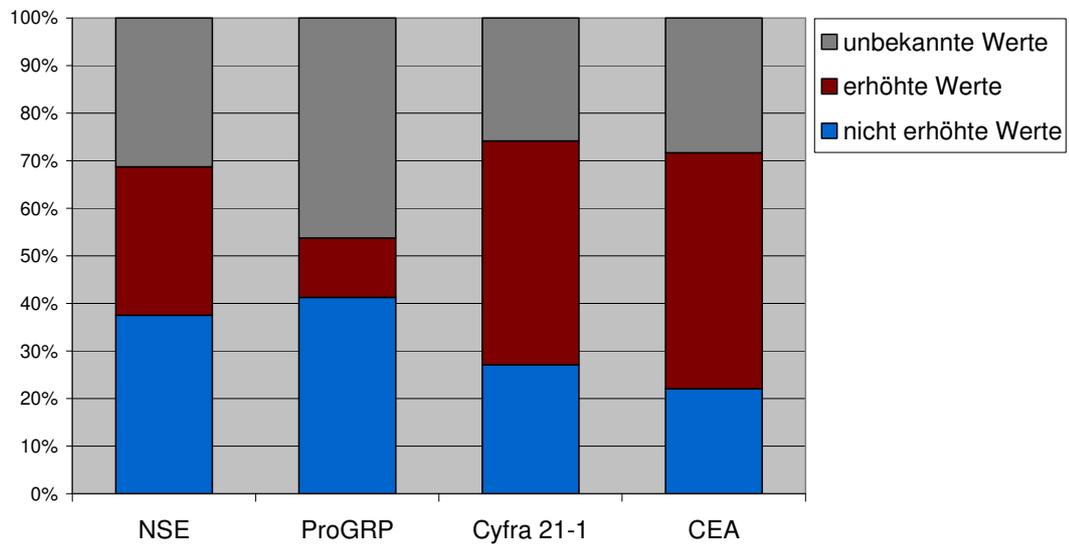


Abb. 3.60 Verteilung der Tumormarker bei NSCLC (n=240)

Die Tumormarker CEA und Cyfra 21-1 waren im NSCLC mit einem Anteil von 49,6% (119 Patienten) und einem Anteil von 47,1% (113 Patienten) am häufigsten erhöht. Die NSE zeigte bei einem Anteil von 30,8% (74 Patienten) der Patienten erhöhte Werte, beim Tumormarker ProGRP lag der Anteil bei 12,5% (30 Patienten) (vgl. Abb. 3.60).

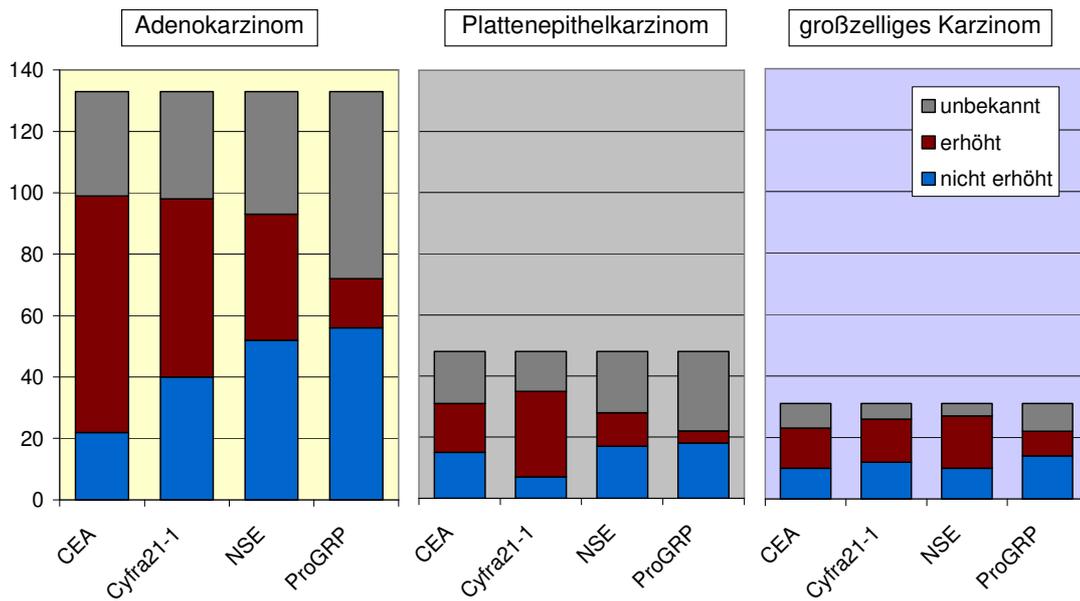


Abb. 3.61 Verteilung der Tumormarker bei den histologischen Subtypen des NSCLC

Die Verteilung der erhöhten Tumormarker unterschied sich nach den histologischen Subtypen (vgl. auch Abb. 3.61): So hatten Patienten mit einem Adenokarzinom in 57,9% der Fälle am häufigsten eine erhöhte CEA-Konzentration (77 Patienten), danach folgte mit 43,6% der Tumormarker Cyfra 21-1 (58 Patienten). Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom zeigte Cyfra 21-1 den höchsten Anteil an erhöhten Werten mit 58,3% (28 Patienten), gefolgt von CEA mit 33,3% (16 Patienten). Für Patienten mit einem großzelligem Karzinom war der am häufigste erhöhte Tumormarker die NSE mit einem Anteil von 54,8% (17 Patienten), danach in absteigender Reihenfolge Cyfra 21-1 mit 45,2% (14 Patienten) und CEA mit 41,9% (13 Patienten).

Die Ergebnisse der Log-Rank Tests beim Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit erhöhten und nicht erhöhten Tumormarkerkonzentrationen CEA, Cyfra 21-1, NSE sowie ProGRP zeigt Tab. 3.18.

	Anzahl an Patienten (zensiert)		medianes Überleben in Monaten (95%CI)		p-Wert	
	erhöht	nicht erhöht	erhöht	nicht erhöht		
<b>CEA</b>						
Gesamt	119 (16)	53 (7)	10 (8,061-11,939)	12 (8,625-15,375)	0,157	
IIIB/IV	100 (12)	35 (3)	8 (6,414-9,586)	8 (2,382-13,618)	0,946	
<b>Cyfra21-1</b>						
Gesamt	113 (13)	65 (10)	9 (7,409-10,591)	15 (10,715-19,285)	<0,001	signifikant
IIIB/IV	101 (10)	38 (4)	8 (5,801-10,199)	10 (4,041-15,959)	0,032	signifikant
<b>NSE</b>						
Gesamt	74 (9)	91 (13)	8 (5,464-10,536)	11 (8,233-13,767)	0,304	
IIIB/IV	64 (7)	65 (7)	8 (5,230-10,770)	8 (5,137-10,863)	0,957	
<b>ProGRP</b>						
Gesamt	30 (3)	99 (15)	11 (9,250-12,750)	10 (7,659-12,341)	0,905	
IIIB/IV	18 (0)	78 (11)	7 (2,868-11,132)	8 (5,932-10,068)	0,230	

Tab. 3.18 Ergebnisse des Log-Rank Tests der Tumormarker bei NSCLC

Die Cyfra 21-1-Konzentration zeigte als einziger Tumormarker statistisch signifikante Werte hinsichtlich des Überlebens ( $p < 0,001$ , vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.62). 113 Patienten hatten ein normwertiges Cyfra 21-1 und 65 Patienten ein erhöhtes Cyfra 21-1.

Das mediane Überleben für Patienten mit Cyfra 21-1 im Normbereich lag bei 15 Monaten und mit erhöhter Cyfra 21-1-Konzentration bei neun Monaten (vgl. Tab. 3.18).

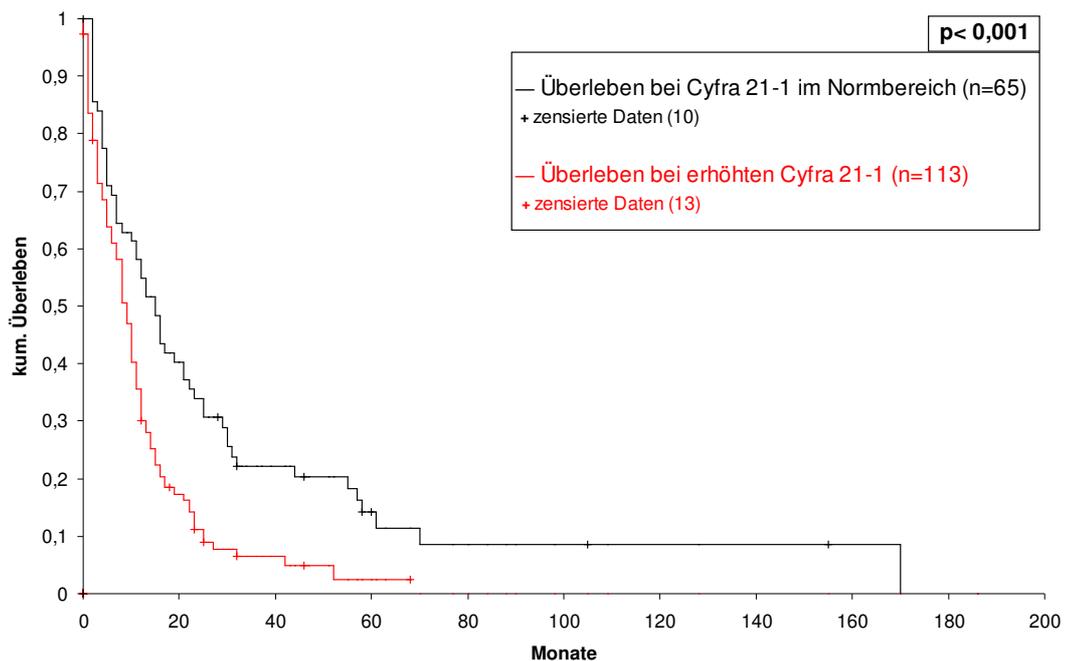


Abb. 3.62 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Cyfra 21-1 (n=178)

Auch bei Patienten im Stadium IIIB/IV ergab der Log-Rank Test für erhöhte (101 Patienten) und nicht erhöhte (38 Patienten) Cyfra 21-1-Werte einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,032$ . Hiervon hatten 101 Patienten ein Stadium IV, 28 mit erhöhtem Cyfra 21-1 und 83 ohne erhöhtes Cyfra 21-1. Ebenso wie im Stadium IIIB/IV erreichte der Log-Rank Test im Stadium IV statistische Signifikanz ( $p=0,030$ ).

Patienten mit einer primären Chemotherapie hatten in 76 Fällen ein erhöhtes Cyfra 21-1 (56,3% NSCLC mit primärer Chemotherapie) und in 30 Fällen (22,2% der NSCLC mit primärer Chemotherapie) ein normwertiges Cyfra 21-1. Der Log-Rank Test ergab für die Überlebensraten bei Patienten mit primärer Chemotherapie hinsichtlich Cyfra 21-1 einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben ( $p=0,022$ ). 16 Patienten (22,2% der NSCLC mit primärer OP), die eine primäre Operation erhielten, zeigten ein erhöhtes Cyfra 21-1 und 31 Patienten (47,7% der NSCLC mit primärer OP) ein normwertiges Cyfra 21-1. Mittels Log-Rank Test

wurde kein statistisch signifikanter Überlebensunterschied bei Patienten mit primärer Operation erzielt ( $p=0,866$ ).

Da v. a. die Tumormarker CEA und Cyfra 21-1 beim NSCLC erhöht waren, betrachteten wir uns beide Marker zusammen und deren mögliche Konstellationen. 160 Patienten (66,7% der NSCLC) hatten ein bekanntes CEA und Cyfra 21-1. Bei 29 Patienten waren beide Tumormarker im Normbereich und bei 77 Patienten beide erhöht. Die mediane Überlebenszeit der Patienten reichte von 16 Monaten bei nicht erhöhten CEA- und Cyfra 21-1-Werten bis zu neun Monate bei beiden erhöhten Tumormarkern (vgl. Tab. 3.19).

Cyfra 21-1	CEA	Anzahl an Patienten (Anteil% an NSCLC)		medianes Überleben in Monaten (95%CI)	
—	—	29	12,1%	16	(4,332-27,668)
erhöht	—	22	9,2%	10	(4,570-15,430)
—	erhöht	32	13,3%	13	(7,632-18,368)
erhöht	erhöht	77	32,1%	9	(7,222-10,778)

Tab. 3.19 Medianes Überleben bei NSCLC nach Cyfra 21-1- und CEA-Kombinationen

Der Log-Rank Test ergab für den Vergleich der Überlebensraten hinsichtlich der Konstellationen zwischen Cyfra 21-1 und CEA einen statistisch signifikanten Unterschied mit  $p=0,005$  (vgl. Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3.63).

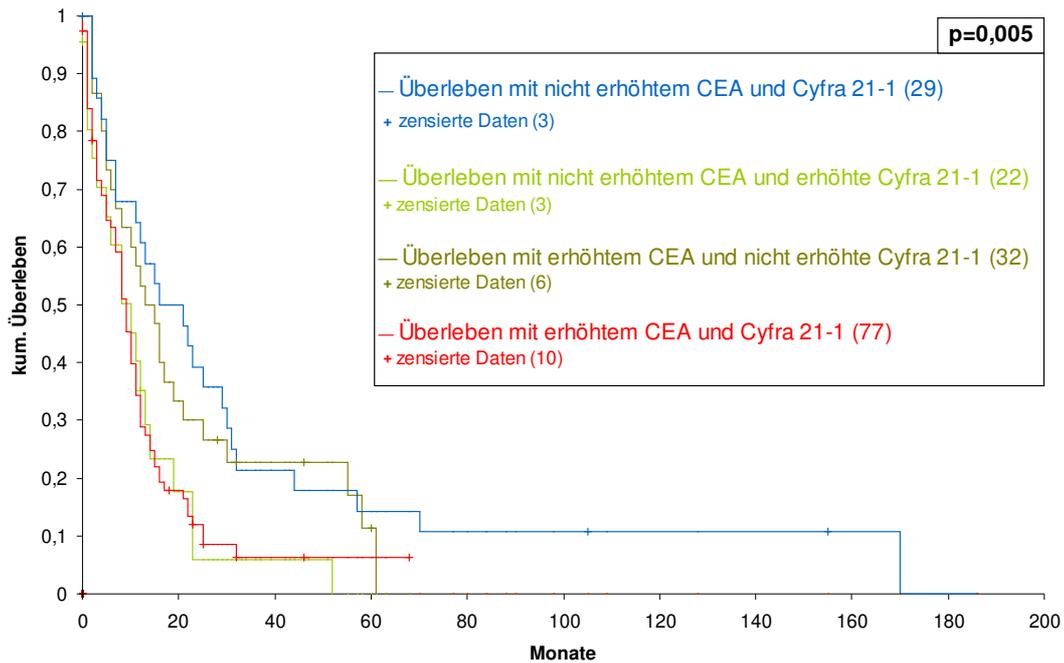


Abb. 3.63 Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach CEA- und Cyfra-Kombinationen (n=160)

Der Überlebensratenvergleich der Gruppen CEA– Cyfra 21-1– vs. CEA+ Cyfra 21-1– bzw. CEA+ Cyfra 21-1+ vs. CEA– Cyfra 21-1+ zeigte mittels Log-Rank Test keinen signifikanten p-Wert mit 0,492 bzw. 0,951 (+: erhöht; -: nicht erhöht). Die anderen Gruppen zeigten untereinander einen statistisch signifikanten Unterschied (CEA+ Cyfra21.1+ / CEA– Cyfra21.1– p=0,005; CEA+ Cyfra21.1+ / CEA+ Cyfra21.1– p=0,032; CEA– Cyfra21.1– / CEA– Cyfra21.1+ p=0,013; CEA+ Cyfra21.1– / CEA– Cyfra21.1+ p=0,042).

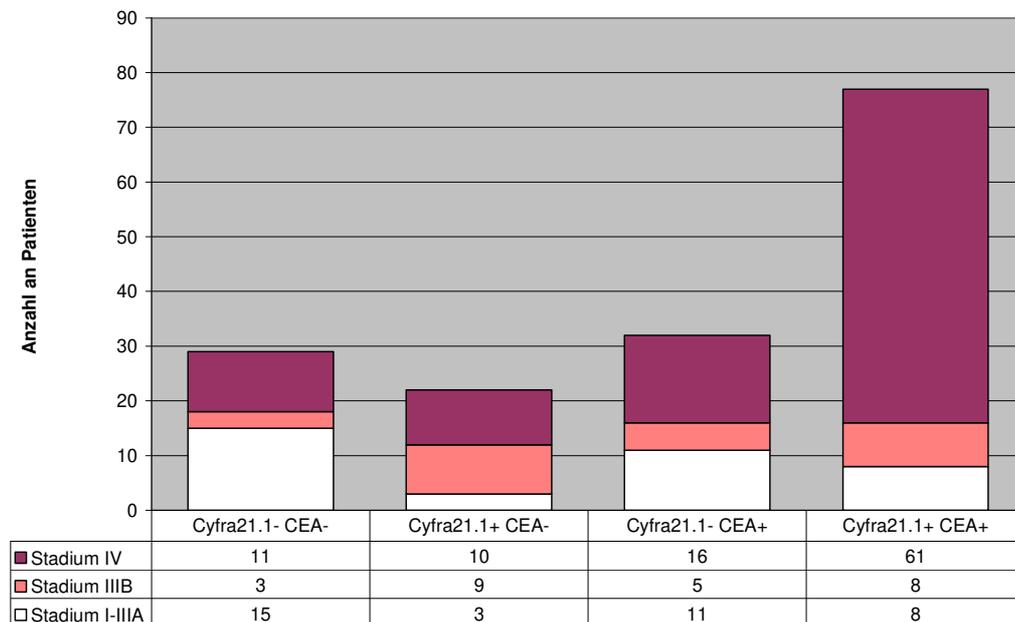


Abb. 3.64 Verteilung der Stadien nach UICC bei CEA und Cyfra 21-1 (n=160)

Die Stadienverteilung innerhalb der beiden Tumormarkerkonstellationen zeigt Abb. 3.64. In der Gruppe mit beiden erhöhten Tumormarkern findet sich am häufigsten mit einem Anteil von 89,6% (69 Patienten) ein lokal fortgeschrittenes Stadium. Der Anteil der lokal fortgeschrittenen Stadien liegt bei Patienten mit normwertigen Tumormarkern CEA und Cyfra 21-1 bei 48,3% (14 Patienten). Der Log-Rank Test ergab für die Tumormarkerkonstellationen CEA und Cyfra 21-1 im lokal fortgeschrittenen NSCLC keinen signifikanten Unterschied im Überleben mit  $p=0,137$  (CEA+ Cyfra21-1+/ CEA- Cyfra21-1-  $p=0,146$ ; CEA+ Cyfra21-1+/ CEA+ Cyfra21-1-  $p=0,103$ ; CEA+ Cyfra21-1+/ CEA- Cyfra21-1+  $p=0,631$ ; CEA- Cyfra21-1-/ CEA+ Cyfra21-1-  $p=0,929$ ; CEA- Cyfra21-1-/ CEA- Cyfra21-1+  $p=0,066$ ; CEA+ Cyfra21-1-/ CEA- Cyfra21-1+  $p=0,081$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Überblick

Die Prognose der Lungentumoren ist weiterhin schlecht. Die Überlebensraten verbesserten sich von den 80er Jahren bis zum Millennium kaum, so stiegen die 5-Jahresüberlebensraten in den USA minimal von 13% auf 16% bzw. in Deutschland von 10% auf 18-15% an.<sup>139,140</sup> Die EUROCORE-5 Studie schätzt die altersstandardisierte 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) der Lungentumoren in Europa, diagnostiziert zwischen 2000 und 2007, auf 13%. Hier zeigte sich zudem ein deutlicher regionaler Überlebensunterschied, während die relative 5-Jahresüberlebensrate in Deutschland 16% betrug, lag sie beispielsweise in Bulgarien (6%) und in Großbritannien (8%) deutlich niedriger.<sup>141</sup> Die aktuellen 5-JÜR in Deutschland reichen von 19 bis 21% (Stand: 2016).<sup>1</sup>

Die epidemiologischen Überlebenskurven der großen Tumorzentren schließen maligne Erkrankungen der Lunge sowie der Bronchien (ICD C33-34) ein. Die Prognosedaten unterscheiden sich nach Tumorentität und histologischen Subtypen. Im Tumorzentrum München lagen beispielsweise die 5-JÜR (2007-2014) beim NSCLC bei 18,8% und beim SCLC bei 7,8%.<sup>142,143</sup> Die Überlebenszeiten des SCLC erreichten vor ungefähr 15 Jahren mit der Einführung der platinhaltigen Protokollen ein Plateau. Die Überlebensraten beim NSCLC hingegen nahmen seit den 50er Jahren zu.<sup>144</sup> Aktuell erzielte die Einführung der zielgerichteten Therapieverfahren einen weiteren positiven Trend beim NSCLC.<sup>135</sup>

Die heute etablierten Therapiestrategien orientieren sich stark an der primären Ausdehnung und an den molekulargenetischen Charakteristika des Tumors sowie am Allgemeinzustand des zu behandelnden Patienten. Die multimodalen Therapieempfehlungen wurden in verschiedenen Leitlinien auf internationaler und nationaler Ebene zusammengetragen und aktualisiert. Trotz Leitlinien unterscheiden sich Kliniken in ihren präferierten Behandlungsstrategien und den medianen Überlebenszeiten der behandelten Patienten. Bach et al. konnten beispielsweise beim

SCLC einen Zusammenhang zwischen Krankenhausgröße und dem postoperativen Überleben belegen.<sup>113</sup> In den Niederlanden zeigten Wouters et al., dass sich je nach Krankenhaus und Region die Therapien und die medianen Überlebenszeiten der Patienten mit NSCLC (im Stadium I-III) unterschieden.<sup>137</sup> Laut der Studie von Rich et al. erhielten Patienten mit SCLC in Kliniken mit einem erhöhten Interesse an klinischen Studien häufiger eine primäre Chemotherapie. Dies wirkte sich positiv auf das mediane Überleben aus.<sup>138</sup>

Die Medizinische Klinik und Poliklinik III Campus Großhadern ist eine auf Krebserkrankungen spezialisierte Klinik. Die in der vorliegenden Studie untersuchten Daten stammen von 329 Patienten mit Lungenkarzinomen, die hier zwischen 2003 und 2009 behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben betrug elf Monate mit einer 1-Jahresüberlebensrate (1-JÜR) von 42,1%. Im Studienkollektiv hatten 72,9% (240 Patienten) ein NSCLC und 27,1% (89 Patienten) ein SCLC. Die überwiegende Mehrheit von 64,7% (213 Patienten) besaß bei Diagnosestellung primäre Metastasen. Die ermittelten Gesamtüberlebensraten unterschieden sich kaum von den Daten der genannten Tumorregister. So liegt die 1-JÜR für Karzinome der Lunge und des Bronchialsystems in der *Surveillance Epidemiology and End Results Datenbank* (SEER), die die Tumorminformationen von 28% der US-amerikanischen Einwohner beinhaltet, bei 42,1%.<sup>145</sup>

In dieser Arbeit wurden mittels Log-Rank Test tumorspezifische, demographische und therapiebedingte Prognosefaktoren bewertet. Hochsignifikante Unterschiede im Überleben ergaben sich, entsprechend der aktuellen Studienlage, für die Stadieneinteilung nach UICC oder VALGS und dem mittels Karnofsky-Index quantifizierten Allgemeinzustand der Patienten. In unserem Patientenkollektiv spielten tumorspezifische Faktoren, wie die histologische Einteilung in SCLC und NSCLC, der Differenzierungsgrad und die histologischen Subtypen des NSCLC und patientenspezifische Faktoren, wie das Alter und das Geschlecht, nur eine untergeordnete Rolle. Bei den therapiespezifischen Faktoren unterstreicht die Studie die Bedeutung der Kombinationschemotherapie im NSCLC und der Radiatio beim SCLC. Diese Therapiemodalitäten verlängerten signifikant das mediane Überleben des Patientenkollektivs. Von den untersuchten Tumormarkern (Cyfra 21-1, CEA,

---

ProGRP, NSE) erwiesen sich für das NSCLC Cyfra 21-1 und für das SCLC NSE als signifikante Prognosefaktoren. Zudem scheinen die Entzündungsparameter, v. a. eine erhöhte Leukozytenzahl, eine prognostische Bedeutung für Lungenkarzinom-Patienten zu haben.

## 4.2 Überleben des Studienkollektivs

Die 329 Patienten der vorliegenden Studie repräsentieren ungefähr 1,6 % der zwischen 1998 und 2014 im Tumorregister München (TRM) ausgewerteten 20965 Fälle.<sup>146</sup> Die Lungentumoren hatten hier im Diagnosezeitraum 2007 bis 2014 eine relative 1-JÜR von 48,1%, in unserer Studie lag sie bei 42,1%.<sup>146</sup> Die Fälle des Tumorregisters München beinhalten Fälle nach ICD-Code C33 und C34, somit wurden hier bösartige Erkrankungen der Trachea, Bronchien und Lunge eingeschlossen. Die 1-JÜR im deutschen Krebsregister für kodierte Fälle C33 und C34 war mit circa 45% (Fälle 2011/2012) ähnlich. Im nordamerikanischen Tumorregister lag die 1-JÜR für Tumoren der Bronchien und Lunge zwischen 2002 und 2006 bei 42,5% und ab 2007 bis 2013 bei 44,6%. Die 5-JÜR im deutschen Tumorregister war 17,9% (Stand 2016) und im nordamerikanischen Register 18,1% (Stand 2016). Die Angabe zur relativen 5-JÜR ist aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraums in unserer Studie nicht möglich.

Im epidemiologischen TRM wurden die registrierten Fälle hinsichtlich SCLC und NSCLC unterschieden. Patienten mit SCLC im Diagnosezeitraum 2007 bis 2014 hatten eine etwas geringere relative 1-JÜR als unser Studienkollektiv (38,7% vs. 41,6%).<sup>143</sup> Währenddessen lag die relative 1-JÜR der Patienten mit NSCLC im TRM höher als in unserer Arbeit (50,6% vs. 43,0%).<sup>142</sup>

Zwischen den Zahlen des TRM und des Studienkollektivs ist nur ein ungefährender Vergleich möglich, da die Diagnosezeiträume der Lungenkarzinome sehr unterschiedlich waren. Der Diagnosezeitraum des Studienkollektivs lag zwischen 1990 bis 2009, so dass nur 39,5 % der Lungenkarzinome zwischen 2007 bis 2009 diagnostiziert wurden.

Zudem war die Stadienverteilung nach UICC unterschiedlich. In der vorliegenden Arbeit hatten 64,7% der Patienten ein metastasiertes Lungenkarzinom, im TRM waren es 58,7%. Analog hierzu befanden sich in unserer Studie mehr Patienten in einem metastasierten Stadium der Erkrankung als im bayerischen (um 50%, 2011/2012) oder nordamerikanischen (57%, 2007-2013) Tumorregister.<sup>145,147</sup>

Beispielsweise hatten im TRM (Diagnosezeitraum zwischen 1988 bis 2014) 49,5% der Patienten mit NSCLC und 69,7% Patienten mit SCLC ein M1 Stadium, in unserem Studienkollektiv waren dies 63,8% der Patienten mit NSCLC und 73,0% der Patienten mit SCLC. Patienten mit metastasiertem NSCLC hatten im TRM eine 1-JÜR von 29,5% und Patienten mit metastasiertem SCLC von 27,2% (Diagnosezeitraum 1988-2014), in unserer Studie lag die 1-JÜR der Patienten mit metastasiertem NSCLC bei 27,1% und der Patienten mit metastasiertem SCLC bei 34,5%.<sup>142,143</sup>

Die epidemiologischen Daten der Register lassen sich aufgrund der fehlenden Dokumentation der Histologie (SCLC vs. NSCLC) sowie der unterschiedlichen Diagnosezeiträume, und der fehlenden Langzeitbeobachtung in unser Arbeit nur bedingt mit der vorliegenden Studie vergleichen. Es zeigten sich jedoch ähnliche Gesamtüberlebensraten in der Studienpopulation und in den Daten der Tumorregister (TRM, deutsches Krebsregister, SEER-Datenbank). Auffällig war in unserem Patientenkollektiv die erhöhte Anzahl an primär metastasierten Lungenkarzinomen im Vergleich zu den Registerdatenbanken.

Das *IALSC Lung Cancer Staging Project* sammelte im Zeitraum von 1990 bis 2000 Daten von Patienten mit Lungenkarzinom. Hierunter waren auch über 65.000 Patienten mit NSCLC. Im Stadium I nach UICC (Stadieneinteilung nach der 6. Auflage) lag das mediane Patientenüberleben bei 60 bis 37 Monaten und im Stadium II bei 38 bis 18 Monaten. Die mediane Überlebenszeit unseres Studienkollektivs blieb mit 32 Monaten im Stadium I und 25 Monaten im Stadium II dahinter zurück. Im Stadium IIIA, IIIB sowie im Stadium IV ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie (IALSC: IIIA 14 Mo, IIIB 10 Mo, IV 6 Mo; Studie: IIIA 13 Mo, IIIB 11 Mo, IV 8 Monate).<sup>148</sup> In einer Metaanalyse von 2008 hatten Patienten vor allem mit lokal fortgeschrittenen NSCLC ein medianes Überleben von 4,5 bis circa 6 Monaten, abhängig von der Behandlung mit Chemotherapie vs. *best supportive care*. 60,4% der Patienten besaßen in dieser Metaanalyse ein Stadium IIIB/IV (845 Personen).<sup>62</sup> In einigen Metaanalysen zum Vergleich platinhaltiger primärer Chemotherapie ergaben sich mediane Überlebenszeiten der Patienten von circa neun Monaten.<sup>67,149</sup> Hotta et al. zeigten beispielsweise mediane Überlebenszeiten von 6,3

bis 11,3 Monaten bei Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC und primärer platinhaltiger Chemotherapie, Arrdizoni et al. von 6,3 bis 11 Monaten.<sup>67,150</sup> In der vorliegenden Studien lag das Überleben der Patienten im Stadium IIIB/IV bei acht Monaten, bei primärer Gabe einer platinhaltigen Chemotherapie stieg das mediane Überleben auf zehn Monate.

Die medianen Überlebenszeiten für Patienten mit SCLC betragen im Rahmen des *IALSC Lung Cancer Staging Project* im Stadium IA bis IIIB 30 bis 12 Monate und im Stadium IV sieben Monate.<sup>151</sup> In unserer Studie hatten Patienten mit SCLC im Stadium III mediane Überlebenszeiten von 19 Monaten und im Stadium IV von neun Monaten. Ähnliche Überlebenszeiten wie bei unserem SCLC-Studienkollektiv traten auch in Metaanalysen auf. In der Metaanalyse von Rossi et al. wurden 663 Patienten mit SCLC eingeschlossen, die mit einer primären platinhaltigen Chemotherapie behandelt wurden. 31,7% der Patienten hatten hier ein Stadium LD.<sup>39</sup> Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 9,4 bis 9,6 Monaten. Die vorliegende Studie zeigte eine ähnliche mediane Überlebenszeit für Patienten mit SCLC und primärer platinhaltiger Chemotherapie von elf Monaten. Ein ähnlicher Anteil von 27,0% der Patienten hatte ein SCLC im Stadium LD.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in unserer retrospektiven Arbeit Patienten mit metastasierten NSCLC und SCLC ähnliche Überlebenszeiten wie in großen Metaanalysen hatten, während Patienten mit einem lokal beschränkten Tumorstadium in unserer Studie kürzer lebten.

#### **4.2.1 Prognosefaktoren des SCLC**

Patienten mit SCLC erreichen heutzutage mediane Überlebenszeiten im Stadium LD von 15 bis 20 Monaten und im Stadium ED von acht bis 13 Monaten.<sup>40</sup> Seit den 80er Jahren verbesserte sich durch die Einführung der kombinierten Radiochemotherapie das Überleben der Patienten bei LD.<sup>40,120</sup> In einer Metaanalyse von Phase III-Studien (1972-1981 vs. 1982-1992) ergab sich eine Zunahme der medianen Überlebenszeit von fünf auf 17 Monate.<sup>109</sup> Die Überlebenszeit in der SEER Datenbank des *National*

*Cancer* Instituts der USA erhöhte sich um 9,1 Monate (1973/74 vs. 1995/1996).<sup>109</sup> In der vorliegenden Studie hatten 24 Patienten ein SCLC im Stadium LD mit einer medianen Überlebenszeit von 19 Monaten. Leitliniengerecht erhielten 14 Patienten, d. h. 73,7% der LD-SCLC, eine primäre Chemotherapie mit einer zusätzlichen thorakalen Radiatio (73,7%). Die Studien von Jänne et al. und Pignon et al. erzielten beim Einsatz einer Radiatio des Primarius für die Patienten im Stadium LD eine signifikante Verlängerung des Überlebens.<sup>40,88</sup>

Im Gegensatz zum Stadium LD gibt es seit den 80er Jahren keine wesentlichen prognostischen Fortschritte im Stadium ED. Zwar berichteten Chute et al. von einer um zwei Monate verlängerten Überlebenszeit zwischen 1972 und 1993, aber ihr Ergebnis resultierte wahrscheinlich aus der Einführung der Kombination Platinderivat und Etoposid.<sup>152</sup> Seitdem werden auch Drittgenerationszytostatika mit Platinderivaten kombiniert, doch sie zeigen gegenüber den alten platin- und etoposidhaltigen Protokollen keinen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben.<sup>41</sup> So ergab beispielsweise die Metaanalyse von Hotta et al., die Studien zwischen 1981 und 2008 verglich, keinen signifikanten Überlebensunterschied für Patienten mit SCLC. Die mediane Überlebenszeit betrug hier für Patienten mit Stadium ED in den Jahren 2000 bis 2005 circa zehn Monate.<sup>149</sup> In unserer Arbeit hatten 65 Patienten ein Stadium ED mit einem medianen Überleben von neun Monaten.

Gemäß den Leitlinien erhielten 87,6% der Patienten mit SCLC eine primäre Kombinationschemotherapie. Der Vergleich zwischen Patienten mit primären platinhaltigen und anthrazyklinhaltigen Protokollen ergab keinen signifikanten Überlebensunterschied, anders als bei Pujol et al. In der Metaanalyse von Pujol et al. ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Patienten mit einer primären cisplatinhaltigen Chemotherapie.<sup>38</sup> Sundstrom et al. hingegen fanden nur für Patienten im Stadium LD einen signifikanten Überlebensvorteil für Cisplatin und Etoposid im Vergleich zu anthrazyklinhaltigen Schemata.<sup>153</sup> Des Weiteren konnten Rossi et al. keinen signifikanten Unterschied im Überleben (9,6 Monate vs. 9,4 Monate) zwischen Patienten, die mit cisplatin- und carboplatinhaltigen Regimen behandelt wurden, zeigen. Hier hatten 68% der Patienten ein fortgeschrittenes SCLC. Die platinhaltigen Regime wurden vor allem mit Etoposid kombiniert.<sup>39</sup> Ein Großteil

unseres Studienkollektivs mit SCLC und primärer Kombinationschemotherapie hatte analog der Studie von Sundstrom et al. (76,6% der Pat. mit primärer Kombinationschemotherapie) ein Stadium ED, so dass hierin ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz des Überlebens zwischen den platinhaltigen und anthrazyklinhaltigen Schemata liegt. Auch in unserer Arbeit wurden die Platinderivate hauptsächlich (91,7 % der Fälle) mit Etoposid kombiniert.

In der vorliegenden Arbeit erhielten 26 Patienten mit SCLC im Stadium LD und ED eine Radiatio des Primärtumors. Ein signifikanter Überlebensunterschied ergab sich zwischen den chemotherapie-behandelten Patienten mit und ohne Radiatio nicht, aber zugunsten der lokalen Strahlentherapie zeichnete sich eine positive Tendenz ab. So verlängerte sich mit Anwendung einer lokalen Radiatio die mediane Überlebenszeit um vier Monate. Metaanalysen, die die Bedeutung der thorakalen Radiatio untersuchten, erzielten eine signifikante Zunahme des Überlebens. So erhöhte sich bei Jeremic et al. die Überlebenszeit der Patienten im Stadium ED bei einer thorakalen Radiatio um sechs Monate.<sup>50</sup> Der nicht signifikante Überlebensvorteil der Radiatio bei unserem Studienkollektiv beruht möglicherweise auf den niedrigen Fallzahlen (83 Personen).

Darüber hinaus erhielten acht Personen in der vorliegenden Studie bei Tumoransprechen eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI). Dies entspricht 9,0% des Studienkollektivs. Der prozentuale Anteil scheint sehr gering zu sein, da mindestens 39 Personen nach einer initialen Chemotherapie eine CR oder PR und vier Personen bei einer primären Operation eine R0- Resektion erreichten. Slotmann et al. und Auperin et al. erzielten durch den Einsatz der PCI, angewendet nach einer Tumorremission, einen positiven Einfluss auf das Überleben. Bei Slotmann et al. verlängerte sich das Überleben der Patienten im Stadium ED von 5,4 Monaten auf 6,7 Monaten, im Stadium LD bei Auperin et al. von 5,3 auf 5,9 Jahre.<sup>52,53</sup> In einer Nachfolgestudie von Takahashi et al. 2017 konnte dieser signifikant positive Einfluss der PCI auf das Überleben bei ED nicht bestätigt werden. Hier erreichte die Gruppe, behandelt mit PCI, 11,6 Monate versus 13,7 Monate ohne PCI.<sup>154</sup>

Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren des SCLC zählen der Performance Status (quantifiziert mittels ECOG-PS oder Karnofsky-Index) und das Stadium nach VALSG.<sup>103</sup> Den Allgemeinzustand eingeteilt nach dem Karnofsky-Index und das primäre SCLC-Stadium wiesen wir ebenfalls als hochsignifikante Prognosefaktoren nach.

Weitere Faktoren, deren Einfluss auf das Überleben jedoch kontrovers diskutiert wird, bilden das Geschlecht und das Alter.<sup>102,107</sup> In der Literatur wird häufig das weibliche Geschlecht und ein Alter unter 75 bzw. 70 Jahren als günstiger Prognosefaktor angegeben. Beide Faktoren zeigten jedoch in der vorliegenden Arbeit keine statistische Signifikanz (Männer/Frauen: 11 Monate; über 70 Jahre: 8 Monate). Zwar lebten Frauen in der Studie von Wheatley-Price et al. statistisch signifikant länger als Männer, jedoch betrug der Unterschied weniger als einen Monat (10,2 Monate vs. 9,6 Monate).<sup>108</sup> Ebenfalls beschrieben Foster et al. das Geschlecht und das Alter als prognostische Faktoren.<sup>103</sup> Im Vergleich zu den genannten Studien war der prozentuale Anteil an Frauen in unserer Arbeit geringer (hier: 31,5% vs. 44% (Wheatley-Price et al.)). Darüber hinaus gelten oft nur in Subgruppen das Alter oder das Geschlecht als signifikante Prognosefaktoren. So erzielte in der Studie von Albain et al. das weibliche Geschlecht nur im Stadium LD eine prognostische Relevanz oder in der Studie von Wolf et al. nur bei den unter 60-jährigen.<sup>107</sup> In der vorliegenden Arbeit gab es beispielsweise nur 24 SCLC im Stadium LD (27,0% des SCLC) und 34 Patienten mit einem Alter von unter 60 Jahren (38,2% des SCLC). Zudem ist das Alter häufig mit zahlreichen Komorbiditäten und einem schlechteren Allgemeinzustand assoziiert, welche die Therapiestrategien einschränken. In der Alterskohorte der über 70-jährigen gab es beispielsweise in der vorliegenden Arbeit nur einen Patienten mit einem Karnofsky Index 100-90%, während bei den jüngeren Patienten der Anteil bei 29,5% lag (23 Patienten). So bleibt fraglich, ob das Alter oder alleinig die veränderten Therapieoptionen bei schlechtem Allgemeinzustand das Überleben beeinflussen. In der Studie von Ludbrook et al. erhielten ältere Patienten im Stadium LD seltener eine Radiochemotherapie oder eine PCI.<sup>155</sup> Die über 70-jährigen Patienten hatten in der vorliegenden Arbeit ein tendenziell kürzeres

Überleben als jüngere Patienten (8 vs. 12 Monate), dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant.

Von den Laborparametern war nur die Konzentration der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) im Serum mit einem signifikanten Überlebensunterschied der Patienten assoziiert. So lebten Patienten mit normwertiger NSE-Konzentration zwei Monate länger (10 vs. 12 Monate), während in der Studie von Johnson et al. für diese Patienten eine Verlängerung des Überlebens um 7,5 Monate (7,5 vs. 15 Monate) erreicht wurde. Analog unserer Arbeit wies hier die Mehrheit der Patienten mit SCLC eine erhöhte NSE-Konzentration auf (68,5% vs. 85%).<sup>27</sup> Die Höhe eines weiteren Tumormarkers, des ProGRP, hatte in der vorliegenden Studie keinen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Überleben der Patienten mit SCLC. Das ProGRP besitzt zwar, besonders bei Patienten mit SCLC im Stadium LD, eine bessere Sensitivität als die NSE, doch seine Rolle als unabhängiger prognostischer Faktor ist umstritten.<sup>25,26</sup> Bei einem festgelegten *Cut-off*-Wert von 38 pg/ml belegte unsere Arbeit für die Analyse des ProGRP keinen Einfluss auf das Überleben. Der Median der ProGRP-Konzentration lag in unserer Arbeit bei 511 pg/ml und somit weit höher als beispielsweise in der Studie von Nisman et al. (138 pg/ml).<sup>156</sup> Nisman et al. konnten eine prognostische Relevanz des ProGRP zeigen, jedoch erst bei Werten über 600 pg/ml. In der Studie von Shibayama et al. reichte ein *Cut-off*-Wert von 49 pg/ml aus, um eine Signifikanz bei der Analyse des ProGRP zu erzielen.<sup>25,156</sup> Die Patienten mit einem nicht erhöhten ProGRP lebten in der Studie von Shibayama et al. 9,3 Monate länger (16,4 vs. 25,7 Monate). Auffällig war jedoch, dass die Studie von Shibayama et al. einen hohen Anteil an Patienten mit SCLC im Stadium LD besaß (60% vs. hier: 25,8%).<sup>25</sup>

Die Höhe der LDH, des Cyfra 21-1 und des CEA hatten in unserer Arbeit keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten mit SCLC. Die LDH-Konzentration war bei 31,5%, CEA bei 31,5% und Cyfra 21-1 bei 15,7% der Patienten erhöht. Die Konzentration des Cyfra 21-1 stellt in einigen Arbeiten einen prognostischen Faktor des SCLC dar, während die Werte des CEA für das Überleben meist eine untergeordnete Rolle spielen.<sup>27,125</sup> In der Studie von Pujol et al. hatten 34% der Patienten ein erhöhtes Cyfra 21-1 (*Cut-off* 3,6 ng/ml). Sie lebten 15 Wochen kürzer

als Patienten mit nicht erhöhtem Cyfra 21-1.<sup>157</sup> Obwohl die Höhe der LDH-Konzentration in einigen Studien als prognostischer Faktor des SCLC beschrieben wurde, konnte dies in unserer Arbeit nicht statistisch bestätigt werden.<sup>80,83,124</sup> Tendenziell scheint eine nicht erhöhte LDH das mediane Überleben zu verlängern, in unserer Studie um fünf Monate. In der Studie von Johnson et al. lebten Patienten mit nicht erhöhter LDH (Cut-off 240 U/l) sieben Monate signifikant länger (5 vs. 12 Monate).<sup>27</sup> Ebenso zeigten Albain et al. für Patienten im Stadium LD und ED eine prognostische Relevanz der LDH-Konzentration.<sup>102</sup> Einschränkend ist zu erwähnen, dass in der vorliegenden Arbeit nur bei 44 Patienten mit SCLC die LDH-Konzentration bekannt war (49,4%).

Die Auswertung der proinflammatorische Laborparameter, CRP und Leukozyten, zeigte in der vorliegenden Arbeit keine prognostische Signifikanz für das Überleben der Patienten mit SCLC. Nur bei 42 Patienten mit SCLC war die CRP- und bei 41 die Leukozytenkonzentration bekannt. In der Studie von Hong et al. gab es 157 SCLC-Patienten, die initial mit platinhaltiger Chemotherapie behandelt wurden. Hier war ein erhöhtes CRP mit einem um 11,3 Monate signifikant kürzeren Überleben assoziiert. Der *Cut-off*-Wert betrug 0,9 mg/dl.<sup>158</sup> In unserer Arbeit lag das mediane Überleben bei CRP-Erhöhung bei neun Monate, ohne bei 12 Monaten.

## 4.2.2 Prognosefaktoren des NSCLC

### Lokal begrenzte Stadien des NSCLC

Die medianen Überlebenszeiten der Patienten mit NSCLC in lokal beschränkten Stadien (Stadium I-IIIa) reichen laut *IALSC Lung Cancer Staging Project* von 60 bis 14 Monaten. Insbesondere die mediane Überlebenszeiten im Stadium I mit 32 Monaten blieben in unserer Arbeit hinter denen von Goldstraw et al. beschriebenen Zeiten zurück (IA: 60 bzw. IB: 37 Mo).<sup>148</sup> Innerhalb des Stadium I gab es eine ähnliche Verteilung der Stadien IA und IB (31,1% Stadium IA vs. hier: 29,0% Stadium IA) und kann somit die kürzeren Überlebenszeiten nicht erklären. Goldstraw et al. machten keine genauen Angaben über die bei ihren Patienten angewendeten Therapieverfahren, die eventuell Einfluss auf das Überleben hatten.<sup>148</sup> In der Metaanalyse von Arriagada et al., in der über 8400 Patientendaten verglichen wurden, profitierten Patienten nach einer primären Operation von einer adjuvanten Chemotherapie unabhängig vom Stadium I-III.<sup>130</sup> Obwohl Studien einen Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Therapie zeigen, erhielt in unserer Arbeit nur ein Anteil von 24,5% der Patienten eine adjuvante Therapie (Zytostatika u./o. Radiatio). Ein Grund für diese restriktive Anwendung einer adjuvanten Therapie kann möglicherweise ein schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) mit zusätzlichen Komorbiditäten sein. Eine Aussage über den initialen Karnofsky-Index im Stadium I-IIIa war aufgrund der fehlenden Angaben von einem Anteil von 55,2% des Studienkollektivs kaum möglich.

Bei unserer Arbeit ist zudem auffällig, dass im Stadium I-IIIa trotz erreichter CR in 43 Fällen 34 Patienten ein Rezidiv (79,0% Rezidiv) ihrer Erkrankung hatten. Sugimura et al. zeigten in ihrer Studie ein Rezidivhäufigkeit von 41%.<sup>159</sup> In der Studie von Kelsey et al. lag das 5-Jahresrisiko für ein Rezidiv (im Stadium I/II), lokal und/oder mit Fernmetastasen, bei 42%.<sup>160</sup> Damit war der Anteil der Rezidive beim NSCLC in lokal beschränkten Stadien in unserer Arbeit deutlich höher als in einer Vielzahl an anderen Studien.

Die erhöhte Rezidivrate lag möglicherweise an den unterschiedlichen Operationsverfahren sowie an den Verteilungen der histologischen Subtypen und der Differenzierungsgrade. So lagen in unserer Arbeit keine Daten über die durchgeführten Operationsverfahren vor. Bei Sugimura et al. und Kelsey et al. erhielten 85% bzw. 68% der Patienten eine Lobektomie.<sup>159,160</sup> Die Lobektomie geht im Vergleich zu begrenzten Resektionsverfahren mit einer geringeren lokalen Rezidivwahrscheinlichkeit und einem verlängertem Überleben des Studienkollektivs einher.<sup>55</sup> Des Weiteren werden die histologischen Subtypen als prognostische Faktoren diskutiert. In unserer Arbeit hatten 44,8% der Patienten mit NSCLC im Stadium I-IIIa ein Adenokarzinom und ebenso viele ein Plattenepithel-/großzelliges Karzinom, eine histologische Unterscheidung innerhalb der NSCLC im Stadium I-IIIa mit primärer Operation erfolgte aufgrund der geringen Fallzahlen in unserer Arbeit nicht. Kelsey et al. fanden eine erhöhte lokale Rezidivwahrscheinlichkeit bei Plattenepithel- und großzelligem Karzinomen.<sup>160</sup> Chansky et al. hingegen zeigten ein gegensätzliches Ergebnis. Hier waren Adenokarzinome nach Resektion im Stadium I-III mit einer etwas schlechteren Überlebenszeit assoziiert. Andere Autoren postulieren eine prognostische Relevanz der histologischen Subtypen je nach Stadium. So konnten Suzuki et al. für Patienten mit Adenokarzinomen im Stadium II-IV einen prognostischen Nachteil belegen.<sup>115</sup> Die histologischen Subtypen sowie der Differenzierungsgrad wurden aufgrund der kleinen Fallzahlen in unserer Studie nicht statistisch ausgewertet. Auffallend ist, dass nur zwei NSCLC im Stadium I-IIIa gut differenziert (G1) und 31 einen Differenzierungsgrad G3-4 besaßen. In der Studie von Sun et al. fand sich ein signifikant kürzeres Überleben der Patienten mit gering oder undifferenziertem NSCLC (G3/4). Komplette resezierte NSCLC mit einer schlechten Differenzierung hatten zudem ein erhöhtes Rezidivrisiko.<sup>117</sup>

Die hohe Rate an schlecht bis undifferenzierten NSCLC und die zum Teil kaum durchgeführte (neo)adjuvante Chemotherapie könnten Gründe für das im Vergleich zu Goldstraw et al. kürzere mediane Überleben darstellen.<sup>148</sup>

Die Analyse des Geschlechts zeigte als einziger prognostischer Faktor in den Stadien I-III analog der Studie von Cerfolio et al. signifikante Überlebensunterschiede.<sup>124</sup> Wie bei Cerfolio et al. besaßen hier Frauen häufiger Adenokarzinome als Männer,

doch die Diskrepanz zwischen beiden Geschlechtern war in unserer Arbeit mit 63,6% vs. 33,3% stärker ausgeprägt (Cerfolio et al.: 46% vs. 39%).<sup>124</sup> Des Weiteren zeigten Chansky et al. für resezierte NSCLC im Stadium I-III, dass Frauen 66 Monate und Männer 40 Monate im Median überlebten, dies war statistisch signifikant.<sup>104</sup> In unserer Studie lagen die medianen Überlebenszeiten für Frauen bei 52 und für Männer bei 22 Monaten. Die deutlich längeren Überlebenszeiten in der Studie von Chansky et al. im Vergleich zur vorliegenden Arbeit beruhen möglicherweise auf dem alleinigen Einschluss von Patienten mit primärer Operation.<sup>104</sup>

### **Lokal fortgeschrittene NSCLC**

Große Metaanalysen von Phase III Studien ergaben für Patienten mit NSCLC in fortgeschrittenen Stadien eine geringe, aber signifikante Verbesserung des Überlebens.<sup>149,161,162</sup> Dieser Trend hatte multifaktorielle Ursachen. Einerseits werden die Stadienmigration durch das verbesserte Staging, andererseits die Zunahme des Anteils an Frauen und an Adenokarzinomen dafür verantwortlich gemacht.<sup>162</sup> Zusätzlich hatte die Einführung der platinhaltigen Chemotherapie einen positiven Einfluss auf das Überleben.<sup>131</sup>

Die Metaanalyse von Hotta et al. erbrachte für Patienten, die mit Carbo- oder Cisplatin Regime im Zeitraum 1996 bis 2002 behandelt wurden, ein medianes Überleben von 8 bis 9,8 Monaten.<sup>149</sup> Platinderivate waren in der vorliegenden Studie die häufigsten im Stadium IIIB/IV angewendeten Zytostatika (108 Patienten). Im Vergleich zur Studie von Hotta et al. hatten in unserer Arbeit mehr Patienten ein NSCLC im Stadium IV (81% vs. 71%).<sup>149</sup> Das mediane Überleben betrug bei einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie zehn Monate. Darüber hinaus erhielten in der vorliegenden Arbeit deutlich weniger Patienten Cisplatin- als Carboplatin-Protokolle (19,6% vs. 80,4%). Ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Patienten mit Erhalt von Carboplatin- und Cisplatin-kombinationen konnte hier nicht belegt werden. Das Ergebnis entspricht der Studie von Ardizzoni et al. In der Subgruppenanalyse ergab sich jedoch bei Ardizzoni et al. für Patienten, die Nicht-

Plattenepithelkarzinome hatten oder eine Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum erhielten, ein signifikant besseres Ergebnis zugunsten einer Behandlung mit Cisplatin.<sup>67</sup> Interessanterweise wurden in unserer Arbeit 95,1% der Platinderivate mit einem Drittgenerationszytostatikum kombiniert, zudem waren 69,2% der NSCLC im Stadium IIIB/IV Nicht-Plattenepithelkarzinome. Möglicherweise wurde aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der ungleichen Verteilung von cis- und carboplatinhaltigen Protokollen keine Signifikanz erreicht. Auffallend ist wie schon bei der Metaanalyse von Hotta et al., dass bei Aridizzoni et al. weniger Patienten (69%) im Stadium IV erkrankt waren als in unserer Studie (85,3%). Dennoch erreichten die Patienten der vorliegenden Arbeit eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten, bei Ardizzoni et al. lag sie bei 9,1 bzw. 8,4 Monaten.<sup>67</sup>

Des Weiteren erhielten in unserer Studie sieben Patienten carboplatinhaltige Protokolle mit Bevacizumab. Analog der Studienlage ergab sich im Vergleich zu Patienten mit einer platinhaltigen Kombination ohne Antikörper kein verlängertes Überleben. Sandler et al. zeigten zwar für mit Bevacizumab behandelten Patienten ein signifikant verlängertes Überleben von zwei Monaten, jedoch ließ sich das Ergebnis in Folgestudien nicht bestätigen.<sup>72</sup>

Sechs Patienten (3,3% der Patienten im Stadium IIIB/IV) erhielten außerdem eine primäre TKI-Therapie. Das Gesamtüberleben dieser Patienten unterschied sich nicht signifikant von Patienten mit einer primären Chemotherapie. Ebenso hatten TKI als Erstlinientherapie in den Studien von Rosell et al. und Fukuoka et al. keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, obwohl beide Medikamente einen positiven Effekt auf das progressionsfreie Überleben und auf die Ansprechrates zeigten.<sup>84,87</sup> Als möglicher Grund für die fehlende statistische Signifikanz beim Gesamtüberleben werden Cross-over Effekte diskutiert. In unserer Arbeit erhielten 24 Patienten (18,3% der NSCLC mit primärer Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium) nach der primären Chemotherapie einen TKI, so dass auch hier die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl innerhalb dieser Subgruppe nur eingeschränkt beurteilt werden können. Auffällig ist zudem, dass in der vorliegenden Studie nur bei einem Patienten mit einer primären TKI-Therapie ein mutierter EGFR

Status retrospektiv evaluiert werden konnte. Die Vorteile für ein verlängertes progressionsfreies Überleben und ein verbessertes Ansprechen ergaben sich in den oben erwähnten Studien nämlich nur bei EGFR-mutierten NSCLC.<sup>84,87,163</sup>

Einige Studien unterstreichen den Einfluss der Zweitlinientherapien auf das Gesamtüberleben und zeigten eine signifikante Zunahme des Überlebens, v. a. bei Docetaxel und Erlotinib.<sup>91,96</sup> Auch in unserer Arbeit erhielten die Mehrzahl der Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (60,3% der NSCLC im Stadium IIIB/IV) eine medikamentöse Zweitlinientherapie. Analog der Studienlage verlängerte hier eine Zweitlinientherapie die Überlebenszeit signifikant. Shephard et al. beschrieben mediane Überlebenszeiten von sieben Monate bei der Gabe von Docetaxel vs. 4,6 Monate bei *best supportive care*, in unserer Arbeit lag das mediane Überleben für Patienten mit einer Zweitlinientherapie bei 12 vs. fünf Monaten.<sup>91</sup> Die Zweitlinientherapien bestanden aus Mono- und Kombinationschemotherapien sowie aus TKI. Interessanterweise ergab sich, wie in anderen Studien berichtet, für keine der erwähnten Zweitlinientherapien ein statistischer Überlebensvorteil. In der Metaanalyse von Barlesi et al. erreichten Patienten mit Zweitlinien-Kombinationschemotherapien ähnliche mediane Überlebenszeiten wie mit Monotherapien.<sup>96</sup> Zudem haben TKI als Zweitlinientherapeutika einen ähnlichen positiven Einfluss auf das Überleben wie Zytostatika.<sup>99</sup> In der Studie von Kim et al. ergaben sich mediane Überlebenszeiten von acht Monaten bei der Behandlung von Patienten mit Gefitinib vs. 7,6 Monaten mit Docetaxel.<sup>99</sup> Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass in unserer Arbeit nur acht Patienten einen TKI als Zweitlinientherapie und zehn eine Monotherapie mit einem Taxan erhielten.

Spätestens seit der Identifizierung der aktivierenden EGFR-Gen Mutationen 2004 beschäftigen sich Studien mit der Frage nach der prognostischen Bedeutung.<sup>83,163,164</sup> Daten zu den aktivierenden EGFR-Mutationen lagen in unserer Arbeit bei 20 Patienten (8,3% der NSCLC) vor. In Studien hatten aktivierende EGFR-Mutationen für Patienten, die keine TKI- Therapie erhielten, nur eine untergeordnete prognostische Relevanz.<sup>118</sup> Der Überlebensvergleich war in unserer Arbeit aufgrund

der geringen Fallzahl sowie unterschiedlicher Therapieverfahren (TKI, Operation, Chemotherapie) erschwert. Auf eine statistische Auswertung wurde diesbezüglich verzichtet. Ähnlich wie bei den EGFR- Mutationen war der KRAS-Status in unserer Arbeit nur bei einem kleinen Patientenkollektiv bekannt (19 Patienten, 7,9% der NSCLC). KRAS-Mutationen wurden in älteren Studien als negativer prognostischer Faktor beschrieben, heutzutage wird dies jedoch kontrovers diskutiert.<sup>164</sup> In der Metaanalyse von Mascaux et al. ergab sich beispielsweise in der Subgruppenanalyse der Adenokarzinome bei Patienten mit einer KRAS-Mutation ein signifikant verkürztes Überleben.<sup>120</sup> Zudem war die statistische Signifikanz von den Laborverfahren (PCR vs. IHC) abhängig.<sup>120</sup> Diese Information wurde in unserer Studie nicht erhoben.

Drei große Metaanalysen von Albain et al. (1974-1988), Paesmans et al. (1980-1990) und Hoang et al. (1993-1999) untersuchten eine Reihe von Prognosefaktoren für das NSCLC im Stadium IIIB/IV.<sup>127,128,165</sup> Die mediane Überlebenszeiten in den Arbeiten von Paesmans et al. lagen bei 7,2 Monaten und von Albain et al. bei 5,1 Monaten. In der Studie von Hoang et al. erreichten die Patienten, die mit einer Kombination aus Platin- und Drittgenerationszytostatika behandelt wurden, ein medianes Überleben von 8,2 Monaten.<sup>165</sup> In unserer Studie waren es zehn Monate. Ein Grund für die höhere mediane Überlebenszeit in unserer Studie könnte einerseits in den unterschiedlichen untersuchten Zeiträumen und andererseits in der Stadienverteilung liegen. So hatten bei Hoang et al. beispielsweise mehr Patienten ein NSCLC im Stadium IV als in der vorliegenden Arbeit (92% vs. 80,3%). Der Vergleich wird zudem durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien erschwert. Hoang et al. schlossen beispielsweise auch Patienten mit vorherigen Therapieverfahren wie Operation oder Radiatio ein. Bei Albain et al. wiederum wurden nur Patienten mit oder ohne platinhaltiger Chemotherapie ausgewertet.<sup>128</sup> So erhielt bei Hoang et al. ein Anteil von 44% der Patienten eine Operation, in unserem Kollektiv war dies ein Anteil von 6,6%. Einschränkend ist zu erwähnen, dass in der Studie von Hoang et al. sowohl diagnostische als auch therapeutische Verfahren zu den Operationen zählten.<sup>165</sup>

Alle drei erwähnten Studien unterstreichen die prognostische Relevanz des Performance Status. Hoang et al. fanden als weitere prognostisch unabhängige Faktoren: subkutane Metastasen, Appetitverlust, mehr als vier Metastasen und keine frühere Lungenresektion.<sup>165</sup> Analog Hoang et al. erreichte in unserer Studie der Allgemeinzustand, hier quantifiziert mit KI, eine signifikante prognostische Relevanz. Brundage et al. evaluierten 887 Studien von 1990 bis 2001, die sich mit Prognosekriterien beim NSCLC auseinandersetzten.<sup>110</sup> Ebenfalls zählte hier der Allgemeinzustand des Patienten zu einem der wichtigsten Prognosefaktoren, wie auch die primäre Tumorausbreitung und der Gewichtsverlust.<sup>110</sup> Patienten mit einem NSCLC und einem KI von 100-90% und 80-70% hatten in unserer Arbeit ein medianes Überleben von zehn und acht Monaten. In der Studie von Kawaguchi et al. ergab sich für Patienten mit einem Performance Status (PS) 0 und 1 ein medianes Überleben von 51,5 bzw. 15,4 Monaten.<sup>111</sup> Ein möglicher Grund für die weitaus längeren medianen Überlebenszeiten bei Kawaguchi et al. könnte die unterschiedliche Stadienverteilung innerhalb des PS sein. So hatten Patienten mit einem PS 0 in 9,9% der Fälle und mit einem PS 1 in 29,4% der Fälle ein Stadium IV.<sup>111</sup> In unserer Arbeit hatten 74,7% der Patienten mit einem KI 100-90% und 91,3% der Patienten mit einem KI 80-70% ein fortgeschrittenes NSCLC. Der stadienabhängige Vergleich zeigte schließlich bei der Studie von Kawaguchi et al. eine weitaus geringere Diskrepanz in den Überlebenszeiten, so betrug der Unterschied zwischen Patienten mit einem PS 0 und einem PS 1 im Stadium IV nur noch 1,7 Monate (11,7 Mo vs. 10 Mo).<sup>111</sup> Des Weiteren unterschied sich unsere Arbeit hinsichtlich der angewendeten Therapieverfahren von der Studie von Kawaguchi et al. Bei Kawaguchi et al. erhielt ein Anteil von 59,5% mit PS 0 und 1 eine Operation, in unserer Arbeit wurden Patienten mit NSCLC in 27,1% der Fälle operiert. Zudem wird die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse durch die Anwendung verschiedener Skalen eingeschränkt. So wurde hier der *Allgemeinzustand* mit dem KI quantifiziert und in der Studie von Kawaguchi et al. mit dem ECOG-PS.<sup>111</sup> Auch fehlt in unserer Arbeit bei 32,1% der Patienten mit NSCLC die Angabe des KI.

Darüber hinaus erzielte die Analyse des Geschlechts in einigen Studien eine prognostische Relevanz.<sup>116</sup> In beispielsweise zwei der drei großen retrospektiven Studien war das Geschlecht ein statistisch signifikanter Prognosefaktor.<sup>127,128</sup> In der Studie von Wheatley-Price et al. lebten Frauen mit NSCLC im Stadium IIIB/IV um einen Monat länger als Männer (9,6 vs. 8,6 Monate), dieser Unterschied erreichte statistische Signifikanz. Dieser positive Effekt trat hauptsächlich in der Subgruppe der Adenokarzinome auf, die 29% des Studienkollektivs ausmachten.<sup>123</sup> Im Gegensatz dazu ergab sich in unserer Arbeit für das Geschlecht im Stadium IIIB/IV keine Signifikanz, obwohl hierbei 58,2% der Patienten ein Adenokarzinom hatten. Die mediane Überlebenszeit war für Frauen um zwei Monate höher als für Männer, aber zeigte keine statistische Signifikanz. Anders als in unserer Arbeit waren in der Studie von Wheatley-Price et al. nur Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie eingeschlossen.<sup>123</sup> Möglicherweise beeinflussten die unterschiedlichen Therapieverfahren sowie die kleinen Fallzahlen unserer Arbeit die Signifikanz.

Analog der Literatur hatten in unserer Studie Frauen häufiger ein Adenokarzinom als Männer (65,5% vs. 49,0%). Die histologischen Subtypen scheinen laut Studienlage eine prognostisch untergeordnete Rolle zu spielen. In der retrospektiven Studie von Sculier et al. erwiesen sich die histologischen Subtypen nur im Stadium IIIA als prognostisch signifikant, während die Signifikanz des Allgemeinzustandes, Stadiums, Geschlechts und Alters als Prognosefaktoren belegt wurden.<sup>101</sup> In unserer Arbeit hatten interessanterweise die histologischen Subtypen des NSCLC im Stadium IIIB/IV einen signifikanten Einfluss auf das Überleben, jedoch galt dies nicht stadienübergreifend. Zwischen unserer Arbeit und der Studie von Sculier et al. fiel eine unterschiedliche Verteilung der histologischen Subtypen sowie der Stadien nach UICC auf. Der Anteil an Adenokarzinomen war hier beispielsweise höher als in der Studie von Sculier et al. (41% vs. 55%), während in unserer Arbeit weniger Patienten ein Plattenepithelkarzinom hatten (20% vs. 43%). Auch gab es im Vergleich zu der Studie von Sculier et al. mehr Patienten mit einem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB/IV: 76% vs. 60%).<sup>101</sup> Bei Sculier et al. fehlten zudem die Angaben über die verwendeten Therapieverfahren, die möglicherweise einen Einfluss auf die Prognosefaktoren haben. Der histologische

Subtyp stellt bei der Gabe von Pemetrexed oder eines TKI einen prädiktiven Faktor dar. In der Studie von Scagliotti et al. überlebten Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen, die eine pemetrexedhaltige Chemotherapie erhielten, signifikant länger als Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom.<sup>97</sup> Zudem scheinen Adenokarzinome mit einer besseren Effektivität der TKI-Therapie assoziiert zu sein.<sup>166</sup> In unserem Studienkollektiv erhielten Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium eine primäre TKI- Therapie sowie pemetrexedhaltige Protokolle (6 primäre TKI, 7 Pemetrexed). Dies könnte ein Grund für die statistisch signifikant besseren medianen Überlebenszeiten der Patienten mit einem Adenokarzinom im fortgeschrittenen Stadium sein. Zudem gab es keine genauen Angaben über die Subtypen des Adenokarzinoms, die gegebenenfalls die Prognose beeinflussen können. Einige Studien beschrieben beispielsweise ein verbessertes Überleben beim bronchoalveolären Karzinom, einem Subtyp des Adenokarzinoms.<sup>166</sup>

Darüber hinaus gilt das Rauchverhalten als negativer prognostischer Faktor, der häufig mit dem Geschlecht korreliert.<sup>111</sup> Bei Frauen liegen häufiger ein Nichtraucher-Status und ein Adenokarzinom vor.<sup>111,123</sup> Auch in der vorliegenden Arbeit besaßen Frauen vermehrt ein Adenokarzinom (Frauen: 65,5% vs. Männer: 49,0%) und waren Nichtraucher (Frauen: 13,8% vs. Männer: 1,3%). Kawaguchi et al. zeigten bei Nichtrauchern eine signifikante Überlebenszeitverlängerung von 10,9 Monaten im Vergleich zu Rauchern.<sup>111</sup> In unserer Arbeit gab es nur 15 bekannte Nichtraucher (6,3%). Das Rauchverhalten konnte hier wahrscheinlich aufgrund des zu kleinen Clusters keine statistische Signifikanz erreichen. Zudem wurde nicht zwischen früheren und Noch-Rauchern unterschieden. Tsao et al. belegten für Nichtraucher eine erhöhte Antwortrate auf eine Chemotherapie, aber nicht auf eine Radiochemotherapie.<sup>167</sup> Der unterschiedliche Einfluss des Nikotinkonsums auf die Therapieverfahren konnte in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt werden, da das Studienkollektiv heterogene Therapien erhielt. Die mediane py-Angabe betrug 40 pys, was ungefähr der Studie von Tsao et al. entsprach (35 bzw. 40 pys).<sup>167</sup> Darüber hinaus beschrieben Janjigian et al. eine Korrelation der Höhe der py-Angaben mit dem Überleben bei NSCLC im Stadium IIIB/IV.<sup>125</sup> Der Cut-off lag dort

bei 15 pys, in unserer Arbeit scheint erst ab einem deutlich höherem Wert von 60 pys das Überleben verkürzt zu sein.<sup>125</sup>

In der Metaanalyse von Cuyun Carter et al. erreichte das Alter nur bei 10% der 31 untersuchten Studien eine signifikante prognostische Rolle. Die meisten Studien verwenden als Cut-off Wert 65 oder 70 Jahre.<sup>116</sup> Sculier et al. beschrieben für das Alter über 80 Jahren eine negative prognostische Relevanz.<sup>68</sup> Wakelee et al. konnten hingegen bei Anwendung der gleichen platinhaltiger Chemotherapie keinen signifikanten altersbedingten Überlebensunterschied der Patienten finden.<sup>101,162</sup> In unserer Arbeit lebten Patienten über 70 Jahre signifikant kürzer als jüngere Patienten, jedoch nur um einen Monat. Interessanterweise erhielten in unserer Studie die über 70-jährigen hauptsächlich Monotherapien und nicht-platinhaltige Chemotherapeutika (Monotherapie: 46,7% vs. 17,2%, nicht-platinhaltig: 46,7% vs. 14,4%). Die deutlichen Unterschiede in den gewählten Therapieverfahren könnten die unterschiedlichen Überlebensraten erklären. Gemäß den Empfehlungen der *American Society of Clinical Oncology* profitieren ältere Patienten von einer Therapie trotz möglicher größerer Toxizität. Für die Wahl der Chemotherapie sollte der Allgemeinzustand des Patienten und weniger das Alter ausschlaggebend sein.<sup>59</sup> In unserer Arbeit erhielten jedoch ältere Patienten eine abgeschwächte Therapie, ob dies an dem zugrunde liegenden schlechten Allgemeinzustand der Patienten lag, wurde nicht untersucht. Insgesamt scheint in unserer Studie das Alter bei einem Überlebensunterschied der unter vs. der über 70-jährigen von nur einem Monat eine untergeordnete Rolle zu spielen.

In der 2008 veröffentlichten Studie von Sun et al. wurde die Signifikanz des Differenzierungsgrades als prognostischer Faktor belegt.<sup>117</sup> Das mediane Überleben der Patienten mit gut differenzierten (G1) bzw. mit undifferenzierten (G4) Karzinomen lag in der Studie von Sun et al. bei 3,7 bzw. 0,8 Jahren.<sup>117</sup> In der vorliegenden Arbeit betrug der Überlebensunterschied zwischen Patienten mit G1- und G4-Tumoren nur acht Monate (16 bzw. 8 Mo) und zeigte keine statistische Signifikanz. Ein möglicher Grund hierfür liegt an den niedrigen Patientenzahlen, nur neun Patienten hatten einen Tumor mit einem Differenzierungsgrad 1 (3,8% der NSCLC). Des Weiteren erhielten bei Sun et al. mehr als die Hälfte der Patienten eine

Operation (51,9%), während in unserer Arbeit ein Anteil von 27,1% primär reseziert wurde. Auch hatten in der vorliegenden Studie mehr Patienten ein metastasiertes NSCLC als in der Studie von Sun et al. (61,7% vs. 43,1%).<sup>117</sup> Diese Faktoren begünstigen die deutlich höheren medianen Überlebenszeiten bei Sun et al. im Vergleich zu unserer Arbeit.

Von den bekannten Tumormarkern des NSCLC wurden in der vorliegenden Studie die prognostische Aussagekraft der Konzentrationen von ProGRP, NSE, Cyfra 21-1 und CEA untersucht.

Die prognostische Bedeutung der NSE wird beim NSCLC kontrovers diskutiert. In unserem Studienkollektiv hatten 30,8% der Patienten mit NSCLC eine erhöhte NSE-Konzentration. Dies entsprach ähnlichen prozentualen Werten wie bei Molina et al. (26%), Ferrigno et al. (32%) sowie Pujol et al. (31%).<sup>26,168,169</sup> In der Literatur wird ein Anteil von 10-20% der Patienten mit NSCLC und erhöhter NSE-Konzentration (> 20 ng/ml) beschrieben.<sup>26</sup> Sowohl Tiseo et al. als auch Barlesi et al. konnten für die Höhe der NSE im fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB/IV) keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben belegen.<sup>24,170</sup> Auch in der vorliegenden Studie ergab sich weder stadienunabhängig noch für die Subgruppe der NSCLC im Stadium IIIB/IV ein signifikanter Unterschied im Überleben. Das mediane Überleben bei Barlesi et al. lag bei neun Monaten, hier wurden 264 Patienten untersucht, von denen 33,2% ähnlich unserer Arbeit eine erhöhte NSE-Konzentration (*Cut-off* 13,0 ng/ml) aufwiesen. Ebenso war die Stadienverteilung bei Barlesi et al. und unserer Studie ähnlich, so hatten 65% bei Barlesi et al. und 61,7% der Patienten in unserer Arbeit ein NSCLC im Stadium IV.<sup>170</sup> Ferrigno et al. und Pujol et al. hingegen beschrieben für ihr Studienkollektiv eine prognostische Relevanz der NSE-Konzentration (*Cut-off* 11 ng/ml, *Cut-off* 12,5 ng/ml).<sup>168,169</sup> In beiden erwähnten Studien (36,8% und 51,4%) lag der Anteil der Patienten mit primär metastasiertem Lungenkarzinom niedriger als in der vorliegenden Arbeit (61,7%).<sup>168,169</sup> Ebenso unterschieden sich die therapeutischen Verfahren in den einzelnen Studien, so fiel bei Ferrigno et al. ein hoher Anteil an Patienten mit *best supportive care* auf (34%).<sup>168</sup> Bei Pujol et al. gab es keine Angaben über die Therapieverfahren.<sup>169</sup> Interessanterweise wurden beispielsweise bei Tiseo et al. und Barlesi et al. nur Patienten mit primärer

Chemotherapie eingeschlossen.<sup>24,170</sup> In unserer Studie wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht zwischen den therapeutischen Optionen unterschieden. Dies schränkt die Vergleichbarkeit ein, da laut Tiseo et al. die Höhe der NSE mit einer erhöhten chemotherapeutischen Ansprechrate korrelieren kann.<sup>24</sup> Zudem ist ein Vergleich aufgrund der unterschiedlichen *Cut-off*-Werte nur bedingt möglich (Tiseo: 8,6 ng/ml vs. Barlesi: 13,0 ng/ml).<sup>24,170</sup> In unserer Studie lag er bei 16,3 µg/l, d. h. meist höher als in den beschriebenen Studien. Des Weiteren fehlten in unserer Arbeit bei 75 Patienten (31,3% der NSCLC) die Angaben über die Höhe der NSE. Insgesamt ergab unsere Arbeit ein ähnliches Resultat wie andere Studien, die nur Patienten mit primärer Chemotherapie einschlossen. Auch in unserer Arbeit erhielt ein Großteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eine primäre Chemotherapie (72,0% der fortgeschrittenen NSCLC).

Im Unterschied zur NSE belegten zahlreiche Studien, dass die Höhe von Cyfra 21-1 prognostisch relevant ist. Patienten mit normwertiger Cyfra 21-1-Konzentration (*Cut-off* 3,2 ng/ml) lebten in unserer Arbeit sechs Monate signifikant länger (15 Monate vs. 9 Monate). Diese Signifikanz zeigte sich auch beim fortgeschrittenen NSCLC sowie bei primärer Chemotherapie, jedoch nicht bei einer primären Resektion des NSCLC. Dies entspricht den Ergebnissen der Metaanalyse von Pujol et al.<sup>29</sup> Hier war Cyfra 21-1 (*Cut-off* 3,6 ng/ml) ein signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben, der bei primärer Operation a. e. aufgrund des kleinen Kollektivs keine Signifikanz erreichte.<sup>29</sup> Auch in unserer Studie war das Cluster der primär operierten NSCLC klein, es lag bei 47 Patienten. Bei 47,1% der Patienten mit NSCLC zeigte unsere Arbeit eine erhöhte Cyfra 21-1-Konzentration ähnlich wie bei Barlesi et al. (52,3%), Pujol et al. (49%) oder in der Metaanalyse von Yu et al. (42,1%).<sup>29,31,170</sup> Des Weiteren fanden sich analog der Studie von Molina et al. bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom die meisten erhöhten Cyfra 21-1-Werte (Plattenepithelkarzinom: 58,3% (hier) versus 75% (Molina et al.)).<sup>171</sup> Dieses Ergebnis fand sich auch bei weiteren Studien.<sup>171</sup> Zudem wird eine Korrelation des TNM-Stadiums bzw. der Metastasierung mit dem Tumormarker Cyfra 21-1 diskutiert.<sup>30,31</sup> Zhang et al. belegten eine Assoziation zwischen Cyfra 21-1 und dem Auftreten von Metastasen.<sup>30</sup> Auch in unserer Arbeit zeigte sich im Vergleich zu lokal

begrenzten Stadien vermehrt erhöhte Cyfra 21-1-Werte im Stadium IIIB/IV (Cyfra erhöht: 41,5% im Stadium IIIB/IV, 18,7% im Stadium I-III A). Zhang et al. unterschieden zudem zwischen 1-3-fach und mehr als 3-fach erhöhten Cyfra 21-1-Werten sowie der Lokalisation der Metastasen.<sup>30</sup> Cyfra 21-1 war hier nur in der Subgruppe der Adenokarzinome ein unabhängiger prognostischer Faktor.<sup>30</sup> Unsere Studie bezog weder die Höhe des Tumormarkers noch die histologischen Subtypen in die Überlebensdatenauswertung ein. Unsere Arbeit zeigte einen hohen Anteil an Adenokarzinomen (55% der NSCLC), sodass möglicherweise hierdurch Cyfra 21-1 eine prognostische Signifikanz erreichte. Allerdings schloss eine weitere Studie von Barlesi et al. weniger Patienten mit Adenokarzinomen (35%) ein und auch hier ergab sich ein signifikanter Überlebensunterschied für Patienten im fortgeschrittenen NSCLC (*Cut-off* 3,5 ng/ml).<sup>170</sup> Er lag mit fünf Monaten höher als in unserer Arbeit mit zwei Monaten.<sup>170</sup> Gründe sind möglicherweise die in unserer Arbeit heterogeneren Therapiestrategien und der höhere Anteil an primär metastasierten NSCLC (81,3% vs. 65%).<sup>170</sup> Hinsichtlich der Therapieverfahren erhielten in unserer Studie 24 Patienten (im Stadium IIIB/IV) im Verlauf und sechs Patienten primär einen TKI. Jung et al. belegten 2012 bei der Gabe von TKI eine prognostische und prädiktive Relevanz der Cyfra 21-1-Konzentration (*Cut-off* 3,3 ng/ml), so dass die eingesetzten Therapieverfahren die prognostische Relevanz von Cyfra 21-1 beeinflussen können.<sup>172</sup> Die *Cut-off*-Werte lagen in den erwähnten Studien bei 3,0 bis 3,6 ng/ml, so dass der in unserer Arbeit angewandte *Cut-off*-Wert von 3,2 ng/ml ähnlich und ein Vergleich mit anderen Studien möglich ist.<sup>29,30,170</sup> Insgesamt bestätigt sich in unserer Arbeit wie schon in einer Reihe von Studien die prognostische Bedeutung der Cyfra 21-1-Konzentration. Die Daten können jedoch aufgrund der kleinen Patientenzahlen und des fehlenden Einbezugs der histologischen Subtypen in die Auswertung sowie die unterschiedlichen Therapieverfahren nur eingeschränkt beurteilt werden.

Die Höhe des Tumormarkers CEA besaß in der vorliegenden Arbeit keinen prognostisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. Das CEA korreliert in einigen Studien mit dem Auftreten von Adenokarzinomen und mit fortgeschrittenen Stadien.<sup>32,33</sup> Ebenso traten in unserer Arbeit vermehrt erhöhte CEA-Werte bei

Adenokarzinomen (57,9%) und im Stadium IIIB/IV (54,9%) auf. In der Metaanalyse von Grunnet et al. war CEA in 18 von 25 Studien prognostisch relevant, jedoch wurden hier mehrheitlich *Cut-off*-Werte von 5 bis 7 ng/ml verwendet. In der vorliegenden Arbeit war der *Cut-off*-Wert mit 3,3 ng/ml niedriger festgelegt.<sup>33</sup> Dies ist möglicherweise ein Grund für die fehlende Signifikanz.

Eine Kombination aus verschiedenen Tumormarkern, v. a. CEA und Cyfra 21-1, erhöht in Studien oftmals die prognostische Aussagekraft.<sup>32,170</sup> So zeigte die Höhe des Tumormarker CEA in der Studie von Cedres et al. keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben, doch bei der Kombination mit Cyfra 21-1- und CA-125-Konzentrationen konnte ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.<sup>32</sup> Patienten mit diesen drei erhöhten Tumormarker überlebten 3,6 Monate. In der vorliegenden Studie ergab die Kombination aus der Höhe des CEA und Cyfra 21-1 eine prognostische Relevanz, die sich aber bei Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium nicht bestätigte. Die Kombination aus zwei Tumormarker ist eventuell nicht ausreichend, um eine eindeutige prognostische Relevanz zu erreichen. So ergänzte Barlesi et al. zu den CEA- und Cyfra 21-1-Werten NSE als dritten Tumormarker.<sup>170</sup> Die Kombination aus CEA-, Cyfra 21-1- und NSE-Konzentration zeigte bei Barlesi et al. für Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.<sup>170</sup> Hingegen konnten Muley et al. ohne Hinzunahme eines dritten Tumormarkers eine prognostische Relevanz für die Kombination aus CEA- und Cyfra 21-1-Höhe belegen. Jedoch schloss die Studie nur Patienten im Stadium I-II mit primärer Operation ein.<sup>173</sup> Auch bei Moro et al. erreichten die Analyse der zwei Tumormarker statistische Signifikanz, ebenso erhielten hier die Patienten eine primäre Operation.<sup>174</sup> Im Vergleich dazu sind in unserer Arbeit die Frühstadien des Tumors sowie die primäre Operation als Therapieoption unterrepräsentiert. Des Weiteren floss bei Muley et al. die genaue Höhe der Tumormarker in die Auswertung der Prognose ein.<sup>173</sup> Vor allem beim Tumormarker Cyfra 21-1 korrelierte die absolute Konzentration mit der Tumorausbreitung (T-Status, UICC Stadien).<sup>174</sup> Diese Informationen fehlen bei unserem Vergleich der Tumormarker, zudem bestand auch bei Muley et al. sowie

Moro et al. ein höher gewählter *Cut-off*-Wert für CEA (Muley et al. 9,8 ng/ml, Moro et al. 5 ng/ml).<sup>173,174</sup>

Schon Albain et al. beschrieben 1990 die LDH-Höhe als prognostischen Faktor für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.<sup>128</sup> Die LDH-Konzentration mit einem *Cut-off*-Wert von 220 U/l ergab in der unserer Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Es ist jedoch zu beachten, dass nur bei 48,3% des Studienkollektivs die Höhe der LDH bekannt war. Des Weiteren verwendeten andere Studien meist unterschiedliche *Cut-off*-Werte. Sie waren meist wesentlich höher als in unserer Arbeit. So stellten Tiseo et al. mit einem *Cut-off*-Wert von 480 U/l keinen signifikanten Einfluss der LDH-Konzentration auf das Überleben fest (10,8 vs. 9,7 Monate), während Nisman et al. bei einem höherem *Cut-off*-Wert (>621 U/l) eine Signifikanz belegten.<sup>24,156</sup>

Weitere Analysen von Laborwerten, wie Leukozyten oder CRP, werden ebenfalls als prognostische Faktoren für das Überleben von Patienten mit NSCLC diskutiert.<sup>175,176</sup> Holgersson et al. untersuchten den Einfluss einer Leukozytose auf das Überleben der Patienten beim fortgeschrittenen NSCLC. Wie auch in der vorliegenden Arbeit ergab sich bei erhöhten Leukozytenkonzentrationen eine signifikant verkürzte Überlebenszeit. Die medianen Überlebenszeiten bei Holgersson et al. lagen mit und ohne Leukozytose (11,6 bzw. 15,4 Mo) weitaus höher als in der vorliegenden Arbeit (4 bzw. 10 Mo). Ein Grund kann die unterschiedliche Verteilung des Stadiums IIIB sein (Stadium IIIB: 47% (Holgersson et al.) vs. 19,2%).<sup>177</sup> Auch die Höhe der CRP-Konzentration zeigte in unserer Arbeit eine prognostische Signifikanz. Diese konnte in fortgeschrittenen Stadien nicht erreicht werden. Erhöhte CRP-Werte treten laut Studienlage in 70 bis 80% der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC auf.<sup>178</sup> Auch in unserer Arbeit fanden sich häufiger erhöhte CRP-Konzentrationen bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV (40,1% CRP erhöht vs. 18,1% normwertiges CRP), jedoch gab es einen hohen Prozentsatz an Patienten mit unbekanntem CRP-Werten. Koch et al. wiesen anders als unsere Studie die CRP-Konzentration als relevanten Prognoseparameter für das Überleben der Patienten in den Stadien IIIB/IV nach.<sup>178</sup> Anders als in unserer Arbeit erhielten bei Koch et al. alle Patienten eine primäre Chemotherapie. 68% der Patienten hatten zudem ein metastasiertes Stadium,

demgegenüber lag in unserer Arbeit der Anteil der metastasierten NSCLC im fortgeschrittenen Stadium deutlich höher (81,3% der Stadium IIIB/IV).<sup>178</sup> Koch et al. hatten einen höheren *Cut-off*-Wert mit 10 mg/l als in unserer Studie gewählt. Des Weiteren beschrieben Koch et al. eine Korrelation der CRP-Höhe mit der prognostischen Relevanz.<sup>178</sup> Die Höhe des CRP konnte jedoch in unserer Arbeit nicht mehr retrospektiv ermittelt werden.

Möglicherweise stellt die CRP-Konzentration nur in Subgruppen einen signifikanten prognostischen Faktor für das Überleben dar, wie bei resektablen NSCLC in der Metaanalyse von Jin et al..<sup>179</sup> Der favorisierte *Cut-off*-Wert lag hier bei 5 mg/l wie auch bei der vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus gab es hier keine zusätzlichen Informationen über weitere Laborparameter, wie die Höhe des Albumins. Forrest et al. beschrieben für die Kombination aus CRP und Albumin eine wichtige prognostische Relevanz, die sogar einen noch stärkeren Einfluss auf das Überleben hatte als der ECOG-PS.<sup>180</sup>

Die vorliegende Arbeit unterstreicht ebenfalls die prognostische Bedeutung der Kombination aus beiden proinflammatorischen Werten (Leukozyten und CRP). Die Überlebenszeit für Patienten mit SCLC und NSCLC verkürzte sich bei einer Erhöhung der beiden Parameter um neun Monate. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben lag zudem im Stadium IIIB/IV vor. Kasymjanova et al. belegten bei Patienten mit einem metastasierten NSCLC die prognostische Relevanz der Kombination aus Leukozyten und CRP.<sup>176</sup>

### 4.3 Limitationen der Studie

Unsere Arbeit ist eine Momentaufnahme der behandelten Lungenkarzinome zwischen 2003 und 2009, unabhängig von Therapiestrategien, Stadium oder Allgemeinzustand. Oftmals werden Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand oder einer rein symptomatischen Therapie aus klinischen Studien ausgeschlossen. Durch den Einschluss der Patienten mit unterschiedlichen Prognosefaktoren und einem langen Diagnosezeitraum erschwert sich einerseits die Vergleichbarkeit, andererseits ergeben die Ergebnisse ein realitätsnahes Bild der Patienten und ihrer Behandlungsstrategien.

Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit war zudem retrospektiv. Daten der Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherten NSCLC und SCLC wurden anhand von Krankenakten gesammelt. Einige Datensätze, insbesondere der Karnofsky-Index, die Laborwerte sowie die Raucheranamnese, wurden unzuverlässig dokumentiert, so dass einige Angaben komplett fehlten und nicht evaluiert werden konnten.

Im Oktober des Jahres 2010 endete das *Follow-up*, so dass bei der Mehrzahl der Patienten kein Langzeitverlauf vorhanden ist. Die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR), eine wichtige Größe für das Überleben, konnte somit nicht bestimmt werden. In Studien und Tumorregistern wird mehrheitlich die 5-JÜR zur Beschreibung des Gesamtüberlebens angegeben. Zudem fehlen auf Grund der unvollständigen Daten Aussagen über das progressionsfreie Überleben.

Da neben der histologischen Zuordnung auch Daten über das Staging vorhanden sein mussten und als Einschlusskriterien galten, lag bei allen 329 Patienten ein bekanntes UICC-Stadium vor. So konnte unsere Studie eine Aussage über das stadienabhängige Überleben treffen. Viele Studien sehen das Stadium als den wichtigsten Prognosefaktor und bestätigten dessen Bedeutung.<sup>101,102,106</sup> Einschränkend ist zu bemerken, dass seit dem 01.01.2017 die 8. Auflage der TNM-Klassifikation verwendet wird. In der vorliegenden Studie bildete die 6. Auflage der TNM-

Klassifikation von 2002 die Grundlage zur statistischen Auswertung, die ohne Änderungen von der Fassung 1997 übernommen wurde und bis 2009 gültig war. Die neue Modifikation der TNM Klassifikation fasst besser die Subgruppen des Lungenkarzinoms mit ähnlichen Überlebensraten zusammen.<sup>34,35</sup>

In die Auswertung flossen meist Aussagen über das klinische, nicht über das pathologisch-anatomische Stadium ein. Ebenfalls wurde bei den Überlebensdaten nicht zwischen klinischen und pathologischen Stadien unterschieden. So erfolgte bei 70 Patienten ein pathologisch-anatomisches Staging mittels Resektion und bei 259 Patienten ein klinisches Staging mittels Bildgebung. Laut der Studie von Goldstraw et al. unterscheiden sich jedoch die Überlebensraten je nach angewendetem Staging. Patienten mit einem pathologischen Stadium erreichten eine längere mediane Überlebenszeit im Gegensatz zu Patienten mit gleichem klinischen Stadium.<sup>148</sup>

Des Weiteren gab es Unterschiede in der Verfügbarkeit und Qualität der Diagnostik, die zum klinischen Staging verwendet wurde, da die Erstdiagnose nicht nur im Klinikum Großhadern, sondern auch in externen Krankenhäusern erfolgte. Die verwendete Bildgebung (Positronen-Emissions-Tomographie (PET), PET/CT, MRT oder ein alleiniges CT) und die initiale Klinik wurde in unserer Arbeit nicht dokumentiert. Die PET besitzt eine hohe Genauigkeit zur Detektion von Fernmetastasen und gute Sensitivität bei nodaler Metastasierung. Somit hatten einige Patienten bei einem Staging mittels einer PET im Vergleich zu einer konventionellen Diagnostik ein verschlechtertes Tumorstadium.<sup>181-184</sup> In der Studie von Bury et al. stellte eine Ganzkörper-PET mehr neue Metastasen fest, so dass ein Anteil von 14% einem höherem Stadium, dem Stadium IV, zugeordnet wurde.<sup>183</sup> Aus den höheren Stadien ergeben sich andere stadienabhängige Therapieempfehlungen und ein verändertes Überleben.<sup>182</sup> Nicht nur bei der Diagnostik, sondern auch bei der Therapie des Lungenkarzinoms gab es Patienten, die Therapiemaßnahmen extern erhielten. Dadurch wurde das Follow-up erschwert oder fehlte.

Zur Beschreibung der symptombezogenen Aktivität und Selbstversorgung wurde in unserer Arbeit der KI herangezogen. Eine heutzutage häufiger angewendete Einteilung ist der ECOG-PS, der in vielen klinisch kontrollierten Studien als

Kriterium verwendet wird. Buccheri et al. belegten für den ECOG-PS eine bessere Diskrimination der Subgruppen mit unterschiedlichem Überleben als für den KI. Beide Skalen waren jedoch in der Studie statistisch signifikante Prognosefaktoren.<sup>16</sup> Jedoch können der gewonnene KI nur eingeschränkt auf den ECOG-PS übertragen werden, so dass der Vergleich der beiden Skalen schwierig ist. Zudem sind der ECOG-PS und der KI subjektive Instrumente zur Quantifizierung des Gesundheitszustandes, die stark durch nicht onkologische Faktoren beeinflusst werden. Depressivität des Patienten oder unterschiedliche Untersucher verändern die Aussagekraft der beiden Skalen.<sup>185</sup>

Die Studie umfasste 329 Patienten. Dies stellt im Vergleich zu vielen anderen Studien, die sich mit dem Überleben bei Lungenkarzinom beschäftigten, ein kleines Kollektiv dar. Beim IALSC Projekt wurden beispielsweise Daten zu 100 869 Patienten gesammelt.<sup>101,112,148</sup> Auch die retrospektiven Studien von Hoang et al., Paesmans et al. und Albain et al. zur Bestimmung von Prognosefaktoren umfassten jeweils über 1000 Patienten.<sup>127,128,165</sup> Eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist somit in dieser Arbeit schwer möglich.

Zudem war unser Studienkollektiv sehr heterogen, es kamen sowohl Patienten mit SCLC als auch mit NSCLC in lokal beschränkten sowie in fortgeschrittenen Stadien in unserer Arbeit vor. Beim SCLC wird vor allem zwischen LD und ED unterschieden, beim NSCLC meist zwischen lokal begrenzten (Stadium I-III A) und fortgeschrittenen Stadien (Stadium III B/IV).<sup>102</sup> In der vorliegenden Arbeit war das SCLC mit 89 Patienten unterrepräsentiert. Zudem besaßen nur 24 Patienten ein Stadium LD (27,0 % der SCLC). Auch beim NSCLC waren lokal begrenzte Stadien deutlich seltener vorhanden (vgl. Abb. 3.5). In einer Vielzahl von Studien fanden sich Faktoren, die abhängig vom Stadium eine prognostische Relevanz aufweisen. So erhielten Foster et al. für das Stadium LD das Alter und das Geschlecht als Prognosefaktoren, während bei ED zusätzlich die Anzahl der Metastasen, der Allgemeinzustand mittels ECOG-PS und das Kreatinin eine Rolle spielten.<sup>103</sup> Die drei oben erwähnten retrospektiven Studien beschäftigen sich beispielweise ausschließlich mit NSCLC in den Stadien III B und IV und den möglichen Prognosefaktoren. Aufgrund der ungleichen Stadienverteilung in unserer Arbeit

zugunsten fortgeschrittener Lungenkarzinome kann die prognostische Relevanz einzelner Faktoren in lokal beschränkten Stadien nur bedingt eingeschätzt werden. Des Weiteren waren Raucher, das männliche Geschlecht oder das Adenokarzinom überrepräsentiert. Auch hier zeigen Studien, dass bestimmte Subgruppen unterschiedliche Prognosefaktoren aufweisen und das Überleben beeinflussen. So war bei Kawaguchi et al. der histologische Subtyp bei Nichtrauchern ein signifikanter prognostischer Faktor, während das Alter nur für Raucher eine Rolle spielte.<sup>186</sup>

In der vorliegenden Studie wurde eine Vielzahl von Daten gesammelt, die u. a. ätiologische Faktoren und klinische Symptome beinhalteten. So finden sich in unserer Arbeit Aussagen über Rauchverhalten, Komorbiditäten, B-Symptomatik oder Body-Mass-Index unseres Patientenkollektivs. Heutzutage werden gerade auch diese erwähnten patientenspezifischen und klinischen Faktoren als Prognosefaktoren diskutiert.<sup>106,111,125,175,187,188</sup> Die Studie von Feinstein et al. unterstrich 1990 die Bedeutung der klinischen Krankheitschwere als prognostischen Faktor, die einen stärkeren Einfluss auf das Überleben ausübte als das Geschlecht oder die Histologie des Lungenkarzinoms.<sup>185</sup> Häufig werden Daten zur klinischen Manifestation des Lungenkarzinoms nur sehr unzureichend beschrieben. Nationale Tumorregister begrenzen sich meist auf epidemiologische Daten und befassen sich nicht mit dem jeweiligen Gesundheitszustand des Patienten bei Diagnosestellung.<sup>133,145</sup>

Viele prognostische Faktoren wurden in den letzten Jahren untersucht, deren Aussagekraft für das Überleben meist jedoch bis heute kontrovers diskutiert wird. Brundage et al. ermittelten in der Medline-Datenbank (Zeitraum 1990-2001) 169 untersuchte prognostische Faktoren für Patienten mit NSCLC. Ein Großteil davon hatte lediglich einen fraglichen Einfluss auf das Überleben. Zudem waren dies oftmals Faktoren, die nicht in der klinischen Routine bestimmt werden.<sup>110</sup> Anerkannte und belegte prognostische Faktoren sind das Stadium nach UICC und der Allgemeinzustand des Patienten bei Diagnosestellung, die beide in unserer Arbeit berücksichtigt wurden.<sup>101,106</sup> Aussagen über eine Reihe molekularer Tumorcharakteristika (p53, VEGF oder TTF-1) und Laborparameter (Serum-Natrium oder Serum-Albumin) fanden aufgrund fehlender Daten keinen Eingang in

die Studie. So führten Anämie, Thrombozytose oder ein veränderter Serum-Albumin Spiegel in einigen Studien zu einem kürzeren Überleben.<sup>175,177,180</sup> Des Weiteren gab es Lücken im Datensatz beim KRAS-Status und bei den aktivierenden EGFR-Mutationen. Nur bei 19 bzw. 20 Patienten lagen diese Informationen vor, wobei heutzutage der KRAS-Status und die EGFR-Mutationen als prognostisch untergeordnete relevante Faktoren eingeschätzt werden, häufig spielen sie nur in bestimmten Subgruppen eine Rolle.<sup>118,164</sup> Auch einige patientenspezifische Prognosefaktoren, wie beispielsweise der ethnische Hintergrund der Patienten, fehlten gänzlich.<sup>189</sup> Darüber hinaus flossen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine Aussagen zur subjektiven Lebensqualität des einzelnen Patienten in unsere Arbeit ein.

Darüber hinaus erstreckte sich der Diagnosezeitraum des Studienkollektivs über 19 Jahre (1990-2009). Die Studienpatienten waren innerhalb des Zeitraumes sehr ungleich verteilt. In den ersten zehn Jahren (1990-2000) erfolgte nur bei 3,6% der Lungenkarzinome die Erstdiagnose. Die Mehrheit (65,7%) wurde zwischen 2005 und 2009 diagnostiziert (vgl. Abb. 3.1). Aufgrund neuer aufkommender Medikamente und Therapiestrategien während der Studienphase vor allem im Bereich des NSCLC ist dies ein sehr langer Zeitraum. Die in der Anfangsphase diese Studie verwendeten Therapiestrategien sind heute zum Teil überholt. So werden mittlerweile bei Erstdiagnose eines NSCLC der Status von *Driver*-Mutationen und die PD-L1 Expression bestimmt. Aus der Analyse ergeben sich heute Therapieempfehlungen wie beispielsweise die Einnahme von Crizotinib für Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Diese neuen Medikamente hatten in Studien zum Teil signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und/oder das progressionsfreie Überleben. So verlängerte Pembrolizumab, das seit Anfang 2017 in der EU zugelassen ist, das mediane Überleben im Vergleich zu einer Chemotherapie signifikant.<sup>61</sup> Während des Studienzeitraums erhielt Erlotinib 2005 seine Zulassung als Zweitlinientherapie, erst 2011 nach Ende des Studienzeitraums erhielten Gefitinib und Erlotinib die Zulassung als Erstlinientherapeutika für Patienten mit EGFR-positivem und Crizotinib 2016 mit ALK-positivem NSCLC in der EU.<sup>14</sup> Des Weiteren wird in den aktuellen Leitlinien eine Erhaltungstherapie empfohlen, diese

---

kann das Gesamtüberleben signifikant beeinflussen.<sup>190,191</sup> Die SATURN-Studie beschrieb bei *stable disease* nach Erstlinientherapie und anschließender Erhaltungstherapie mit Erlotinib, unabhängig vom Rezeptorstatus, ein verlängertes Überleben.<sup>191</sup> In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten keine Erhaltungstherapie.

#### 4.4 Ausblick

In der vorliegenden Studie erzielten die Patienten mit Lungenkarzinom, die in der Medizinischen Klinik III im Universitätsklinikum Großhadern behandelt wurden, ähnliche Überlebensraten wie die in den Tumorregistern erfassten Personen. Bei der stadienabhängigen Analyse fiel für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und SCLC ein Überlebensvorteil gegenüber den Daten der Tumorregister und der IALSC-Studien auf. Frühstadien hingegen erreichten nur kürzere mediane Überlebenszeiten als in den bekannten Studien. Bei den Prognosefaktoren bestätigten sich die schon in Studien belegten Faktoren, Stadium (nach UICC und VALSG) und Allgemeinzustand (quantifiziert mittels KI).

Aufgrund fehlender Daten konnten kaum Aussagen über molekulargenetischen Tumorfaktoren und ihrer prognostische Relevanz getroffen werden. Zukünftige Studien sollten diese Faktoren wesentlich stärker berücksichtigen, nicht zuletzt da sie eine entscheidende Rolle für die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben bei einer zielgerichteten Therapie spielen. Darüber hinaus waren aufgrund des Studienzeitraumes zielgerichtete Therapien und deren prognostischer Einfluss noch stark unterrepräsentiert. Die neuen *Checkpoint*-Inhibitoren waren in der Arbeit noch nicht vorhanden. Interessant wäre zu sehen, welchen Einfluss diese neueren Therapien auf das Überleben haben. Schon in der vorliegenden Arbeit erzielte die Therapie mit TKI einen positiven Einfluss auf das Überleben.

In künftigen Studien sollte auch ein Hauptaugenmerk auf die Identifizierung von weiteren Prognosefaktoren gelegt werden, welche Subgruppen festlegen könnten, die besonders auf die neueren Therapiestrategien ansprechen. Aufgrund des retrospektiven Designs waren keine Aussagen über die subjektive Lebensqualität der behandelten Patienten möglich. Eine prospektive Studie wäre erstrebenswert, in der die Verbesserung der Lebensqualität in einem spezialisierten Zentrum untersucht werden könnte. Gerade dies bildet bei einem palliativen Therapieansatz ein wichtiges Ziel.

Zudem wären Studienkollektive mit höheren Fallzahlen wünschenswert, um bessere Aussagen über Prognosefaktoren, besonders in Subgruppen, zu treffen. Auch ein *Follow-up* über mindestens fünf Jahre würde helfen, Einflussfaktoren, wie Zweit- und Drittlinientherapie, besser evaluieren zu können.

Die Anwendung weiterführender Therapien, insbesondere von TKI und *Checkpoint*-Inhibitoren, können das Überleben um wenige Monate verlängern. Zu hoffen ist, dass neuere Medikamente zukünftig noch bessere Erfolge erzielen.

## 5 Zusammenfassung

**Fragestellung:** Studien über das Lungenkarzinom belegen ein unterschiedliches Überleben in Abhängigkeit von Region und spezialisiertem Behandlungszentrum. Die Medizinische Klinik und Poliklinik III, Campus Großhadern, stellt ein solches Zentrum dar. Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, wie hoch die Überlebenszeit der dort behandelten Lungenkarzinom-Patienten ist und ob sich Unterschiede zu den allgemein bekannten Überlebensraten ergeben.

**Methoden:** Das Studienkollektiv bestand aus 329 Lungenkarzinom-Patienten, die zwischen 2003 und 2009 in der Medizinischen Klinik III, Campus Großhadern, in Behandlung waren. Einschlusskriterium war die histologische oder zytologische Zuordnung zum kleinzelligen (SCLC) oder nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Anhand von Patientenakten wurden epidemiologische, tumorspezifische und therapeutische Daten ausgewertet. Der Einfluss der Faktoren auf das Überleben wurde mit Kaplan-Meier Kurven dargestellt und mittels Log-Rank Test verglichen.

**Ergebnisse:** Das mediane Überleben des Studienkollektivs betrug elf Monate. Patienten im metastasierten Stadium (M1) waren in der Studie überrepräsentiert (65%). Der Karnofsky-Index und die Stadieneinteilung (nach UICC und VALSG) zeigten hoch signifikante Unterschiede im Überleben ( $p < 0,001$ ). Das Geschlecht, das Alter oder die histologischen Subtypen hatten hingegen nur einen untergeordneten Einfluss auf das Überleben. Für Zytostatika-Protokolle mit Carbo- oder Cisplatin ergaben sich beim fortgeschrittenen NSCLC ähnliche Überlebensraten. Zudem zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Zweitlinientherapie auf das Gesamtüberleben. Als Tumormarker hatten Cyfra 21-1 (Cytokeratinfragment 21-1) beim NSCLC und NSE (Neuronspezifische Enolase) beim SCLC prognostische Signifikanz für das Überleben. Laborchemisch fiel die negative prognostische Bedeutung einer Leukozytose und/oder erhöhtem CRP-Wert (C-reaktives Protein) auf.

**Schlussfolgerungen:** Das Gesamtüberleben der in der Medizinischen Klinik III behandelten Patienten entsprach den internationalen Überlebensdaten. Bei der Subgruppenanalyse ergab sich für die lokal fortgeschrittenen und metastasierten

Stadien ein tendenziell verlängertes Überleben. Die allgemein anerkannten Prognosefaktoren, Tumorstadium und Karnofsky-Index, konnten bestätigt werden. Weitere Studien wären erstrebenswert, um den Einfluss der zielgerichteten Therapie und der molekulargenetischen Tumorfaktoren zu quantifizieren.

## 6 Literaturverzeichnis

1. e.V. RK-IHudGdeKiD. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin 2015;10. Ausgabe.
2. Gesundheit. Todesursachen in Deutschland 2017. (Accessed 2017, at <https://www.destatis.de>.)
3. München T. MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums. München: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2009.
4. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj* 2004;328:22.
5. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene* 2002;21:7435-51.
6. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996;274:430-2.
7. Cigarette smoking and other risk factors for lung cancer. 2012. (Accessed 04/09, 2012, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
8. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S-49S.
9. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323:632-6.
10. Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol* 2006;24:5216-22.
11. Overview of initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer 2016. (Accessed 02/02, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
12. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft--Kurzfassung. *Pneumologie* 2011;65:e51-75.

13. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:149S-60S.
14. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) Leitlinie. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2016. (Accessed 16/12, 2016, at [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de).)
15. Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer. 2017. (Accessed 03/01, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
16. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996;32A:1135-41.
17. Pathology of lung malignancies. 2016. (Accessed 01/01, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
18. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294-9.
19. Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung. 2014. (Accessed 02/01, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
20. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) Leitlinie. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. , 2012. (Accessed 08/03, 2016, at [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de).)
21. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1741-55.
22. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. 2009. (Accessed 08/13, 2009, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
23. Harmsma M, Schutte B, Ramaekers FC. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836:255-72.
24. Tiseo M, Ardizzoni A, Cafferata MA, et al. Predictive and prognostic significance of neuron-specific enolase (NSE) in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2008;28:507-13.

25. Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2001;32:61-9.
26. Molina R, Filella X, Auge JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem* 2004;37:505-11.
27. Johnson PW, Joel SP, Love S, et al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1993;67:760-6.
28. Petrovic M, Bukumiric Z, Zdravkovic V, Mitrovic S, Atkinson HD, Jurisic V. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer. *Med Oncol* 2014;31:823.
29. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004;90:2097-105.
30. Zhang L, Liu D, Li L, et al. The important role of circulating CYFRA21-1 in metastasis diagnosis and prognostic value compared with carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in lung cancer patients. *BMC Cancer* 2017;17:96.
31. Yu Z, Zhang G, Yang M, et al. Systematic review of CYFRA 21-1 as a prognostic indicator and its predictive correlation with clinicopathological features in Non-small Cell Lung Cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:4043-50.
32. Cedres S, Nunez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer* 2011;12:172-9.
33. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer* 2012;76:138-43.
34. Tumor, node, metastasis (TNM) staging system for non-small cell lung cancer. 2017. (Accessed 02/02, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
35. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017;151:193-203.

36. Fruh M, De Ruyscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi99-105.
37. Pelayo Alvarez M, Gallego Rubio O, Bonfill Cosp X, Agra Varela Y. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001990.
38. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000;83:8-15.
39. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692-8.
40. Extensive stage small cell lung cancer: Initial management 2017. (Accessed 02/01, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
41. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
42. Fink TH, Huber RM, Heigener DF, et al. Topotecan/cisplatin compared with cisplatin/etoposide as first-line treatment for patients with extensive disease small-cell lung cancer: final results of a randomized phase III trial. *J Thorac Oncol* 2012;7:1432-9.
43. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530-5.
44. Niell HB, Herndon JE, 2nd, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23:3752-9.
45. Livingston RB. Small cell carcinoma of the lung. *Blood* 1980;56:575-84.

46. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
47. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-7.
48. Treatment of refractory and relapsed small cell lung cancer. 2017. (Accessed 01/03, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
49. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24.
50. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-9.
51. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994;106:320S-3S.
52. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
53. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
54. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer. 2017. (Accessed 03/02, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
55. Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer. 2017. (Accessed 02/02, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
56. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;103.

57. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243S-65S.
58. Management of stage III non-small cell lung cancer. 2016. (Accessed 12/25, 2016, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
59. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract* 2015;33:3488-515.
60. Immunotherapy of non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibition. 2016. (Accessed 01/02, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
61. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
62. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-25.
63. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3002-11.
64. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. 2017. (Accessed 04/05, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
65. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008;59:1-11.
66. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii27-39.

67. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:847-57.
68. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
69. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
70. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926-36.
71. Systemic therapy for initial management of advanced non-small cell lung cancer without a driver mutation. 2016. (Accessed 01/02, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
72. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
73. Soria JC, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:20-30.
74. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:763-74.
75. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.
76. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-

small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:247-55.

77. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4349-57.

78. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer 2017. (Accessed 03/02, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)

79. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77.

80. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. 2016. (Accessed 01/01, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)

81. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-71.

82. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor. 2016. (Accessed 04/01, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)

83. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.

84. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.

85. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:595-605.

86. Systemic therapy for the initial management of advanced non-small cell lung cancer without a driver mutation. 2016. (Accessed 01/02, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)

87. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74.
88. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141-51.
89. Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99.
90. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
91. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
92. Advanced non-small cell lung cancer: Subsequent systemic therapies for previously treated patients 2017. (Accessed 02/02, 2017, at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).)
93. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2004-12.
94. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
95. Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatments for advanced stage non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:233-41.
96. Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2006;51:159-72.

97. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009;14:253-63.
98. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:300-8.
99. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18.
100. Lee JK, Hahn S, Kim DW, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1430-7.
101. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008;3:457-66.
102. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990;8:1563-74.
103. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2009;115:2721-31.
104. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:792-801.

105. Jorgensen LG, Osterlind K, Genolla J, et al. Serum neuron-specific enolase (S-NSE) and the prognosis in small-cell lung cancer (SCLC): a combined multivariable analysis on data from nine centres. *Br J Cancer* 1996;74:463-7.
106. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
107. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991;63:986-92.
108. Wheatley-Price P, Ma C, Ashcroft LF, et al. The strength of female sex as a prognostic factor in small-cell lung cancer: a pooled analysis of chemotherapy trials from the Manchester Lung Group and Medical Research Council Clinical Trials Unit. *Ann Oncol* 2010;21:232-7.
109. Janne PA, Freidlin B, Saxman S, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002;95:1528-38.
110. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122:1037-57.
111. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol* 2010;5:620-30.
112. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-705.
113. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001;345:181-8.
114. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4313-9.

115. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Conventional clinicopathologic prognostic factors in surgically resected nonsmall cell lung carcinoma. A comparison of prognostic factors for each pathologic TNM stage based on multivariate analyses. *Cancer* 1999;86:1976-84.
116. Cuyun Carter G, Barrett AM, Kaye JA, Liepa AM, Winfree KB, John WJ. A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2014;6:437-49.
117. Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1014-20.
118. Zhu CQ, Shih W, Ling CH, Tsao MS. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J Clin Pathol* 2006;59:790-800.
119. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:140-5.
120. Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:131-9.
121. Meert AP, Martin B, Delmotte P, et al. The role of EGF-R expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20:975-81.
122. Fang S, Wang Z. EGFR mutations as a prognostic and predictive marker in non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1595-611.
123. Wheatley-Price P, Blackhall F, Lee SM, et al. The influence of sex and histology on outcomes in non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of five randomized trials. *Ann Oncol* 2010;21:2023-8.

124. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796-802.
125. Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG, et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:670-5.
126. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *Bmj* 2010;340:b5569.
127. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-30.
128. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
129. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2010;5:612-9.
130. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010;375:1267-77.
131. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Bmj* 1995;311:899-909.
132. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013;5:209ra153.

133. Krebs in Deutschland 2007/2008. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; 2012.
134. Deutscher Krebsskongress 2014, Lungenkrebs: Vom Verständnis der Biologie zur rationalen Therapie 2014. (Accessed at [www.dkk2014.de](http://www.dkk2014.de).)
135. Walder D, O'Brien M. Looking back and to the future: Are we improving 'cure' in non-small cell lung cancer? *Eur J Cancer* 2017;75:192-4.
136. Johnson AM, Hines RB, Johnson JA, 3rd, Bayakly AR. Treatment and survival disparities in lung cancer: the effect of social environment and place of residence. *Lung Cancer* 2014;83:401-7.
137. Wouters MW, Siesling S, Jansen-Landheer ML, et al. Variation in treatment and outcome in patients with non-small cell lung cancer by region, hospital type and volume in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2010;36 Suppl 1:S83-92.
138. Rich AL, Tata LJ, Free CM, et al. How do patient and hospital features influence outcomes in small-cell lung cancer in England? *Br J Cancer* 2011;105:746-52.
139. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Institut, 2010. (Accessed 20/01/2017, at [http://www.rki.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevaleanz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevaleanz.pdf?__blob=publicationFile).)
140. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer 2016. (Accessed 20.01.2017, at [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov).)
141. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
142. Tumorspezifische Auswertung: Nicht Kleinzelliges Karzinom. (Accessed 15.01.2017, at <http://www.tumorregister-muenchen.de>.)
143. Tumorspezifische Auswertungen: Kleinzelliges Karzinom. (Accessed 15.01.2017, at <http://www.tumorregister-muenchen.de>.)

144. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:523-9.
145. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. (Accessed 24/09/2012, 2012, at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/), based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.)
146. Tumorspezifische Auswertungen: Lungenkarzinom (C33, C34). (Accessed 10/01/2017, 2017, at <http://www.tumorregister-muenchen.de/>.)
147. Jahresbericht 2010 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern. Krebs in Bayern in den Jahren 2007 und 2008. Erlangen: Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern, Registerstelle; 2011.
148. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.
149. Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K, et al. Recent improvement in the survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancer enrolled in phase III trials of first-line, systemic chemotherapy. *Cancer* 2007;109:939-48.
150. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-9.
151. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77.
152. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794-801.
153. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung

cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-72.

154. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017.

155. Ludbrook JJ, Truong PT, MacNeil MV, et al. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1321-30.

156. Nisman B, Biran H, Ramu N, Heching N, Barak V, Peretz T. The diagnostic and prognostic value of ProGRP in lung cancer. *Anticancer Res* 2009;29:4827-32.

157. Pujol JL, Quantin X, Jacot W, Boher JM, Grenier J, Lamy PJ. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39:131-8.

158. Hong S, Kang YA, Cho BC, Kim DJ. Elevated Serum C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Small Cell Lung Cancer. *Yonsei Med J* 2012;53:111-7.

159. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2007;83:409-17; discussion 17-8.

160. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer* 2009;115:5218-27.

161. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001;19:1734-42.

162. Wakelee HA, Bernardo P, Johnson DH, Schiller JH. Changes in the natural history of nonsmall cell lung cancer (NSCLC)--comparison of outcomes and characteristics in patients with advanced NSCLC entered in Eastern Cooperative Oncology Group trials before and after 1990. *Cancer* 2006;106:2208-17.

163. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung

cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.

164. Califano R, Landi L, Cappuzzo F. Prognostic and predictive value of K-RAS mutations in non-small cell lung cancer. *Drugs* 2012;72 Suppl 1:28-36.

165. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 2005;23:175-83.

166. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, Wood MD, Simms L, Papotti M. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 2008;3:1468-81.

167. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006;106:2428-36.

168. Ferrigno D, Buccheri G, Giordano C. Neuron-specific enolase is an effective tumour marker in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003;41:311-20.

169. Pujol JL, Boher JM, Grenier J, Quantin X. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 2001;31:221-31.

170. Barlesi F, Gimenez C, Torre JP, et al. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med* 2004;98:357-62.

171. Molina R, Auge JM, Filella X, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer. *Anticancer Res* 2005;25:1773-8.

172. Jung M, Kim SH, Hong S, et al. Prognostic and predictive value of carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Yonsei Med J* 2012;53:931-9.

173. Muley T, Fetz TH, Dienemann H, et al. Tumor volume and tumor marker index based on CYFRA 21-1 and CEA are strong prognostic factors in operated early stage NSCLC. *Lung Cancer* 2008;60:408-15.
174. Moro D, Villemain D, Vuillez JP, Delord CA, Brambilla C. CEA, CYFRA21-1 and SCC in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13:169-76.
175. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2006;107:781-92.
176. Kasymjanova G, MacDonald N, Agulnik JS, et al. The predictive value of pre-treatment inflammatory markers in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2010;17:52-8.
177. Holgersson G, Sandelin M, Hoyer E, et al. Swedish lung cancer radiation study group: the prognostic value of anaemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2012;29:3176-82.
178. Koch A, Fohlin H, Sorenson S. Prognostic significance of C-reactive protein and smoking in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line palliative chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:326-32.
179. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Yu X. Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2014;10 Suppl:C160-6.
180. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dagg K, Scott HR. A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation-based score (GPS) and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1834-6.
181. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007;18:338-45.
182. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1388-93.

183. Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997;10:2529-34.
184. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1753-67.
185. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:1-33.
186. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Gender, histology, and time of diagnosis are important factors for prognosis: analysis of 1499 never-smokers with advanced non-small cell lung cancer in Japan. *J Thorac Oncol* 2010;5:1011-7.
187. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:280-7.
188. Attaran S, McShane J, Whittle I, Poullis M, Shackcloth M. A propensity-matched comparison of survival after lung resection in patients with a high versus low body mass index. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:653-8.
189. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) and is independent of smoking status. *J Thorac Oncol* 2009;4:1083-93.
190. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40.
191. Coudert B, Ciuleanu T, Park K, et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2012;23:388-94.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1	Initiale Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom	4
Abb. 1.2	ECOG Performance Status und Karnofsky-Index	5
Abb. 1.3	Paraneoplastische Syndrome bei Patienten mit Lungenkarzinom	7
Abb. 1.4	Diagnostik bei Lungentumorverdacht	8
Abb. 1.5	Diagnostik zur Beurteilung der Tumorausbreitung bei Lungenkarzinom	9
Abb. 1.6	8. Auflage der TNM-Stadien nach IALS	13
Abb. 1.7	UICC-Klassifikation der 8. Auflag	14
Abb. 1.8	Klassifikation des SCLC nach VALSG	14
Abb. 1.9	Stadienabhängige Therapie des SCLC	15
Abb. 1.10	Stadienabhängige Therapie des NSCLC	20
Abb. 1.11	Subklassifikation des Stadiums IIIA N2 nach Robinson	21
Abb. 1.13	Prognostische Faktoren des Lungenkarzinoms	32
Abb. 1.14	Stadienabhängiges Überleben nach UICC	34
Abb. 3.1	Diagnosezeitraum des Lungenkarzinoms beim Studienkollektiv	41
Abb. 3.2	Histologieverteilung innerhalb des Patientenkollektivs	42
Abb. 3.3	Altersverteilung des Studienkollektivs	43
Abb. 3.4	Metastasenlokalisation innerhalb des SCLC und NSCLC	45
Abb. 3.5	Stadienverteilung des Studienkollektivs	46
Abb. 3.6	Boxplot bei bekannten Karnofsky-Index	48
Abb. 3.7	Boxplot der <i>pack years</i> nach Histologie und Geschlecht	49
Abb. 3.8	Therapiestrategien beim Gesamtkollektiv, SCLC und NSCLC	53
Abb. 3.9	Kaplan-Meier-Kurve des gesamten Studienkollektivs (n=329)	54
Abb. 3.10	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach bekanntem T-Status	55
Abb. 3.11	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektiv nach bekanntem N-Status	56
Abb. 3.12	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach M-Status	57
Abb. 3.13	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach UICC-Stadien I-IV	58

---

Abb. 3.14	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Histologie	59
Abb. 3.15	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Erstsymptomatik	61
Abb. 3.16	Stadienverteilung innerhalb der a-/symptomatischen Patienten	62
Abb. 3.17	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Karnofsky-Index	64
Abb. 3.18	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Altersgruppen	65
Abb. 3.19	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach Raucherstatus	67
Abb. 3.20	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach <i>pack years</i> Angaben	69
Abb. 3.21	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach LDH	70
Abb. 3.22	Kaplan-Meier-Kurven des Studienkollektivs nach CRP/Leukozyten	75
Abb. 3.23	Charakteristika des SCLC-Kollektivs	76
Abb. 3.24	Therapie des SCLC im Stadium <i>limited disease</i>	77
Abb. 3.25	Therapie des SCLC im Stadium <i>extensive disease</i>	79
Abb. 3.26	Therapieansprechen der primären Chemotherapie im Stadium LD/ED	80
Abb. 3.27	Kaplan-Meier-Kurven bei SCLC nach VALSG-Stadien	81
Abb. 3.28	Karnofsky-Index bei LD- und ED-SCLC	83
Abb. 3.29	Kaplan-Meier-Kurven bei SCLC nach Platin-/Anthrazyklin-Regime	85
Abb. 3.30	Kaplan-Meier-Kurven bei SCLC nach Radiatio des Primärtumors	87
Abb. 3.31	Verteilung der Tumormarker bei SCLC	88
Abb. 3.32	Kaplan-Meier-Kurven bei SCLC nach NSE	89
Abb. 3.33	Tumormarker in <i>limited</i> und <i>extensive disease</i> bei SCLC	90
Abb. 3.34	Charakteristika des NSCLC-Kollektivs	91
Abb. 3.35	Stadienabhängige Therapie des NSCLC	92
Abb. 3.36	Primäre Therapieverfahren bei NSCLC im Stadium I-III A	93
Abb. 3.37	Primäre Therapieverfahren beim NSCLC im Stadium IIIB/IV	95
Abb. 3.38	Erstlinientherapie bei NSCLC im Stadium IIIB/IV	96
Abb. 3.39	Ansprechen der Erstlinientherapie im Stadium IIIB/IV	97
Abb. 3.40	Zweitlinien-/Drittlinienchemotherapie bei NSCLC im Stadium IIIB/IV	98
Abb. 3.41	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach UICC-Stadien	99

---

Abb. 3.42	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Geschlecht	101
Abb. 3.43	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Alter $\leq 70$ und $>70$ Jahren	105
Abb. 3.44	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach histologischem Subtyp	106
Abb. 3.45	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV nach Histologie	107
Abb. 3.46	Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb Differenzierungsgrade	109
Abb. 3.47	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Differenzierungsgrad	110
Abb. 3.48	NSCLC mit EGFR-Status und Therapie mit TKI	112
Abb. 3.49	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach bekanntem EGFR-Status	113
Abb. 3.50	Charakteristika der Patienten mit TKI-Therapie beim NSCLC	114
Abb. 3.51	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC mit TKI-Therapie nach EGFR-Status	114
Abb. 3.52	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach bekanntem KRAS-Status	115
Abb. 3.53	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Therapiemodalität	117
Abb. 3.54	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV nach Therapie	118
Abb. 3.55	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC IIIB/IV nach Kombi-/Monochemo	120
Abb. 3.56	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV nach Platinchemo	121
Abb. 3.57	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV nach 2nd line	122
Abb. 3.58	Charakteristika der Patienten mit TKI-Therapie im Stadium IIIB/IV	123
Abb. 3.59	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC im Stadium IIIB/IV mit TKI	124
Abb. 3.60	Verteilung der Tumormarker bei NSCLC	125
Abb. 3.61	Tumormarker-Verteilung bei den histologischen Subtypen des NSCLC	126
Abb. 3.62	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach Cyfra 21-1	128
Abb. 3.63	Kaplan-Meier-Kurven bei NSCLC nach CEA- und Cyfra-Kombi	130
Abb. 3.64	Verteilung der Stadien nach UICC bei CEA und Cyfra 21-1	131

## 8 Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1	Einteilung nach TNM des SCLC, NSCLC und des Gesamtkollektivs	44
Tab. 3.2	Klassifikation nach UICC des SCLC, NSCLC und des Gesamtkollektivs	46
Tab. 3.3	Tumormarker beim Gesamtkollektiv, SCLC und NSCLC	50
Tab. 3.4	Verteilung der Höhe der Tumormarker	51
Tab. 3.5	Medianes Überleben des Studienkollektivs nach UICC-Stadien I-IV	59
Tab. 3.6	Medianes Überleben des Studienkollektivs nach Karnofsky-Index	64
Tab. 3.7	Medianes Überleben des Gesamtkollektivs nach Altersgruppen	66
Tab. 3.8	Medianes Überleben und Log-Rank Test bei LDH	71
Tab. 3.9	Medianes Überleben und Log-Rank Test hinsichtlich CRP/ Leukozyten	73
Tab. 3.10	Medianes Überleben der CRP- und Leukozyten-Kombinationen	74
Tab. 3.11	Ergebnisse des Log-Rank Tests der Tumormarker bei SCLC	89
Tab. 3.12	Medianes Überleben bei NSCLC nach UICC-Stadien I-IV	100
Tab. 3.13	Medianes Überleben bei NSCLC nach Karnofsky-Index	103
Tab. 3.14	Medianes Überleben bei NSCLC nach Altersgruppen	104
Tab. 3.15	Medianes Überleben bei NSCLC nach histologischen Subtyp	107
Tab. 3.16	Medianes Überleben bei NSCLC nach Differenzierungsgrad	111
Tab. 3.17	EGFR- und KRAS-Status im NSCLC	116
Tab. 3.18	Ergebnisse des Log-Rank Tests der Tumormarker bei NSCLC	127
Tab. 3.19	Medianes Überleben bei NSCLC nach Cyfra 21-1/CEA-Kombinationen	129

## 9 Anhang

### 9.1 Ätiologie und Erstsymptomatik des Gesamtkollektivs

#### Ätiologie:

Nikotinkonsum	224	Patienten	68,1%
kein Nikotinkonsum	15	Patienten	4,6%
keine Angaben (k. A.)	90	Patienten	27,4%
positive Familienanamnese	8	Patienten	2,4%
Berufskrankheit	3	Patienten	0,9%

#### Packungsjahre (pys) der 224 Raucher

keine Angaben (k. A.)		68	Patienten	30,4%
<10	pys	0	Patienten	0,0%
10-19	pys	11	Patienten	4,9%
20-29	pys	23	Patienten	10,3%
30-39	pys	23	Patienten	10,3%
40-49	pys	34	Patienten	15,2%
50-59	pys	21	Patienten	9,4%
60-69	pys	21	Patienten	9,4%
70-79	pys	5	Patienten	2,2%
>79	pys	18	Patienten	8,0%

#### Symptome bei Diagnosestellung:

keine Angaben (k. A.)	73	Patienten	22,2%
asymptomatisch	23	Patienten	7,0%
ein Symptom	107	Patienten	32,5%
> ein Symptom	126	Patienten	38,3%

#### Art der Symptome:

unspezifische Symptome (Gewichtsverlust, Fatigue)	87	Patienten	34,0%
lokale Symptomatik	143	Patienten	55,9%
metastasenbedingte Symptome	121	Patienten	47,3%
Husten	73	Patienten	
Dyspnoe	82	Patienten	
Hämoptysen	24	Patienten	
cerebrale Symptome	58	Patienten	
Metastasenschmerzen	67	Patienten	

## 9.2 Komorbidität, Karnofsky-Index und BMI des Gesamtkollektivs

### Komorbidität:

keine Angaben (k. A.)	11	Patienten	3,3%	
keine Komorbidität	104	Patienten	31,6%	
bekannte Komorbidität	214	Patienten	65,1%	
		Hypertonus	140	Patienten
		KHK	62	Patienten
		COPD	84	Patienten
		Diabetes mellitus	47	Patienten
		Niereninsuffizienz	25	Patienten
		C2-Abusus	25	Patienten
		weitere	20	Patienten

### Karnofsky-Index (KI):

keine Angaben (k. A.)	107	Patienten	32,5%			
bekannter KI	222	Patienten	67,5%			
	100%	KI	10	Patienten	3,0%	52,9%
	90%	KI	89	Patienten	27,1%	
	80%	KI	75	Patienten	22,8%	
	70%	KI	20	Patienten	6,1%	12,8%
	60%	KI	17	Patienten	5,2%	
	50%	KI	5	Patienten	1,5%	
	<50%	KI	6	Patienten	1,8%	1,8%

### Body-Mass-Index (BMI):

keine Angaben (k. A.)	102	Patienten	31,0%
Untergewicht	BMI unter 18,5	10	Patienten 3,0%
Normalgewicht	BMI 18,5- 24,9	117	Patienten 35,6%
Präadipositas	BMI 25,0- 29,9	68	Patienten 20,7%
Adipositas I-III	BMI ab 30,0	32	Patienten 9,7%

## **10 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H J. Stemmler für die Überlassung des Themas sowie Frau Dr. S. Geiger für die Betreuung.

Ich möchte zudem herzlich meinen Eltern für die Unterstützung danken.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

Gebert, Anna

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Überlebenszeiten von Patienten mit Lungenkarzinom in der Medizinischen Klinik III  
der Universität München-Großhadern

selbstständig verfasst, mich außer den angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Fürth, 04.04.2019

Anna Gebert

---

Ort, Datum

Unterschrift