

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V  
Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. J. Behr

Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie  
Leiter: Prof. Dr. Rudolf M. Huber

**Auswirkungen der Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie auf die Lungenfunktion  
bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Ariana Gallace

aus

Donaueschingen

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Rudolf M. Huber

Mitberichterstatter: PD Dr. Farkhad Manapov

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

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2021

**Meinen Eltern**

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich herzlich allen danken, die mich bei der Umsetzung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. M. Huber für die Überlassung und Konzeption der Arbeit.

Ich möchte mich bei Frau Dr. Amanda Tufman für die freundliche Betreuung und Hilfe bei der Umsetzung der Arbeit bedanken.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der Medizinischen Klinik V des Klinikums der Universität München für Ihre Unterstützung und Mithilfe bei der Datenerhebung.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern und Simon Sandig, die mich unermüdlich unterstützt und motiviert haben.

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Lungenkarzinom in Deutschland .....	1
1.2. Ätiologie .....	3
1.3. Klinik und Diagnose .....	5
1.4. Klassifikation und Lokalisation der Lungenkarzinome .....	9
1.5. Therapie .....	11
1.6. Früherkennung des Lungenkarzinoms .....	14
1.7. Lungenfunktionsprüfung .....	14
1.8. Ziel dieser Arbeit .....	15
<b>2. Methodik.....</b>	<b>16</b>
2.1. Datenquellen .....	16
2.2. Auswahl des Patientenkollektivs.....	16
2.3. Verwendete epidemiologische Variablen .....	17
2.4. Verwendete Therapiekonzepte.....	18
2.5. Lungenfunktionsprüfung .....	19
2.5.1. Spirometrie.....	20
2.5.2. Bodyplethysmographie .....	21
2.5.3. Diffusionskapazität .....	22
2.5.4. Blutgasanalyse .....	22
2.5.5. Durchführung der Lungenfunktionsprüfung .....	23
2.5.6. Zeitpunkte der Lungenfunktionsprüfung .....	23
2.5.7. Verlaufsdaten der Lungenfunktionsprüfung .....	23
2.5.8. Verlaufsbeurteilung .....	25
2.5.9. Methoden der Statistischen Auswertung .....	25
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
3.1. Analyse des Patientenkollektives .....	26
3.1.1. Geschlecht, Alter, BMI, ECOG .....	26
3.1.2. Histologie .....	27
3.1.3. UICC Stadien, TNM, Grading .....	27
3.1.4. Raucherstatus und Packyears.....	28
3.1.5. Symptome.....	29
3.1.6. Vorerkrankungen der Lunge.....	30
3.1.7. Weitere Anamnesedaten.....	30
3.1.8. Therapie.....	31
3.2. Lungenfunktion.....	32

3.3. Lungenfunktion des Gesamtkollektives .....	32
3.3.1. Lungenfunktion des Gesamtkollektives bei Erstdiagnose .....	32
3.3.2. Lungenfunktion des Gesamtkollektives im Verlauf .....	34
3.4. Lungenfunktion der Chemotherapie Gruppe .....	37
3.4.1. Lungenfunktion der Chemotherapie Gruppe bei Erstdiagnose .....	37
3.4.2. Lungenfunktion der Chemotherapie Gruppe im Verlauf .....	38
3.4.3. Verlauf nach Chemotherapiezyklen .....	39
3.5. Lungenfunktion der Radiochemotherapie Gruppe .....	40
3.5.1. Lungenfunktion der Radiochemotherapie Gruppe bei Erstdiagnose .....	40
3.5.2. Lungenfunktion der Radiochemotherapie Gruppe im Verlauf .....	41
3.6. Vergleich der Gruppen Radiochemotherapie und Chemotherapie .....	44
3.6.1. Vergleich Lungenfunktion bei Erstdiagnose .....	44
3.6.2. Vergleich Lungenfunktion im Verlauf .....	45
3.7. Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion .....	46
3.7.1. Raucherstatus und Lungenfunktion .....	46
3.7.2. NSCLC vs. SCLC – Lungenfunktion im Vergleich .....	48
3.7.3. Korrelationen – Lungenfunktionswerte bei Erstdiagnose im Spearman-Test .....	49
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>50</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>68</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>74</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

2.1 Statische und dynamische Lungenfunktionsparameter	20
2.2 Lungenfunktionsprüfungen pro Therapiegruppe und Messzeitpunkt	23
3.1 Verteilung der Raucher/Nicht-Raucher in den histologischen Klassifikationen	28
3.2 Übersicht der Symptome bei Erstdiagnose	29
3.3 Lungenerkrankungen bei Erstdiagnose	30
3.4 Häufigkeitsverteilung der Therapiekonzepte	31
3.5 Streudiagramm: Diffusionskapazität und pack years	47

## Tabellenverzeichnis

1.1	TNM-Klassifikation nach UICC	7
1.2	Stadieneinteilung für Lungenkarzinome nach UICC	8
1.3	Beurteilung des Allgemeinzustandes und der Leistungsfähigkeit	9
3.1	Lungenfunktionswerte des Gesamtkollektives bei Erstdiagnose	33
3.2	Lungenfunktionswerte Gesamtkollektiv: Erstdiagnose und 1. Follow	34
3.3	Lungenfunktionswerte Gesamtkollektiv: 1. Follow up und 2. Follow up	35
3.4	Lungenfunktionswerte Gesamtkollektiv: Erstdiagnose und 2. Follow up	36
3.5	Lungenfunktionswerte Chemotherapie Gruppe bei Erstdiagnose	37
3.6	Lungenfunktionswerte Chemotherapie Gruppe: Erstdiagnose und 1. Follow up	38
3.7	Veränderungen der Lungenfunktion: ED und 1. Follow up unter Chemotherapie	39
3.8	Lungenfunktionswerte der Radiochemotherapie Gruppe bei Erstdiagnose	40
3.9	Lungenfunktionswerte der Radiochemotherapie Gruppe: ED und 1. Follow up	41
3.10	Lungenfunktionswerte der Radiochemotherapie Gruppe: 1. und 2. Follow up	42
3.11	Lungenfunktionswerte der Radiochemotherapie Gruppe: ED und 2. Follow up	43
3.12	Lungenfunktionswerte bei ED: Chemotherapie und Radiochemotherapie	44
3.13	Lungenfunktionsfolgeuntersuchung: Chemotherapie und Radiochemotherapie	45
3.14	Korrelation: Lungenfunktionsparameter und Zahl der gerauchten pack years	47
A.1:	Lungenfunktionswerte der Therapiegruppen	68
A.2:	Lungenfunktionswerte nach Raucherstatus bei Erstdiagnose	72
A.3:	Lungenfunktionswerte nach Tumorklassifikation bei Erstdiagnose	73

## Abkürzungsverzeichnis

ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
CO	Kohlenmonoxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomografie
DNA	Deoxyribonucleic acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGKS	Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl
ERV	Exspiratorisches Reservevolumen
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	Et aliae
FEV <sub>1</sub>	Forciertes, exspiratorisches Volumen in der 1. Sekunde (Einsekundenkapazität)
FEV <sub>1</sub> /VC	Tiffeneau –Index
FVC	Exspiratorische Vitalkapazität
Hb	Hämoglobin
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICV	Inspiratorische Vitalkapazität
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
miRNA	mikro ribonucleic acid
MNA	Mini Nutritional Assessment
MTA	Medizinisch Technische Assistenten/innen
MTAF	Medizinisch–Technische Assistenz für Funktionsdiagnostik
MW	Mittelwert (arithmetisches Mittel)
n	Anzahl
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom)
p	Signifikanzwert

## Abkürzungsverzeichnis

---

pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
py	Pack years
r	Korrelationskoeffizient
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
R <sub>tot</sub>	Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
SA	Standardabweichung
SCLC	Small Cell Lung Cancer (Kleinzeliges Lungenkarzinom)
sR <sub>tot</sub>	Spezifischer Atemwegswiderstand
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO	Transferfaktor für Kohlenmonoxid
TLCO SB	Transferfaktor für Kohlenmonoxid Single Breath
TNM	Tumor Nodes Metastasen (Klassifikation der Tumorausdehnung)
UICC	Union for International Cancer Control
VC max	Maximale Vitalkapazität
VEGF	Vascular epidermal growth factor
V <sub>t</sub>	Atemzugvolumen
Z.n.	Zustand nach

## **1. Einleitung**

### **1.1. Lungenkarzinom in Deutschland**

Als Lungenkarzinom bezeichnet man maligne, epitheliale Tumoren, deren primärer Ursprungsort sich in der Lunge befindet<sup>32</sup>.

In Deutschland ist das Lungenkarzinom einer der häufigsten malignen Tumoren. Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland 34.490 Männer und 18.030 Frauen an einem Lungenkarzinom. Inzwischen löst das Lungenkarzinom das Kolorektale Karzinom als zweithäufigstes Karzinom des Mannes nach dem Prostatakarzinom ab und tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von 59,1 je 100.000 (2012) auf. Bei den Frauen liegt das Lungenkarzinom unter den malignen Tumoren mit einer Inzidenz von 27,2 je 100.000 (2012) hinter dem Mamma Karzinom und dem Kolorektalen Karzinom an 3. Stelle<sup>70</sup>.

Die Relevanz des Lungenkarzinoms in der heutigen Zeit erklärt sich jedoch nicht nur aufgrund seiner Häufigkeit, sondern auch durch seine schlechte Prognose. Der prozentuale Anteil der an einem Lungenkarzinom Verstorbenen im Vergleich zur Gesamtzahl der Krebssterbefälle in Deutschland liegt für Männer bei 24,8% und für Frauen bei 14,6%. Mit einer rohen Sterberate für das Jahr 2012 von 75,6 je 100.000 steht das Lungenkarzinom bei den Männern hinsichtlich der tumorbedingten Sterbefälle in Deutschland an erster Stelle<sup>70</sup>. Auch weltweit sind Lungenkarzinome die führende Ursache tumorbedingter Sterbefälle. Dabei hat in den Industrieländern das Lungenkarzinom auch unter den Frauen das Mamma-Karzinom vom ersten Rang der tumorbedingten Sterbefälle abgelöst<sup>93</sup>.

In der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes findet sich das Lungenkarzinom für beide Geschlechter gemeinsam betrachtet für das Jahr 2014 auf Rang 4 der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Es stellt die zweithäufigste Todesursache des Mannes und die siebthäufigste Todesursache der Frau in Deutschland dar<sup>21</sup>.

Betrachtet man die Entwicklung des Lungenkarzinoms im zeitlichen Verlauf erkennt man einen unterschiedlichen Trend hinsichtlich der Erkrankungs- und Sterberaten unter den Geschlechtern. Während bei den Männern seit 1990 die Neuerkrankungszahlen und Todesfälle abnehmen, steigen bei den Frauen im selben Zeitraum die Neuerkrankungen und die Todesfälle durch Lungenkarzinome an<sup>35</sup>.

Auffallend hinsichtlich der Prävalenz des Lungenkarzinoms sind auch sozioökonomische Unterschiede. Sie steigt mit sinkendem Einkommen und mit geringerer Bildung bzw. schlechterer Ausbildung<sup>44</sup>. Nicht zuletzt mag dies an der höheren Prävalenz des Rauchens in den letzteren genannten Bevölkerungsgruppen liegen. Teilweise ist dieses Gefälle vermutlich auch einer häufigeren beruflichen Exposition gegenüber kanzerogenen Stoffen geschuldet.

Erwiesen sind auch regionale Unterschiede. In Entwicklungsländern ist die Prävalenz deutlich geringer als in gut entwickelten Ländern in Europa oder Nordamerika<sup>29</sup>. Daneben ist die Prävalenz beispielsweise in China wegen der dortigen Umweltbelastung und teilweise etabliertem indoor cooking sowie durch Rauchen hoch.

Häufig wird ein Lungenkarzinom erst in fortgeschrittenem Stadium erkannt, ursächlich dafür sind beispielweise mangelnde Frühsymptome und fehlende etablierte Screening Methoden. Die späte Diagnosestellung wirkt sich wiederum negativ auf die Prognose der Erkrankung aus. Wie ungünstig diese Prognose ist, verdeutlicht die 5-Jahres-Überlebensrate. Für Männer beträgt sie etwa 16%, für Frauen etwa 21%<sup>70</sup>.

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Männer bei 69 Jahren und für Frauen bei 70 Jahren.

Als Hauptrisikofaktor des Lungenkarzinoms gilt das Rauchen. Es wird für etwa 82% der Lungenkarzinome verantwortlich gemacht. Natürlich bedingt das Rauchen von Tabak auch eine Vielzahl weiterer Erkrankungen. In der Europäischen Union stellt das Rauchen von Tabak den größten, potentiell vermeidbaren Risikofaktor für maligne Tumore dar<sup>58</sup>

### 1.2. Ätiologie

Wie bereits vorhergehend erwähnt, belegt unter den bekannten Risikofaktoren zur Entwicklung eines Lungenkarzinoms das Rauchen mit großem Abstand den ersten Rang. Zigarettenrauch enthält 73 verschiedene karzinogene Stoffe, darunter unter anderem aromatische Amine, N-Nitrosamine und polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Durch langjährigen Konsum und die Inhalation dieser Substanzen, können wiederholt Schäden an der DNA entstehen, die an einem bestimmten Punkt von den körpereigenen Reparaturmechanismen nicht mehr korrigiert werden können und dadurch zu permanenten Mutationen führen können. Liegen diese Mutationen in Bereichen der DNA, die eine wesentliche Rolle in der Wachstumskontrolle der Zellen spielen, wie beispielsweise Abschnitte, die für Onkogene oder Tumorsuppressorgene kodieren, kann dies zur unkontrollierten Proliferation der Zellen und somit zur Karzinogenese führen<sup>3, 38</sup>.

Die Menge der gerauchten Zigaretten wird in der Regel als sogenannte pack years (py) oder Packungsjahre angegeben. Ein pack year entspricht einer Schachtel gerauchter Zigaretten pro Tag und Jahr<sup>86</sup>. Wird beispielsweise täglich 1 Schachtel Zigaretten über 4 Jahre geraucht, ergeben sich daraus 4 Packungsjahre.

Derzeit liegt der Anteil aktiver Raucher in Deutschland laut Mikrozensus 2013 des statistischen Bundesamtes bei 24,5%. Der Anteil der Raucher unter den Männern beträgt 29%, bei den Frauen beträgt der Anteil der Raucherinnen hingegen 20,3%<sup>20</sup>. Nachdem die Zahl der Raucherinnen mehrere Jahre kontinuierlich zugenommen hatte, sinkt der Anteil der Raucherinnen seit 2003 tendenziell wieder<sup>91</sup>.

Das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken ist für Raucher ca. 24 Mal so hoch wie für Nichtraucher. Auch die Zahl der gerauchten Zigaretten und die Dauer des Rauchens spielen eine wesentliche Rolle. Das Risiko steigt mit der Dauer des Rauchens und mit der Zahl der gerauchten Zigaretten<sup>46</sup>. In einer Studie von Risch et al. zeigten Raucher mit einer py Zahl von 1-29 eine Odds Ratio von 5.2 und Raucher mit einer py Zahl von über 60 eine Odds Ratio von 22.6 für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms im Vergleich zu Nierauchern<sup>69</sup>.

Die Aufgabe des Rauchens lohnt sich, durch sie kann das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken deutlich gesenkt werden. Je früher mit dem Rauchen aufgehört wird, umso geringer wird das Risiko. Ca. 20 Jahre nach Aufgabe des Rauchens ist das Risiko im Vergleich

zu Nierauchern nur noch 2-3 mal so hoch<sup>25</sup>. Wird die Rauchkarenz vor dem 30 Lebensjahr erreicht, entspricht die Lebenserwartung sogar annähernd derjenigen von Nichtrauchern<sup>48</sup>.

Neben dem aktiven Rauchen, zählt auch das Passivrauchen zu den Risikofaktoren des Lungenkarzinoms. Es steigert das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken um den Faktor 1,3-2,0<sup>39</sup>. Laut IARC (International Agency for Research on Cancer) haben Frauen rauchender Partner mit entsprechender Exposition gegenüber Passivrauch ein um 24% erhöhtes Risiko<sup>47</sup>. Jährlich soll das Passivrauchen für ca. 400 Lungenkarzinom assoziierte Todesfälle verantwortlich sein<sup>50</sup>. Umso positiver ist der verstärkte Nichtraucherschutz zu bewerten, insbesondere für den in der Gastronomie arbeitenden Personenkreis, der ein erhöhtes Risiko für ein Lungenkarzinom trägt. „Eine langjährige regelmäßige, die Arbeitsschicht über andauernde Exposition, wie in Diskotheken, Bierlokalen und Ähnlichen üblich, kann das Erkrankungsrisiko verdoppeln.“<sup>64</sup>

Ein weiterer bedeutender Anteil der Lungenkarzinome ist auf die berufliche Exposition kanzerogener Stoffe zurückzuführen. In den letzten 15 Jahren sollen 10-20% der diagnostizierten Lungenkarzinome in Zusammenhang mit einer beruflichen Schadstoffexposition stehen<sup>63</sup>. Die Inhalation von Asbest wird für ca. 3-5% der Lungenkarzinome verantwortlich gemacht und belegt damit unter den berufsbedingten, kanzerogenen Stoffen den ersten Rang. Darüber hinaus gehören zu diesen Stoffen auch Arsen, Chrom-6-Verbindungen, ionisierende Strahlung, Quarzstaub, Nickelverbindungen, Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Haloether und Dichlordiethylsulfid<sup>42, 46</sup>. Es erweist sich daher als äußert wichtig, bei der Neudiagnose eines Lungenkarzinoms eine adäquate Berufsanamnese durchzuführen, um so mögliche berufliche Risikofaktoren zu eruieren, und bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit, die damit verbundenen nötigen Schritte zur Meldung selbiger in die Wege zu leiten<sup>6</sup>.

Darüber hinaus zählen auch Schadstoffe in der Umwelt zu den bekannten Risikofaktoren, sie sind für rund 5 % der Lungenkarzinome verantwortlich<sup>45</sup>. Darunter fällt insbesondere Feinstaub aus der Verbrennung fossiler Brennstoffe wie beispielsweise aus Dieselabgasen<sup>8</sup> oder das im Untergrund vorkommende radioaktive Edelgas Radon. Letzteres gilt nach dem Zigarettenrauchen als zweitwichtigster Risikofaktor für Lungenkarzinome für nicht beruflich belastete Personen<sup>73</sup>. Ein erhöhtes Risiko entsteht auch durch die Nutzung solider Brennstoffe im Beruf oder Alltag wie beispielsweise durch den Gebrauch von Holz oder Kohle

zum Kochen oder Beheizen von Räumen<sup>43</sup>.

Bekannt ist auch der Zusammenhang bestimmter Ernährungsgewohnheiten und dem Risiko an einem Karzinom zu erkranken. Der regelmäßige und ausreichende Verzehr von Obst<sup>62</sup> und Gemüse soll einen schützenden Effekt auf die Kanzerogenese haben. Es wird ein positiver Zusammenhang zwischen karotinoidreichen Gemüsesorten und einem verminderten Risiko für Lungenkarzinome vermutet<sup>88</sup>. Für den chemoprotektiven Effekt einiger Obst- und Gemüsesorten werden spezifische Inhaltsstoffe der Pflanzen, wie Flavinoide und Isothiocyanate verantwortlich gemacht<sup>46</sup>.

Diskutiert wird auch eine genetische Komponente. Eine positive Familienanamnese für das Lungenkarzinom geht mit einem erhöhten Krankheitsrisiko einher. So haben Verwandte 1. Grades eines Lungenkarzinompatienten ein ca. 2,5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Die genetischen Aspekte sind jedoch bisher unzureichend gut geklärt<sup>92</sup>.

Auch für Patienten mit Lungennarben, wie sie beispielsweise durch Tuberkuloseinfektionen hervorgerufen werden können, besteht ein höheres Risiko. Man spricht hier auch vom sogenannten „Narbenkarzinom“ oder „Kavernenkarzinom“<sup>39</sup>.

Daneben gibt es weitere chronische Erkrankungen der Lungen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom einhergehen. Hierzu zählen vor allem COPD, 1-Antitrypsinmangel sowie die idiopathische Lungenfibrose<sup>59, 89, 100</sup>.

### 1.3. Klinik und Diagnose

Typisch für Lungenkarzinome ist das Fehlen von Frühsymptomen. Dies führt dazu, dass die Erkrankung meist erst in fortgeschrittenem Stadium erkannt wird. Nur ca. 40-50% der Lungenkarzinome werden in einem lokalisierten Stadium erkannt und können mit potentiell kurativem Therapieansatz behandelt werden<sup>36</sup>.

Typische Symptome mit denen Patienten beim Arzt vorstellig werden sind, geordnet nach absteigender Häufigkeit: Husten, Gewichtsverlust, Luftnot, Brustschmerzen, Hämoptysen, Knochenschmerzen, Trommelschlägelfinger, Fieber und Schwächegefühl<sup>29</sup>.

Diese Symptome sind sehr unspezifisch und erschweren eine schnelle Diagnosestellung.

Symptome wie Husten, Änderung eines vorbestehenden Hustens oder Hämoptysen bei Patienten über 40 Jahren sollten daher insbesondere bei bekannter COPD oder positiver Raucheranamnese auch bei negativem Röntgenbefund als karzinomverdächtig gelten<sup>18</sup>.

Zur Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms gehören<sup>29, 92</sup>:

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen, Röntgen Thorax in 2 Ebenen
- CT-Thorax (Computertomografie) und CT Oberbauch inklusive Nebennieren mit Kontrastmittel
- Bronchoskopie
- Sonografie des Abdomens
- Lungenfunktionstestung

Ziel der Diagnostik ist die exakte Bestimmung der Tumorausdehnung und die Bestimmung des histologischen Typs, denn beides hat entscheidenden Einfluss auf das Therapieregime und die Prognose der Patienten<sup>60</sup>. Die Stadieneinteilung (Staging) der Tumorausdehnung erfolgt zur Therapieplanung. Verlaufskontrollen und Nachsorgeuntersuchungen erfolgen zur Erfolgskontrolle der Therapie und zur Erkennung von Nebenwirkungen als sogenanntes Follow up.

Grundsätzlich erfolgt die Einteilung des Lungenkarzinoms nach dem TNM-System. Hierbei steht das „T“ für den Ort und das Ausmaß des Primärtumors. Das „N“ steht für die Beteiligung und den Ort etwaig beteiligter thorakaler Lymphknoten und das „M“ für das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen<sup>31</sup>.

Sowohl die TNM-Klassifikation als auch die Stadieneinteilung erfolgte bis Ende 2016 nach der 7. Auflage (2010) der UICC (Union for International Cancer Control). Eine Überarbeitung der Klassifikation mit Neuerung ist für 2017 in Form der 8. Auflage erfolgt<sup>30</sup>. In dieser Arbeit fand die 7. Auflage Anwendung. Die genauen Kriterien werden in den beiden folgenden Tabellen (Tabelle 1.1; Tabelle 1.2) dargestellt:<sup>19</sup>

**Tabelle 1.1: TNM-Klassifikation nach UICC (TNM 7)**

T-Stadium	Beschreibung
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
TIS	Carcinoma in situ
T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Läsion bis 2 cm
T1b	Läsion größer 2 cm bis 3cm
T2	Tumor > 3 cm <= 7 cm mit Befall von <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hauptbronchus &gt;= 2 cm entfernt von Carina oder</li> <li>- viszrale Pleura infiltriert oder</li> </ul> Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Läsion bis 5 cm
T2b	Läsion bis 7 cm
T3	T2-Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brustwand oder</li> <li>- Zwerchfell oder</li> <li>- Mediastinaler Pleura oder</li> <li>- Parietalem Perikard</li> </ul> Hauptbronchus <= 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei; Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediastinum oder</li> <li>- Herz oder</li> <li>- Großen Gefäßen oder</li> <li>- Trachea oder</li> <li>- Ösophagus oder</li> <li>- Wirbelkörper oder</li> <li>- Carina</li> </ul> Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Metastasen in regionalen Lymphknoten
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (Einschließlich direkter Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und /oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss, Tumorherde in kontralateraler Lunge
M1b	Fernmetastasen

**Tabelle 1.2:** Stadieneinteilung für Lungenkarzinome nach UICC (vereinfacht) – TNM 7

Stadium	Tumor	Lymphknoten	Metastasen
Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, T1b, T2a T2b	N1 N0	M0 M0
IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1, T2 T3 T4	N1 N1, N2 N0, N1	M0 M0 M0
IIIB	T4 jedes T	N2 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b

Während das Staging für nicht kleinzellige Lungenkarzinome regelhaft nach TNM-System durchgeführt wird, existiert für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) eine weitere, häufig gebräuchliche Einteilung<sup>46</sup>:

- Very limited disease: entspricht TNM Stadium I
- Limited disease: TNM Stadium I-IIIB
- Extensive disease: TNM Stadium IV

Im Hinblick auf eine genauere Beurteilung der Prognose und der Therapieoptionen sollte allerdings auch beim SCLC ein Staging nach TNM-System durchgeführt werden<sup>102</sup>.

Über die Basisdiagnostik hinaus ist vor Therapiebeginn sowohl der Allgemeinzustand der Patienten, als auch vor eventuell geplanter Operation, die funktionelle Operabilität des Patienten zu eruieren. Eine geeignete Methode zur standardisierten Erfassung und Beurteilung des Allgemeinzustandes von Patienten stellt das Beurteilungssystem nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) oder Karnofsky (Tabelle 1.3) dar.

Auch zur Einschätzung der Prognose eignet sich dieses Beurteilungssystem. Simmons et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen reduziertem Allgemeinzustand und verkürztem Überleben<sup>78</sup>.

**Tabelle 1.3:** Beurteilung des Allgemeinzustandes und der Leistungsfähigkeit<sup>29</sup>

ECOG	Grad	Karnofsky	Index
normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100%
mäßig eingeschränkte, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit</li> <li>- normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität</li> </ul>	90% 80%
arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig</li> <li>- gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst</li> </ul>	70% 60%
weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich</li> <li>- überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich</li> </ul>	50% 40%
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig</li> <li>- schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie</li> <li>- moribund</li> </ul>	30% 20% 10%

#### 1.4. Klassifikation und Lokalisation der Lungenkarzinome

Das Lungenkarzinom lässt sich aufgrund seiner histomorphologischen Eigenschaften in mehrere Subtypen einteilen. Diese Einteilung ist sowohl hinsichtlich der optimalen Therapieauswahl als auch der Prognose entscheidend. Seit vielen Jahren erfolgt die Einteilung in kleinzellige Lungenkarzinome, in der Regel als Small Cell Lung Cancer (SCLC) bezeichnete, und nicht kleinzellige Lungenkarzinome, in der Regel als Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) bezeichnete Lungenkarzinome.

Der weiteren Unterteilung der NSCLC kommt in den letzten Jahren eine immer größer werdende Rolle zu. Nur wenn der genaue histologische Typ bekannt ist, kann eine individuell auf diesen Typ zugeschnittene Therapie angeboten werden. Nicht jedes Medikament ist zur Therapie jedes histologischen Typs geeignet, da die Wirksamkeit der Medikamente sich sehr unterscheidet. So sind einige Medikamente wie beispielsweise Necitumumab nur zur Therapie von Plattenepithelkarzinomen, andere wiederum nur zur Therapie von Nicht-

Plattenepithelkarzinomen (z.B. Bevacizumab, Pemetrexed, Nintedanib) zugelassen<sup>103</sup>.

Neben dem histologischen Typ, spielt auch die Genetik des Tumors eine entscheidende Rolle. Bei bekannten genetischen Veränderungen wie Translokationen, sind spezifische Therapieformen bekannt und im Einsatz. Eine etablierte Form dieser zielgerichteten Therapien, stellt beispielsweise der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren wie Gefitinib, Erlotinib und Afatinib bei nachgewiesener EGFR-Mutation (aktivierende Mutation des EGF-Rezeptors) in Adenokarzinomen dar<sup>40, 52</sup>.

### Histologische Klassifikation<sup>29</sup>

- Plattenepithelkarzinom
  - Varianten: papillär, klarzellig, kleinzellig, basaloid
- Adenokarzinom
  - Adenokarzinom mit gemischten Subtypen, azinär, papillär, lepidisch, solides
  - Adenokarzinom mit Schleimbildung
- Großzelliges Karzinom
  - Varianten: großzelliges neuroendokrines Karzinom, kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom, basaloides Karzinom, lymphoepitheliomähnliches Karzinom, klarzelliges Karzinom, großzelliges Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp
- Kleinzelliges Karzinom
  - kombiniertes kleinzelliges Karzinom
- Adenosquamöses Karzinom
- Sarkomatoides Karzinom
- Karzinoidtumor
- Speicheldrüsentumoren

Unter den histologischen Subtypen findet sich mit ca. 40% am häufigsten das Adenokarzinom. Diesem folgt mit ca. 30% das Plattenepithelkarzinom. An dritter Stelle steht mit ca. 15% das kleinzellige und an vierter mit ca. 10% das Großzellige Karzinom. Weitere oben genannte weniger häufige histologische Subtypen machen ca. 5% der Lungenkarzinome aus<sup>29</sup>. In den letzten Jahren stieg der Anteil der Adenokarzinome für beide Geschlechter an und stellt mittlerweile den häufigsten Tumorsubtyp dar<sup>2</sup>.

Karzinome der Lunge finden sich am häufigsten zentral (70%)<sup>41</sup> lokalisiert, darunter vor allem Plattenepithelkarzinome. Das Plattenepithelkarzinom findet sich sehr häufig bei Rauchern.

Auch das Kleinzellige Karzinom tritt hauptsächlich zentral oder in der Nähe intermediärer Bronchusäste lokalisiert auf und findet sich praktisch nur bei Rauchern. Der Nicht-Raucher-Anteil bei Patienten mit Adenokarzinom liegt bei ca. 20%. Adenokarzinome finden sich häufig peripher in der Lunge lokalisiert<sup>49, 71</sup>.

### 1.5. Therapie

Die Therapie des Lungenkarzinoms stellt eine große Herausforderung dar. Obwohl sich einige vielversprechende Neuerungen ergeben haben, bleibt die Prognose weiterhin schlecht. Das 5-Jahres-Überleben für Lungenkarzinompatienten in Deutschland, hinsichtlich aller histologischer Typen und Tumorstadien liegt bei 15%<sup>85</sup>. Lungenkarzinome werden oft spät erkannt. Es gibt kaum Frühsymptome und zudem werden etwaige Symptome häufig aufgrund ihres unspezifischen Charakters missinterpretiert. Typische und häufige Symptome wie persistierender Husten oder Atemnot, können beispielsweise nur schwerlich von denen einer COPD unterschieden werden<sup>53</sup>. Absolute Warnsymptome wie Hämoptysen treten hingegen nur bei etwa 22% der Patienten auf<sup>96</sup>. Dies führt dazu, dass zwischen Auftreten der ersten Symptome und der endgültigen Diagnosesicherung und damit auch bis zum Beginn der Therapie mitunter viel Zeit verstreicht.

Wesentlich für die Wahl der Therapie sind wie bereits erwähnt, die Unterscheidung zwischen SCLC und NSCLC (einschließlich Untertypen), Molekularbiologie, Tumorstadium und individuelle Voraussetzungen des Patienten. Dazu zählen unter anderem Alter, Komorbiditäten, Allgemein- und Ernährungszustand, Resultate der Lungenfunktionsprüfung, sowie Patientenwünsche. Die Therapie ist sehr komplex und verlangt viel Erfahrung seitens des Behandlers. Entscheidungen werden daher häufig in interdisziplinären Fachgremien, sogenannten „Tumorboards“ getroffen<sup>68</sup>.

Im Folgenden werden die Grundzüge der Therapie stark vereinfacht dargestellt<sup>29, 46, 85</sup>.

### **Kleinzelliges Lungenkarzinom**

Patienten im lokal begrenzten Stadium werden in der Regel primär mittels lokaler Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie behandelt. Auch jene Patienten, die primär operiert werden, erhalten eine adjuvante Chemotherapie. Eine Kombination mit lokaler Radiotherapie ist aufgrund besserer Ergebnisse im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie sinnvoll <sup>28</sup>. Patienten, die eine Vollremission erreichen, wird eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung empfohlen.

Die Therapie des SCLC im metastasierten Stadium besteht üblicherweise aus Chemotherapie mit palliativem Ansatz. Symptombesserung bzw. Symptomkontrolle stehen hier im Vordergrund. Auch beim fortgeschrittenen SCLC kommt lokale Strahlentherapie in Betracht.

Bei Therapieansprechen wird eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Grundlage dieser Empfehlung ist eine Studie von Slotman et al. Diese zeigte ein verminderteres Auftreten von Hirnmetastasen, sowie verlängertes progressionsfreies und gesamtes Überleben für Patienten im Stadium der extensive disease <sup>79</sup>. Die 2014 von Seto et al. veröffentlichte Phase III Studie, in der konsequente MRT-Untersuchungen des Cerebrums durchgeführt wurden, zeigte keinen Vorteil für die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung. Zwar wurde auch in dieser Studie das Auftreten radiologisch nachweisbarer Hirnmetastasen gesenkt, jedoch hatte sie keinen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben. Eine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung nach Therapieansprechen beim metastasierten SCLC wird daher derzeit diskutiert.

Neben der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung konnte Slotman et al. 2015 in einer weiteren Studie einen Nutzen für die zusätzliche thorakale Bestrahlung dieser Patienten nachweisen. In der randomisierten Phase III Studie wurde der Effekt einer thorakalen Strahlentherapie bei Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium untersucht. Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes 2-Jahresüberleben für Patienten mit thorakaler Strahlentherapie im Vergleich zu den Patienten ohne thorakale Strahlentherapie <sup>80</sup>.

### **Nicht Kleinzeliges Lungenkarzinom**

Frühe Tumorstadien (I, II) werden in der Regel mittels primärer Operation, meist in Form einer Lobektomie behandelt. Eine adjuvante Chemotherapie wird für das Stadium II klar empfohlen, für Stadium IB kann es erwogen werden. Hier zeigte sich in 2 Studien ein Überlebensvorteil, vor allem für Tumoren von größer 4 cm<sup>15, 87</sup>. Patienten in Stadium IA erhalten keine adjuvante Therapie.

Bei fehlender R0-Resektion folgt ergänzend eine endobronchiale oder perkutane Radiotherapie, für R0 resezierte Patienten konnten in mehreren Metaanalysen kein Vorteil einer adjuvanten Strahlentherapie gezeigt werden. Bei fehlender Operabilität, beispielsweise durch zentralen Sitz des Tumors oder funktioneller Inoperabilität, wird oft eine primäre Kombinationsradiochemotherapie oder ggf. alleinige Strahlentherapie, eventuell Stereotaxie durchgeführt. Die am häufigsten in adjuvanter Situation verwendeten Chemotherapieregime sind Zweifach-Kombinationen aus Cisplatin und Vinorelbine<sup>95</sup>.

Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium IIIA werden nach Möglichkeit operiert und adjuvant chemotherapiert. Alternativ kann die Chemotherapie auch neoadjuvant eingesetzt werden. Inoperable Patienten werden in der Regel mit Radiochemotherapie behandelt. Auch eine trimodale Therapie, bestehend aus Radiochemotherapie plus Operation, kann für Patienten der lokal fortgeschrittenen Tumorstadien gute Ergebnisse erzielen<sup>24</sup>.

Für Patienten im Stadium IIIB besteht die Therapie im Wesentlichen aus einer simultanen Radiochemotherapie. In einigen Fällen, kann sich auch für Patienten in Stadium IIIB eine Operation als günstig erweisen. Jedoch stellt dies eher eine Ausnahme dar.

Therapiemöglichkeiten für Patienten in fernmetastasiertem Stadium IV sollten, ebenso wie für Patienten in den frühen, sowie den lokal fortgeschrittenen Stadien, in interdisziplinären Tumorboards besprochen werden. Laut Leitlinie der ESMO (European Society for Medical Oncology) sollte jeder Patient dessen Performance Status entsprechend gut ist (ECOG 0-2) eine systemische Tumortherapie erhalten. Ziele der Therapie sind vor allem Symptomkontrolle und Verlängerung des Überlebens<sup>68</sup>. Zu den systemischen Therapien zählen neben der klassischen Chemotherapie auch neuere Therapien wie EGFR Inhibitoren oder VEGF Inhibitoren (vascular endothelial growth factor).

### 1.6. Früherkennung des Lungenkarzinoms

Ziel zahlreicher Forschungsbemühungen ist die Entwicklung einer standardisierten Untersuchung, die eine Früherkennung des Lungenkarzinoms in kurativ behandelbaren Stadien ermöglichen soll. Studien der USA zur Früherkennung mittels Röntgenthoraxaufnahmen zeigten keine Senkung der Mortalität<sup>29</sup>. Neuere Studien wie die von Aberle et al. zeigen, dass mit Hilfe von low-dose CT-Untersuchungen frühe, potentiell kurable Stadien von Lungenkarzinomen detektiert werden können. Es konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden. Eine neuere Studie zeigte die Senkung des Sterberisikos für starke Raucher um 20% durch den Einsatz von low-dose CT Screening Methoden<sup>83, 90</sup>. Problematisch ist die Vielzahl falsch positiver Befunde<sup>99</sup>. Falsch positive Ergebnisse können Patienten durch unnötige invasive Untersuchungen oder durch psychische Belastung einer Lungenkrebsdiagnose schaden. Eine Reduktion der falsch positiven Befunde könnten durch Kombination der low-dose CT- Untersuchung mit zirkulierenden Biomarkern, wie miRNA möglich sein<sup>76</sup>. Bisher existieren für Deutschland keine konkreten Empfehlungen zur Umsetzung dieser Verfahren.

### 1.7. Lungenfunktionsprüfung

Patienten mit Lungenkarzinom weisen häufig weitere pulmonale Erkrankungen, meist COPD auf. Eine schlechte Lungenfunktion kann die Auswahl und Anwendung therapeutischer Verfahren reduzieren und gleichzeitig Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Mit Einleitung einer Therapie kann die Lungenfunktion sich durchaus weiter verschlechtern, sei es durch resezierende Operationen, Toxizität der Chemotherapie<sup>72</sup> oder durch bestrahlungsinduzierten, fibrotischen Umbau des Lungengewebes<sup>14</sup>. Auch für neuere Immuntherapien konnten pulmologische Komplikationen nachgewiesen werden<sup>66, 77</sup>. Die komplexe Therapie ist somit neben den Tumoreigenschaften auch wesentlich von der Konstitution des Patienten abhängig. Bezuglich der Lungenfunktion gibt es klare Empfehlungen für potentiell operable Patienten. So wird vor jedem tumorresizierenden Eingriff im Rahmen einer Lungenfunktionsprüfung über die funktionelle Operabilität entschieden. Dafür werden die Lungenfunktionsparameter FEV1 in Liter und TLCO SB % Soll herangezogen<sup>14, 97</sup>.

Eine Beurteilung der Lungenfunktion sollte daher bei jeder Lungenkarzinomneudiagnose

Bestandteil der Diagnostik und der Evaluation der klinischen Situation des Patienten sein. Eine regelmäßige Reevaluation der Lungenfunktionswerte ist nach Einleitung der Therapie ebenfalls zu empfehlen. So können eventuelle Verschlechterungen, aber auch Verbesserungen durch Therapieansprechen detektiert werden.

### **1.8. Ziel dieser Arbeit**

Die folgende Arbeit behandelt die Auswertung der Lungenfunktion bei Neudiagnose eines Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen und lokal fortgeschrittenen Stadium, sowie den Verlauf der Lungenfunktionswerte unter Therapie. Dabei werden im speziellen folgende Fragen geklärt:

1. Welche Lungenfunktionswerte können bei Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms für das Gesamtkollektiv gemessen werden?
2. Wie verändern sich die Lungenfunktionsparameter des Gesamtkollektives im Verlauf von 2 Folgeuntersuchungen?
3. Wie verhalten sich die Lungenfunktionsparameter im Verlauf unter Chemotherapie?
4. Wie verhalten sich die Lungenfunktionsparameter im Verlauf unter Radiochemotherapie?
5. Gibt es Unterschiede zwischen den Therapiegruppen Chemotherapie und Radiochemotherapie?
6. Weitere Einflussfaktoren auf die Lungenfunktionsparameter bei Erstdiagnose.

## 2. Methodik

Die folgenden Abschnitte behandeln die Durchführung der Analyse, sowie die Methoden der statistischen Auswertung.

### 2.1. Datenquellen

Die zugrundeliegenden Daten dieser Arbeit stammen aus dem Klinikum der Universität München. Einbezogen wurden Patienten, die sich zwischen 2012 bis 2014 mit der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen oder lokal fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIA und IIIB und Stadium IV) im Lungentumorzentrum München vorstellten. Die Einteilung erfolgte nach TNM Version 7.

Die Auswahl der Patienten erfolgte via Suchanfrage im elektronischen Dokumentationssystem des Klinikums der Universität München. Alle Patienten mit dem ICD Schlüssel C34 wurden mittels CREDOs erfasst. Anschließend erfolgte die Einsicht der elektronischen Patientenakten, sowie Einsicht von Arztbriefen, zur Aufbereitung der Daten.

### 2.2. Auswahl des Patientenkollektivs

Für die vorliegende Arbeit wurden Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ‚Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge‘ ausgewählt, die im Zeitraum 2012 bis 2014 erkrankten. Für diese Diagnose kodiert die ICD 10 Kategorie C34 <sup>55</sup>.

C34. Subkategorien:

- C34.0 Hauptbronchus ( inkl. Carina tracheae, Hilus (Lunge)
- C34.1 Oberlappen (-Bronchus)
- C34.2 Mittellappen (-Bronchus)
- C34.3 Unterlappen (-Bronchus)
- C34.8 Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend
- C34.9 Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet

**Einschlusskriterien:**

- Patienten des Klinikums der Universität München
- Patienten die im Dokumentationssystem „CREDOS“ erfasst wurden
- Diagnose C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge)
- Erstdiagnose eines lokal oder systemisch fortgeschrittenen Lungenkarzinoms (Stadium IIIA, IIIB und IV)
- Primarius des Tumors befindet sich in der Lunge

**Ausschlusskriterien:**

- Keine Erstdiagnose
- Rezidiv eines Lungenkarzinoms
- Außer Diagnose „Lungenkarzinom“ keinerlei weiteren Patientendaten vorhanden
- Initial falsche Tumorstadien-Zuordnung
- Zustand nach Lungentransplantation

### 2.3. Verwendete epidemiologische Variablen

**Basisdatendaten:**

Geschlecht,  
Alter,  
BMI (Body-Mass-Index),  
ECOG,  
Raucherstatus,  
PY,  
MNA (Mini Nutritional Assessment),  
LCSS (Lung Cancer Symptom Scale),  
Charlson Comorbidity Score,  
Symptome,  
Vorerkrankungen der Lunge (anamnestisch erhoben),  
UICC Stadien, TNM,  
Grading,  
Tumogröße,  
Histologischer Typ,  
Therapiekonzept

Lungenfunktionswerte: VC max und VC max % Soll,  
FEV<sub>1</sub> und FEV<sub>1</sub> % Soll,  
FEV<sub>1</sub>/VC max,  
R tot und R tot % Soll,  
TLC und TLC % Soll,  
TLCO SB und TLCO SB % Soll,  
TLCOc SB und TLCOc SB % Soll,  
pCO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub> % Soll,  
pO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub> % Soll

### 2.4. Verwendete Therapiekonzepte

Um die Komplexität der Therapieregime inhaltlich sinnvoll und übersichtlich zu gestalten, wurden diese wie folgt zusammengefasst:

Patienten aus dem Therapiekonzept „Strahlentherapie + andere systemische Therapie“ (2/93), wurden zur Therapiegruppe Strahlentherapie addiert. Ebenso wurden die Patienten des Therapiekonzeptes „Chemotherapie + andere systemische Therapie“ (2/93) zum Therapiekonzept „Chemotherapie“ dazu addiert. Patienten aus der Therapiegruppe „Chemotherapie + Strahlentherapie + OP + andere systemische Therapie“ (1/93) wurden zur Therapiegruppe „Chemotherapie + Strahlentherapie + OP“ hinzugefügt. Des Weiteren wurden die Patienten aus der Therapiegruppe „Chemotherapie + Strahlentherapie + andere systemische Therapie“ (1/93) zur Therapiegruppe „Chemotherapie + Strahlentherapie“ hinzugerechnet. Darüber hinaus wurden die Patienten der Therapiegruppe „OP + andere systemische Therapie“ (1/93) der Therapiegruppe „OP“ zugerechnet. Außerdem wurden 3 Patienten mit OP und Chemotherapie gemeinsam mit 4 Patienten mit alleiniger OP im Therapiekonzept „OP +/- Chemotherapie“ zusammengefasst.

## 2.5. Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsprüfung stellt eine Methode zur Quantifizierung verschiedener Parameter dar, mit deren Hilfe die Beurteilung der Lungenfunktion eines Patienten ermöglicht werden kann.

Zu den wesentlichen Funktionen der Lunge gehören die Ventilation, die Perfusion, der Gasaustausch, sowie die Atemmuskelfunktion mit ihrer zentralen Steuerung <sup>12</sup>.

Da die Messwerte der Lungenfunktion von verschiedenen Parametern, wie beispielweise Körpergröße, Körpergewicht und Alter abhängen, werden bei der Beurteilung der Lungenfunktion die absoluten Werte mit entsprechenden Sollwerten (Referenzwerten) in Beziehung gesetzt und ein separater Parameter in Form des Messwertes in Prozent des Sollwertes angegeben <sup>34</sup>. So wird ein Vergleich verschiedener Individuen ermöglicht.

Als Referenzwertgrundlage der Lungenfunktionsparameter wurden in der Lungenfunktionsdiagnostik die empfohlenen Referenzgleichungen nach dem Normwertsatz der EGKS (Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl) verwendet <sup>67</sup>. In die Berechnung der Sollwerte fließen Geschlecht, Körpergröße sowie Gewicht der Patienten mit ein.

Die durchgeführten Lungenfunktionsprüfungen beinhalteten die Komponenten Spirometrie, Bodyplethysmographie, Blutgasanalyse und die Messung der Diffusionskapazität. Bei wiederholter Messung sowie bei Vorhandensein von Messwerten nach Bronchospasmolyse, wurden jeweils die besseren Lungenfunktionswerte als Grundlage für die Befundung der Lungenfunktion sowie zur statistischen Analyse herangezogen.

Die genaue Beschreibung der jeweiligen Untersuchungen, stammen aus den internen Arbeitsanweisungen zur Durchführung Kapillärer Blutgasanalysen, Messung der Diffusionskapazität und Durchführung der Bodyplethysmographie mit Spirometrie-Manöver.

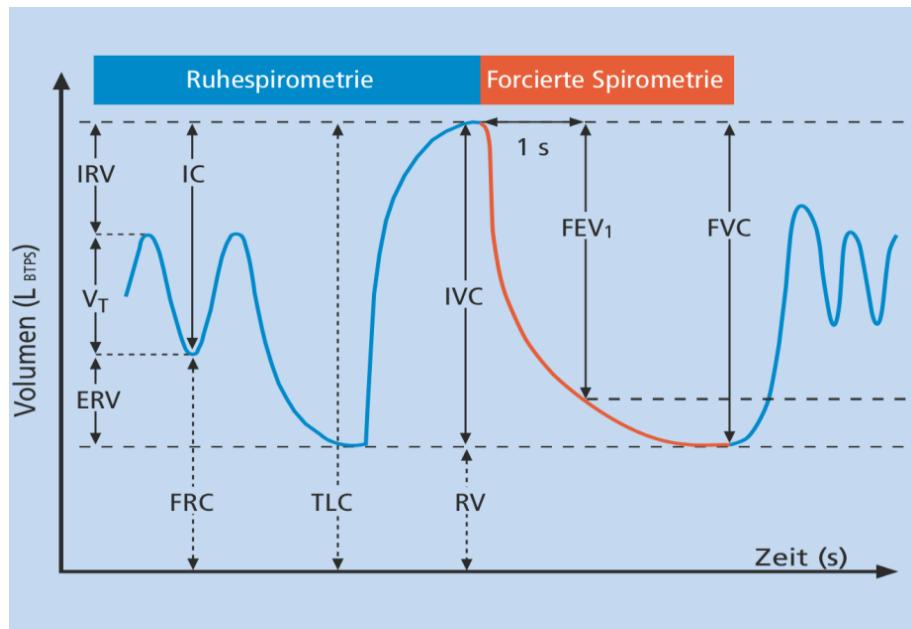
### 2.5.1. Spirometrie

Unter dem Begriff Spirometrie versteht man die Messung mobilisierbarer Atemvolumina, sowie der Atemstromstärke. Durch die Spirometrie nicht ermittelbare Größen sind das nach maximaler Exspiration im Thorax verbleibende Residualvolumen (RV) und die Totale Lungenkapazität (TLC) <sup>34</sup>.

Die Durchführung der Spirometrie gilt als unkompliziert, hängt jedoch stark von der Mitarbeit des Patienten ab. Daher bedarf es bei ihrer Durchführung, genauer und präziser Anweisungen durch den Untersucher.

Mit Hilfe der Spirometrie lassen sich die Inspiratorische Vitalkapazität (ICV), das In- und Exspiratorische Reservevolumen (IRV, ERV), das Atemzugvolumen (V<sub>t</sub>), die forcierte exspiratorische Vitalkapazität (FVC), die forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), der Tiffeneau-Index (FEV<sub>1</sub>/VC), sowie die Atemstromstärke bestimmen <sup>82</sup>.

Die verschiedenen statischen und dynamischen Parameter der Lungenfunktionsdiagnostik sind in Abbildung 2.1 dargestellt.



**Abbildung 2.1\***: Statische und dynamische Lungenfunktionsparameter<sup>22</sup>

\* IRV = inspiratorisches Reservevolumen; ERV = exspiratorisches Reservevolumen; VT = Atemzugvolumen; FRC = Funktionelle Residualkapazität; TLC = Totale Lungenkapazität; IC = Inspiratorische Kapazität

### 2.5.2. Bodyplethysmographie

Im Gegensatz zur Spirometrie kann mit Hilfe der Bodyplethysmographie das gesamte intrathorakale Gasvolumen und der spezifische Atemwegswiderstand ( $sR_{tot}$ ) ermittelt werden. So können zusätzlich zu den Parametern der Spirometrie die Totale Lungenkapazität (TLC), das Intrathorakale Gasvolumen (ITGV), das Residualvolumen (RV) und der Atemwegswiderstand (R) errechnet werden. Dadurch ermöglicht die Kombination aus Spirometrie und Bodyplethysmographie die Beurteilung komplexer Ventilationsstörungen. Im Wesentlichen werden hierbei obstruktive, restriktive sowie gemischte Ventilationsstörungen unterschieden <sup>12</sup>.

Zur Messung der Bodyplethysmographie mit Spirometrie wurden Geräte der Firma Carefusion verwendet.

Die Vorbereitung der Geräte beinhaltete die Beachtung des Hygieneplanes, den Gerätewarmlauf, die Überprüfung und Speicherung der aktuellen Umgebungsdaten (Luftdruck, Luftfeuchte, Raumtemperatur) und die Eichung der Geräte. Es folgte die Überprüfung der Patientendaten, die Feststellung der aktuellen Körpergröße und des Gewichts.

Die Messung der Bodyplethysmographie erfolgt bei geschlossener Kabinentür und sitzendem Patienten. Das Mundstück befindet sich auf Lippenhöhe. Nach dem Nullabgleich atmet der Patient mit geschlossener Nase am Mundstück normal ein und aus. Nach Erreichen der Ruheatmung (mindestens 5 gleichförmige Resistance-Schleifen) wird das Mundstück mithilfe des sogenannten Shutters verschlossen. Der Patient führt die Atembewegungen gegen den Shutter für die Verschlusszeit von 4 Sekunden weiter fort.

Gleich im Anschluss an den Shutter wird der Patient zu einer langen Exspiration aufgefordert. Ist das Niveau des ERV erreicht, erfolgt das „forcierte Spirometrie-Manöver“ unter Beachtung der ATS-Kriterien (American Thoracic Society).

Die Messung der Spirometrie wird bei offener Kabinentür durchgeführt.

Nach maximaler Inspiration folgt eine sofortige maximale forcierte Exspiration (Bestimmung der  $FEV_1$ ), gefolgt von einer erneuten forcierten maximalen Inspiration.

Es werden insgesamt 3 reproduzierbare Messversuche gespeichert.

### 2.5.3. Diffusionskapazität

Bei der Diffusionskapazität handelt es sich um eine Messgröße, die Rückschlüsse auf die Gasaustauschfunktion der Lunge zulässt. Als Voraussetzung einer normalen Gasaustauschfunktion müssen mehrere Teilbereiche der Lunge intakt sein. Dazu zählen unter anderem die Oberfläche der Alveolarmembran, die Lungenkapillaren, sowie der Hämoglobingehalt im Blut<sup>57</sup>. Der Transferfaktor (TLCO) beschreibt die Menge an CO (Kohlenmonoxid), die pro Partialdruckdifferenz und Zeiteinheit über die alveolokapilläre Membran aus der Alveolarluft ins pulmonale Kapillarblut übertritt.

Mit Hilfe der Single-Breath-Methode (Einatemzug-Methode) erfolgte die Bestimmung des Transferfaktors für Kohlenmonoxid (TLCO). Dabei atmet der Patient zunächst normal. Nach tiefst möglicher Expiration folgt dann ein maximaler inspiratorischer Atemzug. Dabei atmet der Patient ein Helium-Kohlenmonoxid-Gasmisch ein und hält für 10 Sekunden den Atem an. Ist die Verschlusszeit abgelaufen, soll der Patient langsam und gleichmäßig ausatmen. Das ausgeatmete Gasgemisch wird nach Abzug des Totraumvolumens mit den Ausgangswerten verglichen und die Messgrößen der Diffusionskapazität errechnet. Die Messungen sollten im Sitzen erfolgen. Zwischen den einzelnen Messungen muss eine Wartezeit von 4 Minuten eingehalten werden. Es sollten nicht mehr als 3 Messungen durchgeführt werden.

### 2.5.4. Blutgasanalyse

Zur Bestimmung der arteriellen Blutgase wurden Kapillarblutentnahmen durchgeführt. Diese wurden mittels spezieller Glaskapillaren gewonnen. Zuvor wurde das Ohrläppchen der Patienten mit einer hyperämisierenden Salbe behandelt.

Nach Einmassieren des Ohrläppchens mit Finalgon® wurde das Ohrläppchen nach einer Einwirkzeit von 10 min von Resten der Salbe befreit und mit einem Alkoholtupfer desinfiziert. Danach wurde mit einer sterilen Lanzette von unten an der tiefsten Stelle des Ohrläppchens eingestochen, der erste Blutstropfen verworfen und das Blut mit einer Kapillare aufgefangen. Zur Bestimmung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO<sub>2</sub>), des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO<sub>2</sub>), sowie des pH-Wertes wurde ein Blutgas-Analysesystem der Firma Radiometer verwendet

### **2.5.5. Durchführung der Lungenfunktionsprüfung**

Die Durchführung der Lungenfunktionsprüfungen erfolgte für alle Patienten an zwei Standorten des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilian Universität München.

Gemessen wurde entweder in der Lungenfunktionsdiagnostik im Klinikum der Innenstadt oder in der Lungenfunktionsdiagnostik im Klinikum Großhadern. Die Durchführung der Lungenfunktionsprüfung erfolgte an beiden Standorten durch ausgebildete MTAs, (Medizinisch Technische Assistenten/innen) und MTAFs (Medizinisch–Technische Assistenz für Funktionsdiagnostik) entsprechend der Leitlinie zur Spirometrie der Deutsche Atemwegsliga<sup>22</sup>, sowie den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Durchführung Bodyplethysmographie.

### **2.5.6. Zeitpunkte der Lungenfunktionsprüfung**

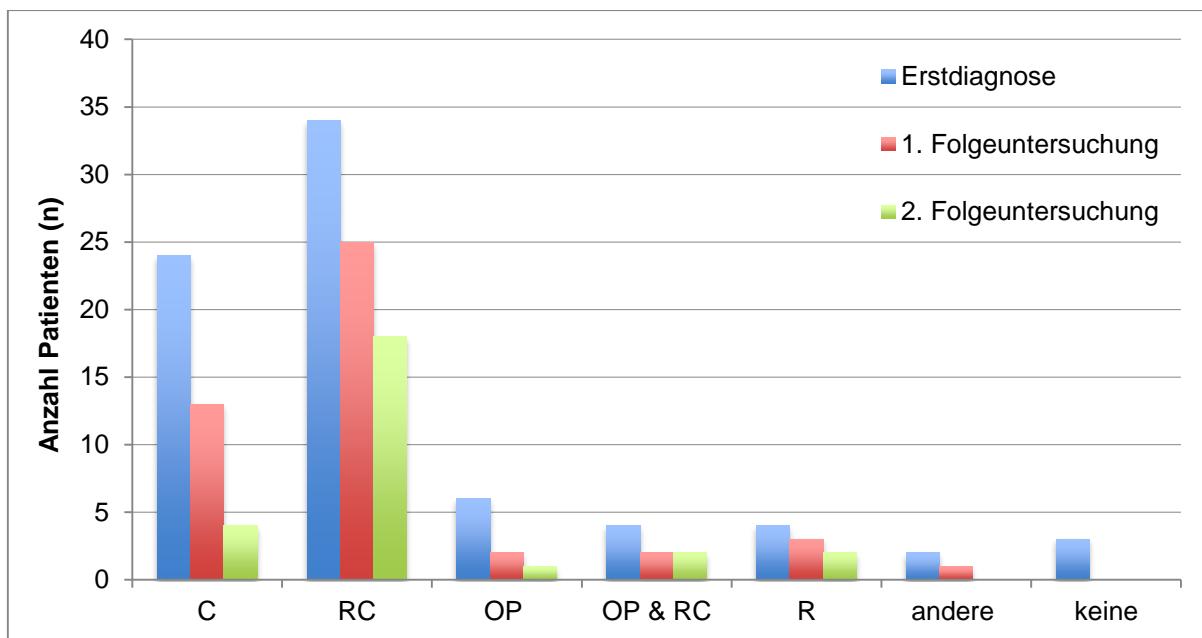
Üblicherweise erfolgt im Rahmen der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms eine Lungenfunktionsprüfung.

Sowohl die 1. Folgeuntersuchung als auch die 2. Folgeuntersuchung erfolgten zumeist unter laufender Therapie.

Abweichungen der zeitlichen Zuordnung zur 1. und 2. Folgeuntersuchung traten gelegentlich auf. Gründe hierfür waren zum Teil organisatorisch bedingt. Die Erhebungszeitpunkte sind im Ergebnisteil beschrieben.

### **2.5.7. Verlaufsdaten der Lungenfunktionsprüfung**

Verlaufsdaten zur Beurteilung der Lungenfunktion lagen nicht für alle Therapiegruppen gleichermaßen vor. Wie viele Lungenfunktionsprüfungen pro Therapiegruppe an den jedem der drei Messzeitpunkte vorlagen kann Abbildung 2.2 entnommen werden.



**Abbildung 2.2:** Lungenfunktionsprüfungen pro Therapiegruppe und Messzeitpunkt\*

\* Abkürzungen: C = Chemotherapie; R = Radiochemotherapie; OP = Operation; OP & RC = Operation und Radiochemotherapie; R = Radiotherapie; andere = andere systemische Therapie; keine = keine Therapie

Zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung lagen für die Therapiegruppen Chemotherapie und Radiochemotherapie noch Daten von 13 bzw. 25 Patienten vor. Zum Zeitpunkt der zweiten Folgeuntersuchung lagen für diese beiden Therapiegruppen 4 und 18 Patienten mit Lungenfunktionsprüfung vor.

In den anderen Therapiegruppen gab es sowohl zum ersten als auch zum zweiten Folgeuntersuchungszeitpunkt drei oder weniger Patienten pro Therapiegruppe.

Aus statistischer Sicht sinnvolle Untersuchungen und Testungen der Lungenfunktionsparameter erfolgte daher ausschließlich für das Gesamtkollektiv, sowie die Therapiegruppen Chemotherapie und Radiochemotherapie. Für die Chemotherapie Gruppe erfolgten Verlaufs berechnungen wegen geringer Fallzahlen nur für die Zeitpunkte der Erstdiagnose und des 1. Follow up.

### 2.5.8. Verlaufsbeurteilung

Die Beurteilung der bildgebenden Verlaufsdaten erfolgte nach RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

### 2.5.9. Methoden der Statistischen Auswertung

Für die vorliegende Arbeit wurden klinischen Daten mit Hilfe eines Datenverarbeitungsprogrammes erfasst. Zur statistischen Analyse und Auswertung wurde die Statistik-Software SPSS (Version 23) genutzt.

Zur Beschreibung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie der Median, das arithmetische Mittel (MW) mit Standardabweichung (SA) sowie Minima und Maxima verwendet. Hierbei ging es im Wesentlichen um die Darstellung typischer Patientencharakteristika.

Aufgrund geringer Fallzahlen und überwiegend nicht normal verteilter Variablen wurden zur statistischen Auswertung der Lungenfunktionswerte nicht-parametrische Tests verwendet.

Für den Vergleich der Lungenfunktionsmittelwerte im Verlauf innerhalb der unterschiedlichen Therapiegruppen und für das Gesamtkollektiv wurde der Wilcoxon-Test für 2 verbundenen Stichproben verwendet. Der Vergleich der Lungenfunktionswerte zwischen den Therapiegruppen, dem Raucherstatus, sowie des histologischen Typs erfolgte durch den Man-Whitney-U-Test für Vergleiche von 2 Gruppen. Zur Berechnung von Zusammenhängen bei nicht normal verteilten Variablen fand der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman Anwendung. Bei Vergleichen von mehr als 2 Gruppen fand der Kruskal-Wallis-Test Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p= 0,05$  festgesetzt. War der  $p$ -Wert  $<0,05$  wurde die Nullhypothese abgelehnt.

Es erfolgte für die Verlaufsdaten der Lungenfunktion für das Gesamtkollektiv und für die Gruppe Radiochemotherapie eine Korrektur des  $p$ -Wertes nach Bonferroni. Bei insgesamt drei durchgeführten Tests ergab sich daraus ein adjustiertes Signifikanzniveau von  $p^* < \frac{0,05}{3}$ .

Der korrigierte  $p$ -Wert wurde hier mit  $p^*=0,016$  festgelegt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Analyse des Patientenkollektives

Von primär 110 ausgewählten Patienten wurden 17 ausgeschlossen. Bei 5 Patienten handelte es sich um ein Tumor-Rezidiv, bei 6 Patienten waren neben der Lungenkarzinomdiagnose keinerlei weitere Daten zu erheben. 5 Patienten waren hinsichtlich ihres Tumorstadiums elektronisch falsch erfasst und erfüllten nicht die Kriterien des lokal fortgeschrittenen oder fortgeschrittenen Stadiums. Weiterhin wurde ein Patient mit Zustand nach Lungentransplantation ausgeschlossen.

Daraus ergab sich als Grundlage der folgenden Arbeit ein Patientenzahl von 93.

#### 3.1.1. Geschlecht, Alter, BMI, ECOG

Unter den insgesamt 93 Patienten des Kollektivs befanden sich 38 (40,9%) Frauen und 55 (59,1%) Männer. Das Alter bei Erstdiagnose der Frauen lag zwischen 37 Jahren und 85 Jahren und betrug im medianen Mittel 65 Jahre. Bei den Männern lag das Alter der Erstdiagnose zwischen 39 Jahren und 84 Jahren und betrug im medianen Mittel 67 Jahre.

Der Durchschnittliche BMI bei Erstdiagnose betrug bei den Frauen im medianen Mittel 23,4 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (Minimum: 14,5 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), Maximum: 31,2 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )) und bei den Männern 24,4 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (Minimum: 19,1 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), Maximum: 37 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )). 47 (58,0%) Patienten waren bei Erstdiagnose normalgewichtig, 31 (38,3%) Patienten waren übergewichtig und 3 (3,7%) Patienten untergewichtig.

Bei 65 von 93 Patienten war bei Erstdiagnose eine Bestimmung des Performancestatus mit Hilfe des ECOG erfasst. Grad 0 fand sich bei 22 (33,8%) Patienten, Grad 1 bei 25 (38,5%) der Patienten. Grad 2 wiesen 12 (18,5%) Patienten auf und 6 (9,2%) Patienten präsentierten sich mit Grad 3. Es fanden sich keine Patienten mit Grad 4.

#### 3.1.2. Histologie

Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs fanden sich 10 (10,8%) Patienten mit einem SCLC und 83 (89,2%) Patienten mit einem NSCLC.

Unter den Patienten mit einem NSCLC waren 11 (13,3%) Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, 62 (74,7%) Patienten mit einem Adenokarzinom, 2 (2,4%) Patienten mit einem großzelligen Karzinom. Die Gruppe der 8 (9,6%) Patienten, die unter den Sonstigen zusammengefasst wurden, enthielt 2 Patienten mit einem endokrinen Karzinom, 3 Patienten mit einem nicht näher bezeichneten NSCLC, einen Patienten mit einem großzelligen Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung, einen Patienten mit einem mukoepidermoiden Karzinom und einen Patienten mit einem atypischen Karzinoidtumor.

#### 3.1.3. UICC Stadien, TNM, Grading

Von den 93 untersuchten Patienten, befand sich mit 79,6% der größte Anteil der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Stadium IV. In Stadium IIIA befanden sich 11,8% und in Stadium IIIB 8,6% der Patienten.

Daten bezüglich der Ausdehnung des Primärtumors (T-Staging) lagen von 73 Patienten vor. 45,2% der Patienten befanden sich im Stadium T4, 28,8% in T2, 23,3% in T3 und 2,7% T1.

Bezüglich des Lymphknotenbefalls (N-Staging) fanden sich Daten von 64 Patienten. 51,6% der Patienten fanden sich im Stadium N3, 32,8% in N2, 9,4% in N1 und 6,3% in N0.

Von 82 Patienten lagen Daten zur Bestimmung der Fernmetastasierung (M-Staging) vor. Hierunter befanden sich bei Erstdiagnosestellung 15,9% der Patienten in Stadium M1a, 65,9% der Patienten befanden sich in Stadium M1b und 18,3% in Stadium M0.

Hinsichtlich des Gradings lagen Informationen von 61 Patienten vor. Hier fanden sich mit 59,0% am häufigsten schlecht differenzierte Karzinome, gefolgt von mäßig differenzierten Karzinomen, die mit 36,1% die zweit häufigste Gruppe darstellten. 3,3% der Karzinome waren undifferenziert und 1,6% gut differenziert.

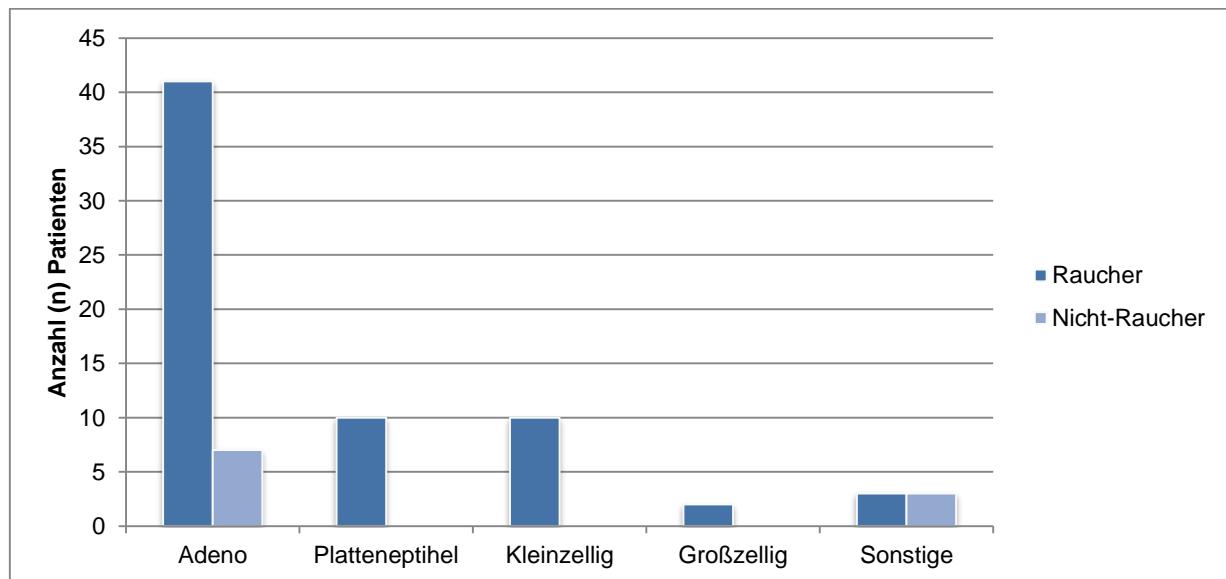
#### 3.1.4. Raucherstatus und Pack years

Von 93 Patienten waren 32 (42,1%) Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aktive Raucher, 34 (44,7%) Patienten ehemalige Raucher und 10 (13,2%) Nicht-Raucher. Bei 17 Patienten konnte bezüglich des Rauchens keine Auswertung erfolgen.

Zu den Rauchern und ehemaligen Rauchern zählten 22 Frauen (33,3%) und 44 Männer (66,7%). Unter den Nicht Rauchern fanden sich jeweils 5 (50%) Frauen und 5 (50%) Männer. Die Zahl der gerauchten pack years (py) lag unter den Rauchern und ehemaligen Rauchern bei den Frauen zwischen 2 und 80 und betrug im medianen Mittel 35. Bei den Männern lag die Zahl der gerauchten py zwischen 5 und 150 und betrug im medianen Mittel 45.

Die Frauen rauchten signifikant weniger ( $p=0,021$ ) als die Männer.

Abbildung 3.1 zeigt die Verteilung der Raucher (inkl. ehemalige Raucher) und Nie-Raucher über die histomorphologischen Tumorklassifikationen.



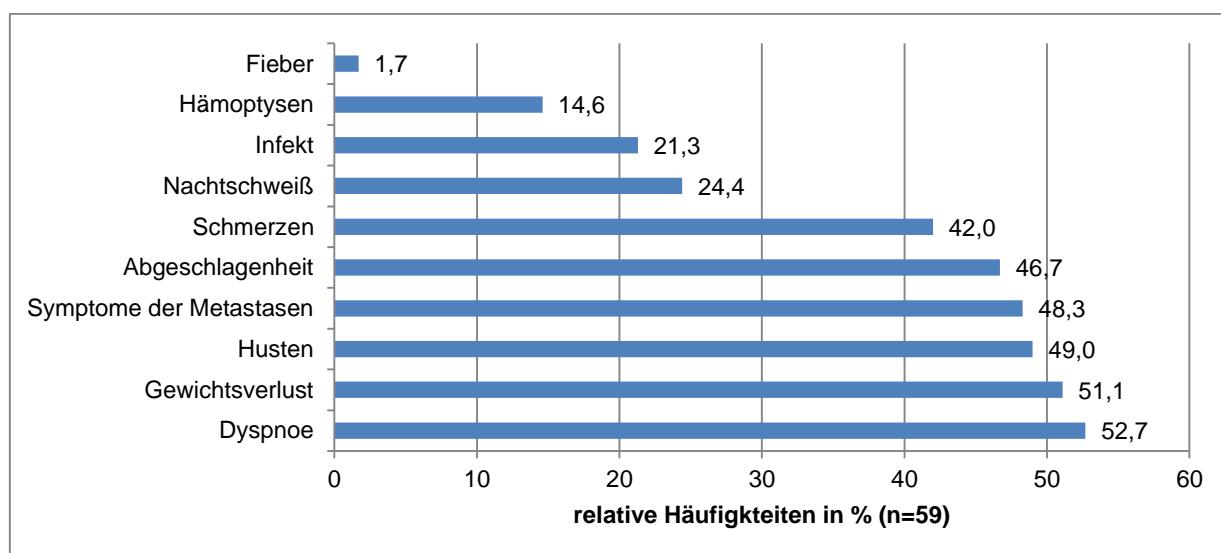
**Abbildung 3.1:** Verteilung der Raucher/Nicht-Raucher in den histologischen Klassifikationen

Im medianen Mittel rauchten die Patienten ( $n=10$ ) in Stadium IIIA 40 py, Patienten ( $n=6$ ) in Stadium IIIB 42,5 py und Patienten in Stadium IV rauchten 35 py. Die Verteilung der py über die Tumorstadien unterschied sich nicht signifikant ( $p=0,355$ ).

Zwischen den histologischen Subtypen gab es bezüglich der Zahl der gerauchten py einen signifikanten Unterschied ( $p= 0,027$ ). Patienten mit SCLC, hatten im medianen Mittel 60 py. Patienten mit Plattenepithelkarzinom rauchten durchschnittlich 50 py. Patienten mit Adenokarzinom rauchten im medianen Mittel 40 py und die unter den Sonstigen zusammengefassten Patienten rauchten 21 py.

#### 3.1.5. Symptome

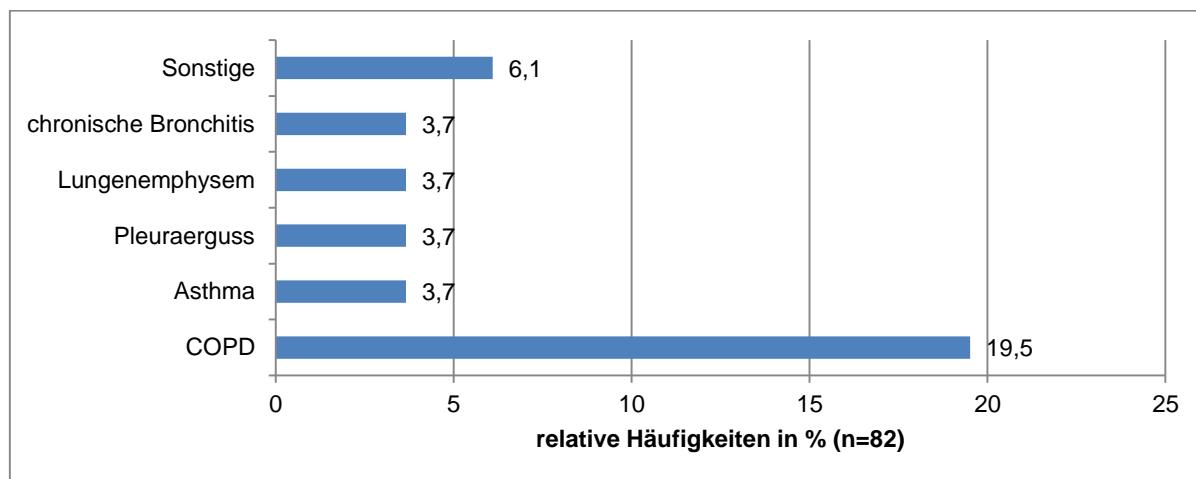
Bei 59 von 93 Patienten lagen Daten bezüglich der Symptome bei Erstdiagnose vor. Erfragt wurden hierbei Symptome, die als häufig in Zusammenhang mit der Diagnose eines Lungenkarzinoms gelten. Alle 59 Patienten klagten bei Erstdiagnose über mindestens eines der folgenden Symptome: Dyspnoe, Gewichtsverlust, Husten, Abgeschlagenheit, Thorakale Schmerzen, Infektzeichen, Hämoptysen, Fieber, Symptome der Metastasen. Etwa die Hälfte aller Patienten klagte über Dyspnoe, Gewichtsverlust und Husten. Abbildung 3.2 zeigt eine Übersicht der relativen Häufigkeiten der Symptome. Mehrfachnennungen waren möglich.



**Abbildung 3.2:** Übersicht der Symptome bei Erstdiagnose

#### 3.1.6. Vorerkrankungen der Lunge

55 (67,1%) Patienten (n=82) litten bei Erstdiagnose neben dem Lungenkarzinom an keiner weiteren Erkrankung der Lunge. 27 Patienten 32,9% litten bei Erstdiagnose mindestens an einer weiteren Lungenerkrankung. Darunter fielen mit 19,5% die COPD und mit jeweils 3,7% Asthma, Lungenemphysem, Pleuraerguss und chronische Bronchitis. Die relativen Häufigkeiten der Lungenerkrankungen bei Erstdiagnose können Abbildung 3.3 entnommen werden. Unter die Gruppe ‚Sonstige‘ fielen ein Patient mit Pneumonie, einer mit Atelektase, einer mit Lungenfibrose, ein Patient mit Schlafapnoe-Syndrom und ein Patient mit Z.n. offener Tuberkuloseinfektion. Mehrfachnennungen waren möglich.



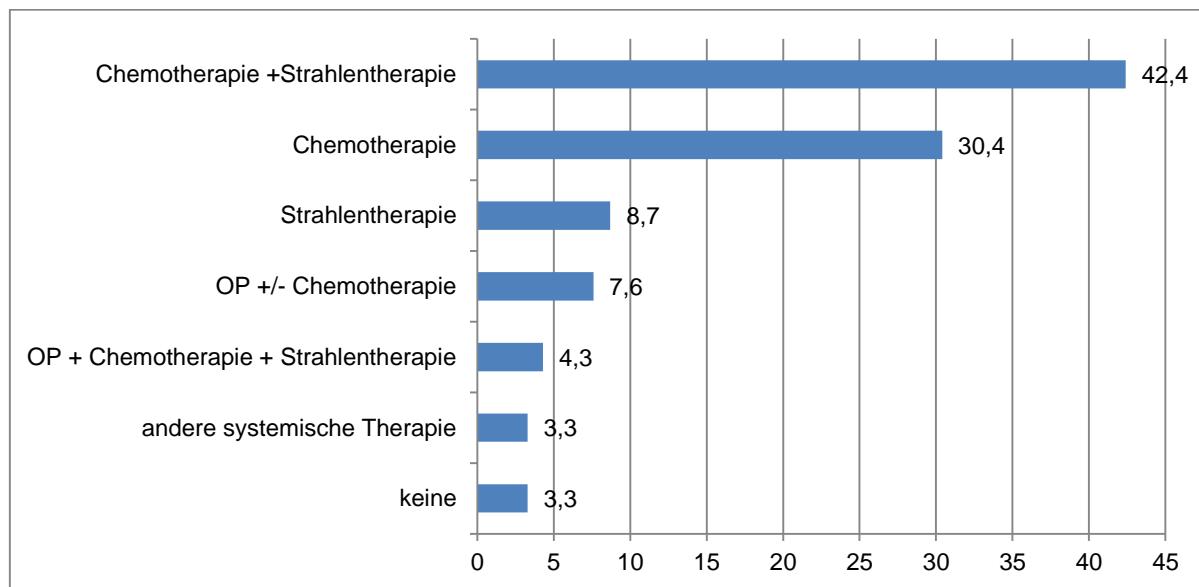
**Abbildung 3.3:** Lungenerkrankungen bei Erstdiagnose

#### 3.1.7. Weitere Anamnesedaten

Bei 15 von 21 (71,4%) Patienten fand sich eine positive Familienanamnese für Tumorerkrankungen. 4 von 16 (25,0%) Patienten zeigten eine positive Familienanamnese für Lungenerkrankungen. 12 von 58 (20,7%) Patienten litten unter Allergien. Bei 2 von 63 (3,2%) bestand ein Medikamentenabusus und bei 10 von 62 (16,1%) lag ein Alkoholabusus vor. Berufliche Risikofaktoren für ein Lungenkarzinom wiesen 15,4% (n=13) der Patienten auf. 16 von 82 Patienten berichteten neben der Diagnose eines Lungenkarzinoms, über eine weitere Tumorerkrankungen in der Vergangenheit. Zwei dieser Patienten berichteten über eine erfolgte Chemotherapie und 9 dieser Patienten über eine erfolgte Strahlentherapie.

#### 3.1.8. Therapie

Abbildung 3.4 zeigt die Häufigkeit der durchgeführten Therapieformen in Prozent.



**Abbildung 3.4:** Häufigkeitsverteilung der Therapiekonzepte

Zu Beginn der Therapie wurden bei 78 der 93 Patienten Therapieziele formuliert. Dabei wurden 12,8% als kurativ und 87,2% als palliativ eingestuft.

Bei 71 von 93 Patienten (76,3%) erfolgte im Rahmen der Ermittlung der Best Response ein erneutes Staging. Bei der Beurteilung konnten folgende Aussagen getroffen werden: komplett Remission, partielle Remission, Stable Disease, Progressive Disease oder Mixed Response.

Unter den 71 Nachuntersuchten befanden sich 3 Patienten in kompletter Remission, 19 Patienten in partieller Remission, 20 Patienten im Zustand „Stable Disease“, 26 Patienten im Zustand „Progressive Disease“ und 3 Patienten im Zustand „Mixed Response“.

Bei 22 Patienten erfolgte keine Einteilung nach Best Response. Gründe hierfür waren eine externe Betreuung (n=13), Zustand nach Operation des Primärtumors (n=5) und Tod der Patienten vor erneutem Staging (n=4).

### **3.2. Lungenfunktion**

Die erste Lungenfunktionsmessung erfolgte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED). Die 1. Folgeuntersuchung fand im medianen Mittel nach 2,0 Monaten statt. Die 2. Folgeuntersuchung fand im medianen Mittel nach weiteren 2,0 Monaten statt.

Innerhalb des beobachteten Zeitraumes (2012-2014) erfolgten insgesamt 176 Lungenfunktionsprüfungen. Dies entspricht einem arithmetischen Mittelwert von 1,9 Lungenfunktionsprüfungen pro Patient. Die Anzahl der durchgeföhrten Lungenfunktionenprüfungen differierte zum Teil.

Bei 15 von 93 (16,1%) Patienten wurde im Rahmen der Erstdiagnose keine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt.

### **3.3. Lungenfunktion des Gesamtkollektives**

#### **3.3.1. Lungenfunktion des Gesamtkollektives bei Erstdiagnose**

Die Ausgangswerte der Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für das Gesamtkollektiv sind in Tabelle 3.1 abgebildet. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte, als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die Anzahl der Messwerte (Werte gerundet).

Für das Gesamtkollektiv betrug die FEV<sub>1</sub>% Soll bei Erstdiagnose 69,4%, die Diffusionskapazität (TLCO SB % Soll) 64,0%, die korrigierte Diffusionskapazität (TLCOc SB % Soll) 55,3 und der Tiffeneau-Index (FEV<sub>1</sub>/VC max) 71,2. Die Vitalkapazität (VC max % Soll) betrug 83,5% Soll. Die Totale Lungenkapazität (TLC % Soll) 92,3% Soll und die Resistance (Rtot % Soll) 81,5% Soll. Das Hämoglobin (Hb) betrug für das Gesamtkollektiv bei Erstdiagnose 13,8 g/dl. Der pCO<sub>2</sub>% Soll lag bei 92% und der pO<sub>2</sub>% Soll bei 91,6%.

**Tabelle 3.1:** Lungenfunktionswerte des Gesamtkollektives bei Erstdiagnose

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Erstdiagnose	n
VC max (Liter)	2,9	77
VC max (% Soll)	83,5	77
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,0	77
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	69,4	77
FEV <sub>1</sub> /VC max	71,2	77
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	78
R tot (% Soll)	81,5	78
TLC (Liter)	5,4	77
TLC (% Soll)	92,3	77
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,4	63
TLCO SB (% Soll)	64,0	63
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,2	34
TLCOc SB (% Soll)	55,3	34
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,0	77
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,3	77
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,2	77
pO <sub>2</sub> (% Soll)	91,6	77
Hb (g/dl)	13,8	77

Die erste Säule (Lungenfunktionswerte) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Erstdiagnose) liefert die medianen Mittelwerte. Die dritte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten deren Messdaten vorlagen.

Eine Übersichtstabelle der Lungenfunktionswerte der unterschiedlichen Therapieformen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose findet sich in Tabelle A1 im Anhang. Ergänzend zum medianen Mittelwert im Ergebnisteil sind in der Tabelle A1 zusätzlich die arithmetischen Mittelwerte mit Standardabweichung aufgeführt.

### 3.3.2. Lungenfunktion des Gesamtkollektives im Verlauf

Verlaufswerte für das Gesamtkollektiv lagen für das 1. Follow up und das 2. Follow up vor.

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem 1. Follow up sind in Tabelle 3.2 aufgeführt. Dargestellt sind die absoluten Mittelwerte, sowie der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die jeweilige Anzahl der Messwerte bzw. Wertepaare. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede im Verlauf der beiden Messzeitpunkte wird durch den p-Wert dargestellt (Werte gerundet).

Die Veränderung der Lungenfunktionsparameter zeigte zwischen Erstdiagnose und 1. Follow up einen signifikanten Unterschied bei  $p^*=0,0166$  (nach Bonferroni-Korrektur) für den Hb-Wert ( $p=0,000$ ).

**Tabelle 3.2:** Lungenfunktionswerte Gesamtkollektiv: Erstdiagnose und 1. Follow up

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Erstdiagnose	n	1. Follow up	n	p	n
VC max (Liter)	2,9	77	3,2	46	0,352	46
VC max (% Soll)	83,5	77	85,4	46	0,129	46
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,0	77	2,2	46	0,121	46
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	69,4	77	74,9	46	0,053	46
FEV <sub>1</sub> /VC max	71,2	77	70,7	46	<b>0,032</b>	46
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	78	0,2	46	0,607	46
R tot (% Soll)	81,5	78	75,4	46	0,662	46
TLC (Liter)	5,4	77	5,6	46	0,502	46
TLC (% Soll)	92,3	77	88,4	46	0,585	46
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,4	63	4,5	33	<b>0,024</b>	28
TLCO SB (% Soll)	64,0	63	50,7	33	<b>0,029</b>	28
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,2	34	4,9	24	0,084	14
TLCOc SB (% Soll)	55,3	34	54,3	24	0,158	14
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,0	77	35,1	46	0,933	45
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,3	77	92,1	46	0,793	45
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,2	77	71,2	46	0,674	45
pO <sub>2</sub> (% Soll)	91,6	77	90,5	46	0,926	45
Hb (g/dl)	13,8	77	11,3	46	<b>0,000*</b>	43

Die erste Säule (Werte der Lungenfunktionsprüfung) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Erstdiagnose) liefert die medianen Mittelwerte. Die dritte Säule (n) zeigt die Anzahl der Patienten deren Messdaten bei ED vorlagen. Die vierte Säule (1. Follow up) liefert die medianen Mittelwerte. Die fünfte Säule (n) zeigt die Anzahl der Patienten deren Messdaten zum 1. Follow up vorlagen. Die sechste Säule (p) zeigt den zugehörigen p-Wert der Veränderung zwischen ED und 1. Follow up und die letzte Säule (n) bezieht sich auf die zugehörige Anzahl an Messpaaren. \* signifikante Werte nach Bonferroni

### 3. Ergebnisse

---

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt des 1. und 2. Follow up sind in Tabelle 3.3 aufgeführt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median sowie die jeweilige Anzahl der Messwerte bzw. Wertepaare. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede im Verlauf der beiden Messzeitpunkte wird durch den p-Wert dargestellt (Werte gerundet).

Die Veränderung der Lungenfunktionsparameter zeigte im Verlauf zwischen 1. und 2. Follow up signifikante Unterschiede bei  $p^*=0,0166$  (nach Bonferroni-Korrektur) für TLCO SB ( $p=0,011$ ), für TLCO SB % Soll ( $p=0,009$ ) und für Hb ( $p=0,015$ ).

**Tabelle 3.3** Lungenfunktionswerte Gesamtkollektiv: 1. Follow up und 2. Follow up

Werte der Lungenfunktionsprüfung	1. Follow up	n	2. Follow up	n	p	n
VC max (Liter)	3,2	46	3,1	27	0,755	27
VC max (% Soll)	85,4	46	88,0	27	0,677	27
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,2	46	2,1	27	0,203	27
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	74,9	46	65,8	27	0,175	27
FEV <sub>1</sub> VC max	70,7	46	72,0	27	0,532	27
R tot (kPa*s/Liter)	0,2	46	0,2	27	0,156	27
R tot (% Soll)	75,4	46	73,4	27	0,170	27
TLC (Liter)	5,6	46	5,7	27	0,493	27
TLC (% Soll)	88,4	46	94,0	27	0,548	27
TLCO SB (mmol/min/kPa)	4,5	33	4,5	16	<b>0,011*</b>	14
TLCO SB (% Soll)	50,7	33	53,1	16	<b>0,009*</b>	14
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	4,9	24	4,7	10	<b>0,018</b>	8
TLCOc SB (% Soll)	54,3	24	57,3	10	<b>0,018</b>	8
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,1	46	34,6	27	0,380	27
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,1	46	91,3	27	0,319	27
pO <sub>2</sub> (mmHg)	71,2	46	72,6	27	0,493	27
pO <sub>2</sub> (% Soll)	90,5	46	92,6	27	1,000	27
Hb (g/dl)	11,3	46	10,6	26	<b>0,015*</b>	26

Die erste Säule (Werte der Lungenfunktionsprüfung) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (1. Follow up) liefert die medianen Mittelwerte. Die dritte Säule (n) zeigt die Anzahl der Patienten deren Messdaten zum 1. Follow up vorlagen. Die vierte Säule (2. Follow up) liefert die medianen Mittelwerte. Die fünfte Säule (n) zeigt die Anzahl der Patienten deren Messdaten zum 2. Follow up vorlagen. Die sechste Säule (p) zeigt den zugehörigen p-Wert der Veränderung zwischen 1. und 2. Follow up und die letzte Säule (n) bezieht sich auf die zugehörige Anzahl an Messpaaren. \* signifikante Werte nach Bonferroni

### 3. Ergebnisse

---

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem 2. Follow up sind in Tabelle 3.4 aufgeführt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die jeweilige Anzahl der Messwerte bzw. Wertepaare. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede im Verlauf der beiden Messzeitpunkte wird durch den p-Wert dargestellt (Werte gerundet).

Die Veränderung der Lungenfunktionsparameter zeigte im Verlauf zwischen Erstdiagnose und 2. Follow up einen signifikanten Unterschied bei  $p^*=0,0166$  (nach Bonferroni Korrektur) für den Hb-Wert ( $p=0,000$ ).

**Tabelle 3.4:** Lungenfunktionswerte Gesamtkollektiv: Erstdiagnose und 2. Follow up

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Erstdiagnose	n	2. Follow up	n	p	n
VC max (Liter)	2,9	77	3,1	27	0,810	27
VC max (% Soll)	83,5	77	88,0	27	0,428	27
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,0	77	2,1	27	0,810	27
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	69,4	77	65,8	27	0,710	27
FEV <sub>1</sub> /VC max	71,2	77	72,0	27	0,848	27
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	78	0,2	27	0,962	27
R tot (% Soll)	81,5	78	73,4	27	1,000	27
TLC (Liter)	5,4	77	5,7	27	0,556	27
TLC (% Soll)	92,3	77	94,0	27	0,407	27
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,4	63	4,5	16	<b>0,041</b>	15
TLCO SB (% Soll)	64,0	63	53,1	16	<b>0,036</b>	15
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,2	34	4,7	10	<b>0,050</b>	8
TLCOc SB (% Soll)	55,3	34	57,3	10	0,123	8
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,0	77	34,6	27	0,288	27
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,3	77	91,3	27	0,288	27
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,2	77	72,6	27	0,597	27
pO <sub>2</sub> (% Soll)	91,6	77	92,6	27	0,970	27
Hb (g/dl)	13,8	77	10,6	26	<b>0,000*</b>	25

Die erste Säule (Werte der Lungenfunktionsprüfung) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Erstdiagnose) liefert die medianen Mittelwerte. Die dritte Säule (n) zeigt die Anzahl der Patienten deren Messdaten bei ED vorlagen. Die vierte Säule (2. Follow up) liefert die medianen Mittelwerte. Die fünfte Säule (n) zeigt die Anzahl der Patienten deren Messdaten zum 2. Follow up vorlagen. Die sechste Säule (p) zeigt den zugehörigen p-Wert der Veränderung zwischen ED und 2. Follow up und die letzte Säule (n) bezieht sich auf die zugehörige Anzahl an Messpaaren. \* signifikante Werte nach Bonferroni

### 3.4. Lungenfunktion der Chemotherapie Gruppe

#### 3.4.1. Lungenfunktion der Chemotherapie Gruppe bei Erstdiagnose

In Tabelle 3.5 sind die Werte der Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für die mit Chemotherapie behandelten Patienten dargestellt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die Anzahl der Messwerte (Werte gerundet).

Für die Gruppe Chemotherapie betrug die FEV<sub>1</sub> % Soll bei Erstdiagnose 66,0%, die Diffusionskapazität (TLCO SB % Soll) 64,0%, die korrigierte Diffusionskapazität (TLCOc SB % Soll) 49,7% und der Tiffeneau-Index (FEV<sub>1</sub>/VC max) 79,4. Die Vitalkapazität (VC max % Soll) betrug 81,5% Soll, die Totale Lungenkapazität (TLC % Soll) 83,7% Soll und die Resistance (Rtot % Soll) 85,9% Soll. Das Hämoglobin (Hb) betrug bei Erstdiagnose 13,3 g/dl. Der pCO<sub>2</sub> % Soll lag bei 92,3% und der pO<sub>2</sub>% Soll 90,4%.

**Tabelle 3.5:** Lungenfunktionswerte Chemotherapie Gruppe bei Erstdiagnose

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Erstdiagnose	n
VC max (Liter)	2,7	24
VC max (% Soll)	81,5	24
FEV <sub>1</sub> (Liter)	1,8	24
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	66,0	24
FEV <sub>1</sub> /VC max	73,4	24
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	24
R tot (% Soll)	85,9	24
TLC (Liter)	5,0	24
TLC (% Soll)	83,7	24
TLCO SB (mmol/min/kPa)	4,5	19
TLCO SB (% Soll)	57,4	19
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	4,6	14
TLCOc SB (% Soll)	49,7	14
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,0	23
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,3	23
pO <sub>2</sub> (mmHg)	73,0	23
pO <sub>2</sub> (% Soll)	90,4	23
Hb (g/dl)	13,3	24

Die erste Säule (Werte der Lungenfunktionsprüfung) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Erstdiagnose) liefert die medianen Mittelwerte der Patienten die mit Chemotherapie behandelt wurden bei Erstdiagnose. Die dritte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten deren Messdaten bei Erstdiagnose vorlagen.

### 3.4.2. Lungenfunktion der Chemotherapie Gruppe im Verlauf

Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte der Vergleich nur zwischen ED und 1. Follow up.

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem 1. Follow up sind in Tabelle 3.6 aufgeführt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die jeweilige Anzahl der Messwerte bzw. Wertepaare. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede im Verlauf der beiden Messzeitpunkte wird durch den p-Wert dargestellt (Werte gerundet).

Die Veränderung der Lungenfunktionsparameter zeigte im Verlauf zwischen ED und 1. Follow up signifikante Unterschiede bei  $p=0,05$  für  $FEV_1/VC$  max ( $p=0,039$ ), sowie für den Hb-Wert ( $p=0,002$ ).

**Tabelle 3.6:** Lungenfunktionswerte Chemotherapie Gruppe: Erstdiagnose und 1. Follow up

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Erstdiagnose	n	1. Follow up	n	p	n
VC max (Liter)	2,7	24	2,6	13	0,638	13
VC max (% Soll)	81,5	24	85,8	13	0,807	13
FEV <sub>1</sub> (Liter)	1,8	24	1,8	13	0,753	13
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	66,0	24	67,7	13	0,701	13
FEV <sub>1</sub> /VC max	73,4	24	72,0	13	<b>0,039*</b>	13
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	24	0,3	13	0,432	13
R tot (% Soll)	85,9	24	89,3	13	0,382	13
TLC (Liter)	5,0	24	4,9	13	0,311	13
TLC (% Soll)	83,7	24	80,2	13	0,328	13
TLCO SB (mmol/min/kPa)	4,5	19	3,5	8	0,069	8
TLCO SB (% Soll)	57,4	19	35,6	8	0,093	8
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	4,6	14	3,6	8	0,063	7
TLCOc SB (% Soll)	49,7	14	37,5	8	0,091	7
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,0	23	33,7	13	0,61	12
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,3	23	89,0	13	0,308	12
pO <sub>2</sub> (mmHg)	73,0	23	68,7	13	0,182	12
pO <sub>2</sub> (% Soll)	90,4	23	85,7	13	0,071	12
Hb (g/dl)	13,3	24	10,6	13	<b>0,002*</b>	13

Die erste Säule (Werte der Lungenfunktionsprüfung) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Erstdiagnose) liefert die medianen Mittelwerte zum Zeitpunkt der ED. Die dritte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten deren Messdaten bei ED vorlagen. Die vierte Säule (1. Follow up) liefert die medianen Mittelwerte zum Zeitpunkt des 1. Follow up. Die fünfte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten deren Messdaten zum 1. Follow up vorlagen. Die sechste Säule (p) zeigt den zugehörigen p-Wert der Veränderung zwischen ED und 1. Follow up und die letzte Säule (n) bezieht sich auf die dazugehörige Anzahl an Messpaaren. \* signifikante Werte

### 3.4.3. Verlauf nach Chemotherapiezyklen

Von den 13 mit Chemotherapie behandelten Patienten, zeigten 6 hinsichtlich der VC max % Soll eine Zunahme, 7 eine Abnahme. Die FEV<sub>1</sub> % Soll nahm bei 5 Patienten zu und bei 8 Patienten ab. Der TLCO SB % Soll erhöhte sich bei einem und verminderte sich bei 7 Patienten. 2 Patienten zeigten eine Steigerung des pO<sub>2</sub> % Soll, 10 Patienten eine Abnahme. Das 1. Follow up fand nach 4 Zyklen (SA=3,2) Chemotherapie statt (Median).

Die Veränderungen der Lungenfunktion sind in Tabelle 3.7 dargestellt.

**Tabelle 3.7:** Veränderungen der Lungenfunktion: ED und 1. Follow up unter Chemotherapie

Nr.	VC MAX % Soll	FEV <sub>1</sub> % Soll	TLCO SB % Soll	pO <sub>2</sub> % Soll	Chemo- Therapeutikum
	Veränderung (%)	Veränderung (%)	Veränderung (%)	Veränderung (%)	
> 3 Zyklen Chemotherapie	63	2,3	14,3	32,2	Cisplatin, Pemetrexed
	59	0,9	1,1	-11,4	Cisplatin, Pemetrexed
	23	3,1	5,6	-7,5	Cisplatin, Pemetrexed
	41	9,4	17,1	-3,2	Vinorelbine
	4	17,6	34,6	-14,7	Cisplatin, Etoposid
	53	-20,8	-11,5	-3,7	Cisplatin, Pemetrexed, Bevazizumab
	36	-0,4	0,6	-3,7	Cisplatin, Pemetrexed
≤ 3 Zyklen Chemotherapie	83	16	11,3	4,2	Cisplatin, Pemetrexed
	5	8	5,8	-10,6	Cisplatin, Pemetrexed
	80	-22,6	-20,2	-24,5	unbekannt
	104	-30,1	-30,1	-19,9	Cisplatin, Pemetrexed
	98	-17,1	-8,3	-6,0	Cisplatin, Pemetrexed, Bevazizumab
	61	-1,1	-3,9	-28,0	Cisplatin, Pemetrexed

Die erste Säule zeigt die Zuordnung zur Gruppe mit bis zu 3 oder mehr als 3 Zyklen erhaltener Chemotherapie bis zum Zeitpunkt des 1. Follow up. Die zweite Säule (Nr.) gibt die Patientennummer an. Die dritte Säule (VC MAX % Soll) zeigt die Veränderungen der VC max % Soll. Die vierte Säule (FEV<sub>1</sub> % Soll) zeigt die Veränderungen der FEV<sub>1</sub> % Soll. Die fünfte Säule (TLCO SB % Soll) zeigt die Veränderungen der TLCO SB % Soll. Die sechste Säule (pO<sub>2</sub> % Soll) zeigt die Veränderungen der pO<sub>2</sub> % Soll. Die letzte Säule (Chemotherapeutikum) zeigt welche Chemotherapie verabreicht wurde.

Die Korrelation zwischen Anzahl verabreichter Chemotherapiezyklen und Werten der Lungenfunktion zum Zeitpunkt des 1. Follow up, zeigte folgenden statistisch signifikanten Zusammenhang: Hb und Chemotherapiezyklen: r= -0,654; n=13; p=0,015

### 3.5. Lungenfunktion der Radiochemotherapie Gruppe

#### 3.5.1. Lungenfunktion der Radiochemotherapie Gruppe bei Erstdiagnose

In Tabelle 3.8 sind die Werte der Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für die mit Radiochemotherapie behandelten Patienten dargestellt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die Anzahl der Messwerte (Werte gerundet).

Für die Gruppe Radiochemotherapie betrug die FEV<sub>1</sub> % Soll bei Erstdiagnose 68,3%, die Diffusionskapazität (TLCO SB % Soll) 62,5% und der Tiffeneau-Index (FEV<sub>1</sub>/VC max) 70,3. Die Vitalkapazität (VC max % Soll) betrug 81,0% Soll, die Totale Lungenkapazität (TLC % Soll) 91,0% Soll und die Resistance (Rtot % Soll) 86,7% Soll. Das Hämoglobin (Hb) betrug bei Erstdiagnose 14,2 g/dl. Der pCO<sub>2</sub> % Soll lag bei 94,6 % und der pO<sub>2</sub> % Soll 92,6 %.

**Tabelle 3.8:** Lungenfunktionswerte der Radiochemotherapie Gruppe bei Erstdiagnose

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Erstdiagnose	n
VC max (Liter)	3,1	34
VC max (% Soll)	81,0	34
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,1	34
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	68,3	34
FEV <sub>1</sub> /VC max	70,3	34
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	35
R tot (% Soll)	86,7	35
TLC (Liter)	5,8	34
TLC (% Soll)	91,0	34
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,4	28
TLCO SB (% Soll)	62,5	28
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,7	16
TLCOc SB (% Soll)	57,9	16
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,9	35
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	94,6	35
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,2	35
pO <sub>2</sub> (% Soll)	92,6	35
Hb (g/dl)	14,2	35

Die erste Säule (Werte der Lungenfunktionsprüfung) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Erstdiagnose) liefert die medianen Mittelwerte der Patienten, die mit Radiochemotherapie behandelt wurden. Die dritte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten deren Messdaten bei Erstdiagnose vorlagen.

### 3.5.2. Lungenfunktion der Radiochemotherapie Gruppe im Verlauf

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem 1. Follow up sind in Tabelle 3.9 aufgeführt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die jeweilige Anzahl der Messwerte bzw. Wertepaare. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede im Verlauf der beiden Messzeitpunkte wird durch den p-Wert dargestellt (Werte gerundet).

Die Veränderung der Lungenfunktionsparameter zeigte im Verlauf zwischen ED und 1. Follow up signifikante Unterschiede bei  $p^*=0,0166$  (nach Bonferroni Korrektur) für VC max ( $p=0,007$ ), für VC max % Soll ( $p=0,006$ ), für FEV<sub>1</sub> ( $p=0,011$ ) und den Hb-Wert ( $p=0,001$ ).

**Tabelle 3.9:** Lungenfunktionswerte der Radiochemotherapie Gruppe: ED und 1. Follow up

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Erstdiagnose	n	1. Follow up	n	p	n
VC max (Liter)	3,1	34	3,4	25	<b>0,007*</b>	25
VC max (% Soll)	81,0	34	85,0	25	<b>0,006*</b>	25
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,1	34	2,4	25	<b>0,011*</b>	25
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	68,3	34	79,9	25	<b>0,030</b>	25
FEV <sub>1</sub> /VC max	70,3	34	70,5	25	0,304	25
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	35	0,2	25	0,142	25
R tot (% Soll)	86,7	35	67,9	25	0,178	25
TLC (Liter)	5,8	34	6,1	25	0,339	25
TLC (% Soll)	91,0	34	95,0	25	0,313	25
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,4	28	4,6	19	0,776	15
TLCO SB (% Soll)	62,5	28	52,0	19	0,712	15
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,7	16	5,2	12	0,753	6
TLCOc SB (% Soll)	57,9	16	57,3	12	0,917	6
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,9	35	35,6	25	0,948	25
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	94,6	35	92,7	25	0,808	25
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,2	35	71,8	25	0,278	25
pO <sub>2</sub> (% Soll)	92,6	35	92,7	25	0,549	25
Hb (g/dl)	14,2	35	11,2	24	<b>0,001*</b>	24

Die erste Säule (Lungenfunktionswerte) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Erstdiagnose) liefert die medianen Mittelwerte zum Zeitpunkt der ED. Die dritte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, deren Messdaten bei ED vorlagen. Die vierte Säule (1. Follow up) liefert die medianen Mittelwerte zum Zeitpunkt des 1. Follow up. Die fünfte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, deren Messdaten zum 1. Follow up vorlagen. Die sechste Säule (p) zeigt den zugehörigen p-Wert der Veränderung zwischen ED und 1. Follow up und die letzte Säule (n) bezieht sich auf die zugehörige Anzahl an Messpaaren.

\* signifikante Werte nach Bonferroni

### 3. Ergebnisse

---

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt des 1. und 2. Follow up sind in Tabelle 3.10 aufgeführt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die jeweilige Anzahl der Messwerte bzw. Wertepaare. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede im Verlauf der beiden Messzeitpunkte wird durch den p-Wert dargestellt (Werte gerundet).

Die Veränderung der Lungenfunktionsparameter zeigte im Verlauf zwischen 1. und 2. Follow up keine signifikanten Unterschiede bei  $p^*=0,0166$  (nach Bonferroni Korrektur).

**Tabelle 3.10:** Lungenfunktionswerte der Radiochemotherapie Gruppe: 1. und 2. Follow up

Werte der Lungenfunktionsprüfung	1. Follow up	n	2. Follow up	n	p	n
VC max (Liter)	3,4	25	3,3	18	0,679	18
VC max (% Soll)	85,0	25	88,8	18	0,605	18
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,4	25	2,4	18	0,316	18
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	79,9	25	82,1	18	0,338	18
FEV <sub>1</sub> /VC max	70,5	25	70,4	18	0,983	18
R tot (kPa*s/Liter)	0,2	25	0,2	18	0,055	18
R tot (% Soll)	67,9	25	73,4	18	0,053	18
TLC (Liter)	6,1	25	6,2	18	0,396	18
TLC (% Soll)	95,0	25	99,1	18	0,486	18
TLCO SB (mmol/min/kPa)	4,6	19	4,6	11	0,059	10
TLCO SB (% Soll)	52,0	19	56,3	11	<b>0,047</b>	10
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,2	12	4,5	6	<b>0,042</b>	5
TLCOc SB (% Soll)	57,3	12	52,4	6	<b>0,043</b>	5
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,6	25	35,7	18	0,266	18
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,7	25	93,4	18	0,248	18
pO <sub>2</sub> (mmHg)	71,8	25	72,3	18	0,513	18
pO <sub>2</sub> (% Soll)	92,7	25	92,9	18	0,913	18
Hb (g/dl)	11,2	24	10,7	18	0,286	18

Die erste Säule (Lungenfunktionswerte) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (1. Follow up) liefert die medianen Mittelwerte zum Zeitpunkt des 1. Follow up. Die dritte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, bei denen Messdaten zum 1. Follow up vorlagen. Die vierte Säule (2. Follow up) liefert die medianen Mittelwerte zum Zeitpunkt des 2. Follow up. Die fünfte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, deren Messdaten zum 2. Follow up vorlagen. Die sechste Säule (p) zeigt den zugehörigen p-Wert der Veränderung zwischen 1. und 2. Follow up und die letzte Säule (n) bezieht sich auf die zugehörige Anzahl an Messpaaren. \* signifikante Werte nach Bonferroni

### 3. Ergebnisse

---

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem 2. Follow up sind in Tabelle 3.11 aufgeführt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die jeweilige Anzahl der Messwerte bzw. Wertepaare. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede im Verlauf der beiden Messzeitpunkte wird durch den p-Wert dargestellt (Werte gerundet).

Die Veränderung der Lungenfunktionsparameter zeigte im Verlauf zwischen Erstdiagnose und 2. Follow up signifikante Unterschiede bei  $p^*=0,0166$  (nach Bonferroni Korrektur) für den Hb-Wert ( $p=0,003$ ).

**Tabelle 3.11:** Lungenfunktionswerte der Radiochemotherapie Gruppe: ED und 2. Follow up

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Erstdiagnose	n	2. Follow up	n	p	n
VC max (Liter)	3,1	34	3,3	18	0,257	18
VC max (% Soll)	81,0	34	88,8	18	0,306	18
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,1	34	2,4	18	0,117	18
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	68,3	34	82,1	18	0,472	18
FEV <sub>1</sub> /VC max	70,3	34	70,4	18	0,913	18
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	35	0,2	18	0,879	18
R tot (% Soll)	86,7	35	73,4	18	0,913	18
TLC (Liter)	5,8	34	6,2	18	0,338	18
TLC (% Soll)	91,0	34	99,1	18	0,199	18
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,4	28	4,6	11	0,386	10
TLCO SB (% Soll)	62,5	28	56,3	11	0,445	10
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,7	16	4,5	6	0,465	4
TLCOc SB (% Soll)	57,9	16	52,4	6	0,713	4
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,9	35	35,7	18	0,420	18
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	94,6	35	93,4	18	0,446	18
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,2	35	72,3	18	0,207	18
pO <sub>2</sub> (% Soll)	92,6	35	92,9	18	0,523	18
Hb (g/dl)	14,2	35	10,7	18	<b>0,003*</b>	18

Die erste Säule (Lungenfunktionswerte) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Erstdiagnose) liefert die medianen Mittelwerte zum Zeitpunkt der ED. Die dritte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, deren Messdaten bei ED vorlagen. Die vierte Säule (2. Follow up) liefert die medianen Mittelwerte zum Zeitpunkt des 2. Follow up. Die fünfte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, deren Messdaten zum 2. Follow up vorlagen. Die sechste Säule (p) zeigt den zugehörigen p-Wert der Veränderung zwischen ED und 2. Follow up und die letzte Säule (n) bezieht sich auf die zugehörige Anzahl an Messpaaren.

\* signifikante Unterschiede nach Bonferroni

### 3.6. Vergleich der Gruppen Radiochemotherapie und Chemotherapie

#### 3.6.1. Vergleich Lungenfunktion bei Erstdiagnose

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für die Gruppen Chemotherapie und Radiochemotherapie sind in Tabelle 3.12 aufgeführt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die jeweilige Anzahl der Messwerte. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wird durch den p-Wert dargestellt (Werte gerundet).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 3.12:** Lungenfunktionswerte bei ED: Chemotherapie und Radiochemotherapie

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Radio-chemotherapie	n	Chemotherapie	n	p
VC max (Liter)	3,1	34	2,7	24	
VC max (% Soll)	81,0	34	81,5	24	0,788
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,1	34	1,8	24	
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	68,3	34	66,0	24	0,312
FEV <sub>1</sub> /VC max	70,3	34	73,4	24	0,918
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	35	0,3	24	
R tot (% Soll)	86,7	35	85,9	24	0,573
TLC (Liter)	5,8	34	5,0	24	
TLC (% Soll)	91,0	34	83,7	24	0,287
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,4	28	4,5	19	
TLCO SB (% Soll)	62,5	28	57,4	19	0,508
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,7	16	4,6	14	
TLCOc SB (% Soll)	57,9	16	49,7	14	0,257
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,9	35	35,0	23	
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	94,6	35	92,3	23	0,639
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,2	35	73,0	23	
pO <sub>2</sub> (% Soll)	92,6	35	90,4	23	0,830
Hb (g/dl)	14,2	35	13,3	24	0,182

Die erste Säule (Werte der Lungenfunktionsprüfung) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Radiochemotherapie) liefert die medianen Mittelwerte bei ED für die Gruppe Radiochemotherapie. Die dritte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten der Gruppe Radiochemotherapie, deren Messdaten vorlagen. Die vierte Säule (Chemotherapie) liefert die medianen Mittelwerte bei ED für die Gruppe Chemotherapie. Die fünfte Säule (n) bezieht sich auf die Anzahl der Patienten der Gruppe Chemotherapie, deren Messdaten vorlagen. Die letzte Säule (p) zeigt den zugehörigen p-Wert für Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. \* signifikante Unterschiede nach Bonferroni

### 3.6.2. Vergleich Lungenfunktion im Verlauf

Aufgrund der geringen Fallzahl der Chemotherapiegruppe erfolgte der Vergleich nur zwischen ED und 1. Follow up.

Die Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt des 1. Follow up für die Gruppen Chemotherapie und Radiochemotherapie sind in Tabelle 3.13 aufgeführt. Dargestellt sind sowohl die absoluten Mittelwerte als auch der Prozentwert vom Sollwert. Angegeben sind der Median, sowie die jeweilige Anzahl der Messwerte. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen werden durch den p-Wert dargestellt (Werte gerundet).

Statistisch signifikante Unterschiede bei  $p=0,05$  zeigten sich für R tot % Soll ( $p=0,048$ ) sowie für TLC % Soll ( $p=0,032$ ).

**Tabelle 3.13:** Lungenfunktionsfolgeuntersuchung: Chemotherapie und Radiochemotherapie

Werte der Lungenfunktionsprüfung	Radio-chemotherapie	n	Chemotherapie	n	p
VC max (Liter)	3,4	25	2,6	13	
VC max (% Soll)	85,0	25	85,8	13	0,627
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,4	25	1,8	13	
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	79,9	25	67,7	13	0,159
FEV <sub>1</sub> /VC max	70,5	25	72,0	13	0,785
R tot (kPa*s/Liter)	0,2	25	0,3	13	
R tot (% Soll)	67,9	25	89,3	13	<b>0,048*</b>
TLC (Liter)	6,1	25	4,9	13	
TLC (% Soll)	95,0	25	80,2	13	<b>0,032*</b>
TLCO SB (mmol/min/kPa)	4,6	19	3,5	8	
TLCO SB (% Soll)	52,0	19	35,6	8	0,198
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,2	12	3,6	8	
TLCOc SB (% Soll)	57,3	12	37,5	8	0,208
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,6	25	33,7	13	
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,7	25	89,0	13	0,564
pO <sub>2</sub> (mmHg)	71,8	25	68,7	13	
pO <sub>2</sub> (% Soll)	92,7	25	85,7	13	0,394
Hb (g/dl)	11,2	24	10,6	13	0,422

Die erste Säule (Werte der Lungenfunktionsprüfung) stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (Radiochemotherapie) liefert die medianen Mittelwerte zum 1. Follow up der Gruppe Radiochemotherapie. Die dritte Säule (n) zeigt die Anzahl der Patienten der Gruppe Radiochemotherapie, deren Messdaten vorlagen. Die vierte Säule (Chemotherapie) liefert die medianen Mittelwerte zum 1. Follow up der Gruppe Chemotherapie. Die fünfte Säule (n) zeigt die Anzahl der Patienten der Gruppe Chemotherapie, deren Messdaten vorlagen. Die letzte Säule (p) zeigt den zugehörigen p-Wert für Unterschiede zwischen den zwei Therapiegruppen. \* signifikante Unterschiede nach Bonferroni

### **3.7. Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion**

#### **3.7.1. Raucherstatus und Lungenfunktion**

Es wurde untersucht, ob ein Unterschied der Lungenfunktionsparameter bei Erstdiagnose zwischen Nie-Rauchern (n=6) und Rauchern inklusive ehemaliger Raucher (n=59) besteht. Statistisch signifikante Unterschiede dieser beider Gruppen waren für VC max % Soll ( $p=0,030$ ), FEV<sub>1</sub> % Soll ( $p=0,024$ ) und TLCO SB % Soll ( $p=0,001$ ) vorhanden. Nie-Raucher zeigten für VC max % Soll, FEV<sub>1</sub> % Soll und TLCO SB % Soll signifikant höhere Werte. Die medianen Mittelwerte, die Standardabweichung und die p-Werte aller untersuchten Lungenfunktionsparameter sind der Tabelle A.2 im Anhang zu entnehmen.

Mit Hilfe der Spearman Korrelation wurde die Abhängigkeit der Lungenfunktion von der Zahl der gerauchten pack years untersucht.

Es zeigte sich ein negativer, signifikanter Zusammenhang ( $p=0,019$ ;  $r=-0,299$ ;  $n=61$ ) für VC max % Soll und die Anzahl der gerauchten pack years. Für die Korrelation von FEV<sub>1</sub> % Soll und die Zahl der gerauchten pack years ergab sich ein signifikanter, negativer Zusammenhang ( $p=0,008$ ;  $r=-0,336$ ;  $n=61$ ). Ebenso zeigte sich zwischen der Zahl der gerauchten pack years und dem Tiffeneau-Index (FEV<sub>1</sub>/VC max) ein signifikanter, negativer Zusammenhang ( $p=0,036$ ;  $r=-0,269$ ;  $n=61$ ). Darüber hinaus ergab sich ein negativer, signifikanter Zusammenhang zwischen dem TLCO SB % Soll und der Anzahl der gerauchten pack years ( $p=0,000$ ;  $r=-0,529$ ;  $n=50$ ), sowie für den TLCOc SB % Soll und die Anzahl der gerauchten pack years ( $p=0,001$ ;  $r=-0,582$ ;  $n=29$ ). Für die Korrelationen der Zahl der gerauchten pack years und des Hb-Wertes, der R<sub>tot</sub> % Soll, der TLC % Soll, des pCO<sub>2</sub> % Soll sowie des pO<sub>2</sub> % Soll zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

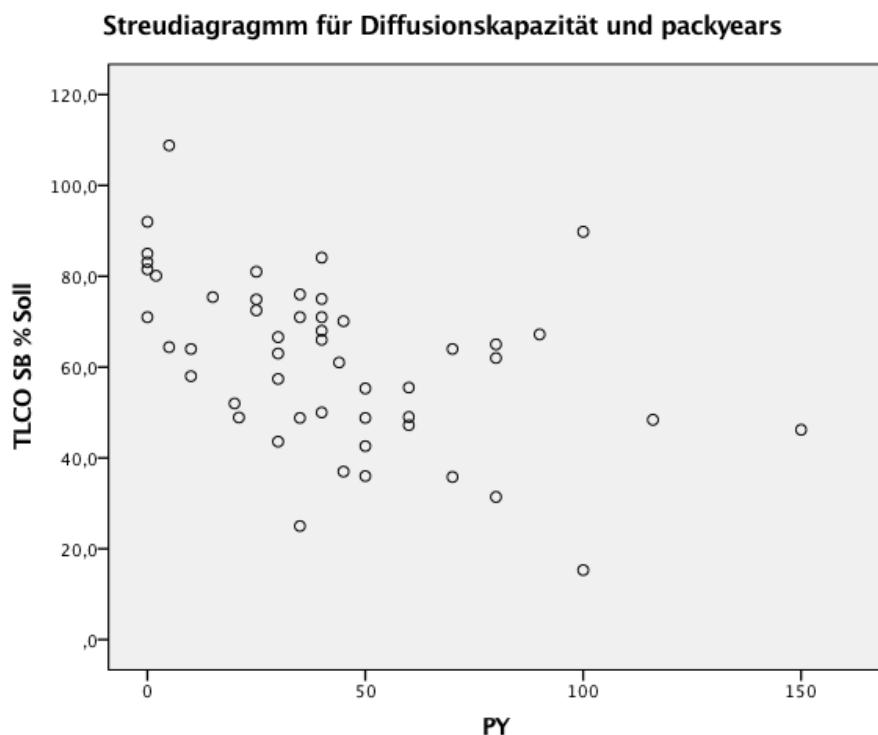
In der Tabelle 3.14 sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten für alle untersuchten Lungenfunktionsparameter in Abhängigkeit der gerauchten pack years dargestellt.

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 3.14:** Korrelation: Lungenfunktionsparameter und Zahl der gerauchten pack years

	Pack years		
	r	p	n
<b>Hb</b>	0,014	0,918	60
<b>VC max (% Soll)</b>	<b>-0,299</b>	<b>0,019</b>	61
<b>FEV<sub>1</sub> (% Soll)</b>	<b>-0,336</b>	<b>0,008</b>	61
<b>FEV<sub>1</sub>/VC max (%)</b>	<b>-2,690</b>	<b>0,036</b>	61
<b>R tot (% Soll)</b>	0,180	0,165	61
<b>TLC (%) Soll)</b>	0,035	0,790	61
<b>TLCO SB (% Soll)</b>	<b>-0,529</b>	<b>0,000</b>	50
<b>TLCOc SB (% Soll)</b>	<b>-0,582</b>	<b>0,001</b>	29
<b>pCO<sub>2</sub> (% Soll)</b>	0,061	0,643	60
<b>pO<sub>2</sub> (% Soll)</b>	-0,170	0,195	60

Tabelle 3.14 Die erste Säule stellt die Parameter der Lungenfunktionsmessung mit entsprechender Einheit dar. Die zweite Säule (r) liefert den jeweiligen Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Die dritte Säule (p) zeigt den p-Wert. Säule vier bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, von denen Messdaten vorlagen.



**Abbildung 3.5:** Streudiagramm: Diffusionskapazität und pack years

### **3.7.2. NSCLC vs. SCLC – Lungenfunktion im Vergleich**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigten sich für Patienten mit NSCLC (n=68) und Patienten mit einem SCLC (n=10) signifikante Unterschiede in der Lungenfunktion. Signifikant höhere Werte zeigten Patienten mit einem NSCLC im Vergleich zu Patienten mit einem SCLC, für die VC max % Soll ( $p=0,040$ ) und für R tot % Soll ( $p=0,002$ ).

Die medianen Mittelwerte, Fallzahlen, sowie p-Werten für alle Lungenfunktionsparameter können im Anhang der Tabelle A.3 entnommen werden.

### **3.7.3. Korrelationen – Lungenfunktionswerte bei Erstdiagnose im Spearman-Test**

Es ließen sich keine deskriptiven Zusammenhänge zwischen Performancestatus (ECOG), LCSS, MNA, Charlson Comorbidity Score und den Lungenfunktionswerten nachweisen.

Zwischen dem Alter bei Erstdiagnose ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mit den Parametern der Lungenfunktionsprüfung nachweisen.

Hinsichtlich der Größe des Primärtumors, zeigten sich folgende signifikanten Zusammenhänge.

#### **1.1.1.1 Hb und Größe des Primärtumor im cm:**

$r = -0,303$ ;  $n=69$ ;  $p=0,011$

#### **1.1.1.2 VC max % Soll und Größe des Primärtumor im cm:**

$r = -0,245$ ;  $n=69$ ;  $p=0,043$

#### **1.1.1.3 FEV1 % Soll - Größe des Primärtumor im cm:**

$r = -0,271$ ;  $n=69$ ;  $p=0,024$

Für den Body-Mass-Index ergaben sich die folgenden Zusammenhänge.

#### **1.1.1.4 Hb und BMI:**

$r = 0,266$ ;  $n=76$ ;  $p=0,020$

#### **1.1.1.5 Tiffeneau-Index und BMI:**

$r = 0,257$ ;  $n=76$ ;  $p=0,025$

#### 4. Diskussion

Während es für das potentiell operable Lungenkarzinom klare Empfehlungen bezüglich der Therapiefähigkeit bei Einschränkungen der Lungenfunktion gibt, fehlen diese im Wesentlichen für andere Therapieformen. Die Einschätzung der Lungenfunktion vor Therapiebeginn ist auch für konservativ behandelte Patienten sehr sinnvoll und wichtig, um einer potentiellen Verschlechterung von Lebensqualität vorzubeugen. Außerdem ist bei Therapieansprechen auch eine Verbesserung der Lungenfunktionswerte möglich.

Ziel dieser Arbeit war es, die durchgeführten Lungenfunktionsuntersuchungen der 93 eingeschlossenen Patienten am Klinikum der Universität München zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf auf diese Ansätze hin zu untersuchen.

Zu einer Abnahme der Lungenfunktion kann es im Therapieverlauf durch verschiedenste Ursachen kommen. Gerade bei systemisch behandelten Patienten kommt es häufig zu Neutropenie. Diese Patienten sind anfälliger für Infektionen wie Pneumonien. Etwa 40-70% der Lungenkarzinompatienten weltweit sind zudem von einer COPD betroffen<sup>101</sup>. Bei Exazerbation einer vorbestehenden COPD kann sich die Lungenfunktion eines Patienten weiter verschlechtern. Darüber hinaus kann es im Rahmen eines Tumorprogresses oder bei geringem Therapieansprechen zu Lungenembolien kommen. Etwa 3% der Lungenkarzinompatienten entwickeln im ersten Jahr nach Diagnosestellung eine Lungenembolie<sup>17</sup>. Bei fehlendem Therapieansprechen können die Atemwege durch den wachsenden Tumor weiter verlegt werden oder eine Lymphangiosis carcinomatosa kann auftreten, was die Lungenfunktion verschlechtern kann. Sowohl maligne Pleuraergüsse, als auch benigne Pleuraergüsse, z.B. im Rahmen von Flüssigkeitsgabe unter Chemotherapie, oder beispielsweise durch die Chemotherapie verursachtes „capillary leak“, können die Lungenfunktion verschlechtern.

Daneben kann es insbesondere unter systemischer Therapie und auch Strahlentherapie zu einer Pneumonitis kommen. So kann es beispielsweise unter der Gabe von Taxanen innerhalb von Tagen bis Wochen zur Entwicklung einer Pneumonitis kommen<sup>9</sup>. Die Studie von Flentje et al. zeigte hingegen eine niedrige Pneumonitisrate für Patienten mit Stage III NSCLC, die mit Radiochemotherapie und konsolidierender Chemotherapie (Vinorelbine und Cisplatin) behandelt wurden<sup>26</sup>.

Dyspnoe ist eines der häufigsten Symptome fortgeschrittener Tumorerkrankungen. In der Studie von Altfelder et al. litten 53,8% der untersuchten 5320 stationären Palliativpatienten unter Dyspnoe<sup>4</sup>. Bei Diagnosestellung leiden zwischen 3% und 60% der Lungenkarzinompatienten an Luftnot<sup>29</sup>. Im weiteren Verlauf der Erkrankung sind ca. 65% der Lungenkarzinompatienten von Luftnot betroffen<sup>13</sup>. Bedeutung hat Luftnot vor allem in Hinblick auf die Lebensqualität. Smith et al. konnten neben einigen anderen zeigen, dass die Lebensqualität von Patienten mit zunehmender Dyspnoe sinkt<sup>81</sup>.

Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 38 Frauen und 55 Männer zusammen. Im deutschlandweiten Vergleich befanden sich überdurchschnittlich viele Frauen im untersuchten Kollektiv. Das Verhältnis für Neuerkrankungen beträgt in Deutschland 3:1 für Männer und Frauen<sup>98</sup>. Im Vergleich zu den deutschlandweiten Daten von 2012, waren die Frauen des Tumorzentrums bei Erstdiagnose 4 Jahre (Median 65 Jahre), die Männer 3 Jahre (Median 67 Jahre) jünger<sup>70</sup>.

Im Vergleich zur Literatur findet sich im untersuchten Patientenkollektiv des Tumorzentrums der Thorakalen Onkologie ein wesentlich größerer Anteil an Adenokarzinomen. Dieser lag in unserem Patientenkollektiv bei 67%, wohingegen der durchschnittliche Anteil an Adenokarzinomen üblicherweise ca. 40% beträgt<sup>11</sup>. Diese abweichende Verteilung könnte daran liegen, dass fittere und jüngere Patienten eher gewillt sind, sich zur Therapie in einem Zentrum vorzustellen. Der hohe Anteil an Adenokarzinomen könnte auch dadurch begründet werden, dass diese Patienten weniger geraucht haben. Möglicherweise überweisen niedergelassenen Kollegen eher junge Patientinnen und Patienten zur Treibermutationssuche in ein Zentrum.

Nicht-Raucher fanden sich im untersuchten Kollektiv lediglich unter den Patienten mit Adenokarzinom und der Gruppe der sonstigen histomorphologischen Tumortypen. Der Anteil der Nicht-Raucher lag unter den Adenokarzinomen bei 14,6%, bei den Platenepithelkarzinomen und den Kleinzelligen Karzinomen lag er jeweils bei 0%. Unter den sonstigen histologischen Typen fanden sich die meisten Nicht-Raucher, hier betrug der Anteil 37,5%. Generell sind alle histologischen Tumorsubtypen mit Tabakkonsum assoziiert, jedoch finden sich unter den Adenokarzinomen in der Regel mehr Nicht-Raucher als unter den Anderen<sup>84</sup>. Die abweichend großen Unterschiede in unserem untersuchten Kollektiv zwischen den Tumorsubtypen sind vermutlich der begrenzten Fallzahl geschuldet.

Bei 17 Patienten konnte die Raucheranamnese nicht ausgewertet werden, da die nötigen Angaben fehlten. Bezuglich der Intensität des Tabakkonsums zeigte sich im Kollektiv ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen (Männer: 45 py; Frauen: 35 py;  $p=0,021$ ). Auch in der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass rauchende Männer durchschnittlich mehr Zigaretten konsumieren als rauchende Frauen<sup>16, 54</sup>.

Die Zahl der gerauchten pack years unterschied sich signifikant zwischen den histologischen Tumorsubtypen ( $p=0,027$ ). Im medianen Mittel rauchten Patienten mit SCLC (60 py) am meisten, gefolgt von Patienten mit Plattenepithelkarzinom (50 py). An dritter Stelle fanden sich Patienten mit Adenokarzinom (40 py) und an letzter Stelle Patienten mit den unter ‚Sonstigen‘ zusammengefassten histologischen Subtypen (21 py). Ein positiver Zusammenhang zwischen Rauchen konnte bereits in einigen Studien für alle Tumorsubtypen gezeigt werden. Im Allgemeinen ist jedoch für das Plattenepithelkarzinom und das SCLC ein stärkerer Zusammenhang als für Adenokarzinome bekannt<sup>65, 75</sup>.

Die Lungenfunktionsmessungen wurden zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Erstdiagnose, 1. Follow up nach durchschnittlich 2 Monaten, 2. Follow up nach durchschnittlich weiteren 2 Monaten. Bei 15 Patienten erfolgte bei Erstdiagnose keine Lungenfunktionsprüfung. Gründe dafür waren meist eine externe Betreuung der Patienten oder eine generelle Ablehnung einer Therapie und den damit einhergehenden Untersuchungen.

Die Zeitpunkte bei Erstdiagnose sind sehr eindeutig im Rahmen der Diagnostik einzuordnen und fanden vor Therapiebeginn statt. Weniger eindeutig einzuordnen sind die Zeitpunkte der 1. und 2. Folgeuntersuchung. Denkbar sind hier etwaige Verzerrungen, wenn beispielsweise eine Folgeuntersuchung aufgrund pulmonaler Verschlechterung stattfand. Wünschenswert wäre daher eine prospektive Studie mit festgelegten Zeitpunkten zur Untersuchung der Entwicklung der Lungenfunktionsparameter im Verlauf.

Die ungleiche Verteilung der Patienten in den Therapiegruppen ließen sinnvolle Intergruppenvergleiche nur für die Gruppen Chemotherapie und Radiochemotherapie zu. Bezuglich der einzelnen Lungenfunktionsparameter finden sich im Ergebnisteil der Vollständigkeit halber sowohl die absoluten Zahlen als auch die Prozentwerte vom Sollwert. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit erfolgt die Beurteilung der Lungenfunktionsparameter im Folgenden ausschließlich für die Prozentwerte der Sollwerte.

### **Lungenfunktion des Gesamtkollektives**

Die Lungenfunktionswerte des Gesamtkollektives bei Erstdiagnose betragen für VC max % Soll 83,5%, für FEV<sub>1</sub>% Soll 69,4%, für FEV<sub>1</sub>/VC max 71,2%, R<sub>tot</sub> % Soll betrug 81,5%, die TLC % Soll 92,5% und TLCO SB % Soll 64,0%. Der pCO<sub>2</sub> lag bei 92,3%, der pO<sub>2</sub> 91,6%.

Für die Verlaufsdaten des Gesamtkollektives wurden nur die nach Bonferroni korrigierten p-Werte als statistisch signifikant ausgewiesen. Nur wenn der p-Wert <0,0166 war, wurde die Nullhypothese abgelehnt.

Für das Gesamtkollektiv zeigte sich eine signifikante Verschlechterung des Hämoglobins über alle 3 Messzeitpunkte hinweg. Es sank von 13,8 g/dl bei Erstdiagnose zunächst auf 11,3 g/dl zum Zeitpunkt der 1. Folgeuntersuchung (p=0,000). Zum Zeitpunkt der 2. Folgeuntersuchung betrug der Hämoglobinwert noch 10,6 g/dl (p=0,000). Die Verringerung des Hämoglobinwertes unter Chemotherapie ist eine typische Therapienebenwirkung und wird sehr häufig beobachtet<sup>27</sup>.

Im Verlauf zwischen Erstdiagnose und 1. Follow up zeigte sich für das Gesamtkollektiv eine nach Bonferroni Korrektur nicht signifikante Verschlechterung des Tiffeneau-Index (p=0,032) und der Diffusionskapazität (p=0,029). Für die übrigen Lungenfunktionswerte konnten keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden.

Zwischen 1. und 2. Follow up zeigte sich eine signifikante Verbesserung für TLCO SB % Soll von 50,7% auf 53,1% (p=0,009). Das Hämoglobin verschlechterte sich weiterhin signifikant von 11,3 mg/dl auf 10,6 mg/dl (p=0,015). Die Hb-korrigierte Diffusionskapazität, zeigte hingegen keine signifikante Verbesserung (p=0,018). Bei reduzierten Hämoglobinwerten macht eine zusätzliche Betrachtung der Hb-korrigierten Diffusionskapazität Sinn. Ein Gramm Hämoglobin bewirkt eine 6,5%ige Änderung des TLCO-Sollwertes<sup>10</sup>.

Die übrigen Lungenfunktionsparameter zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen. Betrachtet man den kompletten Zeitraum zwischen Erstdiagnose und 2. Follow up, zeigen sich nur für das Hämoglobin (0,000) signifikant schlechtere Werte.

Für die Lungenfunktionswerte konnten keine signifikanten Unterschiede unter Therapie über die beiden Folgeuntersuchungen festgestellt werden.

Entgegen unserer Erwartungen konnten für die Entwicklung der Lungenfunktionsparameter

unter Therapie bezogen auf das Gesamtkollektiv keine Veränderungen nachgewiesen werden. Die deutliche Abnahme des Hämoglobins hingegen war eine von uns erwartete und typische Entwicklung im Rahmen der Therapie fortgeschrittener Lungenkarzinompatienten.

### **Lungenfunktion der Chemotherapie Gruppe**

Die Lungenfunktionswerte bei Erstdiagnose für die Gruppe der mit Chemotherapie behandelten Patienten betrugen für VC max % Soll 81,5%, für FEV<sub>1</sub>% Soll 66,0%, für FEV<sub>1</sub>/VC max 79,4%, R<sub>tot</sub> % Soll betrug 85,9%, die TLC % Soll 83,57% und TLCO SB % Soll 57,4%, die TLCOc SB % Soll 49,7%. Der pCO<sub>2</sub> lag bei 92,3%, der pO<sub>2</sub> 90,4%.

Es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung für FEV<sub>1</sub>/VC max von 79,4% auf 72,0% (p=0,039). Das Hämoglobin verschlechterte sich signifikant von 13,3 g/dl bei Erstdiagnose auf 10,6 g/dl zum Zeitpunkt des 1. Follow up (p=0,002).

Im Verlauf zwischen Erstdiagnose und 1. Follow up zeigten sich für die Gruppe Chemotherapie keine weiteren signifikanten Veränderungen der Lungenfunktion.

Aufgrund geringer Fallzahlen (n=4) zum Zeitpunkt des 2. Follow up erfolgte ausschließlich eine Beurteilung des Verlaufs zwischen Erstdiagnose und 1. Follow up.

Zusammengefasst zeigte sich für die Gruppe Chemotherapie eine signifikante Verschlechterung des Hämoglobins, sowie des Tiffeneau-Index unter Therapieinduktion. Darüber hinaus blieben die Lungenfunktionsparameter weitgehend unverändert.

Weiterhin wurde für die Gruppe Chemotherapie eine etwaige Korrelation zwischen den Lungenfunktionswerten (Prozentwerte vom Sollwert) und der Anzahl der verabreichten Zyklen Chemotherapie untersucht. Zu den untersuchten Werten zählten die Vitalkapazität, die Einsekundenkapazität, der Tiffeneau-Index, die totale Lungenkapazität, die Diffusionskapazität, der pCO<sub>2</sub>, der pO<sub>2</sub> und das Hämoglobin. Dabei ließ sich nur für das Hämoglobin ein signifikanter Zusammenhang darstellen.

Je mehr Zyklen Chemotherapie die Patienten erhielten, desto niedriger war das Hämoglobin beim 1. Follow up (r= -0,654; n=13; p=0,015).

Damit hatte in unserem untersuchten Kollektiv die Anzahl der Chemotherapiezyklen keine

statistisch signifikante Auswirkung auf die Vitalkapazität, die Einsekundenkapazität, der Tiffeneau-Index, die totale Lungenkapazität, die Diffusionskapazität, den  $pCO_2$  und den  $pO_2$ . Es konnte gezeigt werden, dass mit steigender Zahl an Chemotherapiezyklen, der Hämoglobinwert sinkt. Die Verschlechterung des Hämoglobinwertes unter Chemotherapie deckte sich mit unseren Erwartungen.

Bei der Auswertung der Chemotherapiegruppe konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen der Lungenfunktionswerte festgestellt werden. Insbesondere bei Induktion hatten wir mit möglichen Verschlechterungen unter potentiell pneumotoxischer Chemotherapie<sup>1, 94</sup> gerechnet. Bei Betrachtung der einzelnen Patienten zeigten sich jedoch individuell deutliche Unterschiede der Lungenfunktionswerte und Verläufe.

Einige Patienten verschlechterten sich über 10% im Vergleich zur Voruntersuchung. Es ist sehr wahrscheinlich, dass solche Veränderungen einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben und damit klinisch relevant sein können. Vergleicht man die Raucher mit den ehemaligen Rauchern (Nr. 59; 23; 4; 83; 5) bezüglich der Entwicklung der Lungenfunktionsparameter, scheinen die Raucher eher verbesserte Werte zu haben. Die aktiven Raucher waren Patienten mit vergleichsweise großen Tumoren, die aufgrund ihrer Größe oder Lokalisation häufiger mit Atelektasen oder Belüftungsstörungen einhergingen. Bei gutem Ansprechen auf Chemotherapie mit entsprechender Reduktion der Tumormasse, könnten daher atelektatische Areale wieder belüftet werden und damit eine Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden.

Ebenso scheinen Patienten ohne Vorerkrankungen der Lunge (Nr. 4; 5; 23; 41; 83) bessere Lungenfunktionswerte zu haben als Patienten, die pulmonal vorerkrankt sind. Aufgrund dieser heterogenen Verläufe ist es wichtig, prädiktive Faktoren zu identifizieren, um insbesondere deutliche Verschlechterungen der Lungenfunktion unter Chemotherapie zu verhindern.

In der Gesamtgruppe konnten keine signifikanten Veränderungen für die durchschnittlichen Lungenfunktionswerte gezeigt werden, einzelne Patienten zeigten aber deutlich schlechtere Lungenfunktionswerte unter Chemotherapie. Daher sollten Patienten unter Chemotherapie klinisch engmaschig kontrolliert werden. Daneben sollte die Rolle potentieller prädiktiver Faktoren im Rahmen prospektiver Studien weiter untersucht werden.

### **Lungenfunktion der Radiochemotherapie Gruppe**

Die Lungenfunktionswerte bei Erstdiagnose für die Gruppe Radiochemotherapie betrugen für VC max % Soll 81,0%, für FEV<sub>1</sub>% Soll 68,3%, für FEV<sub>1</sub>/VC max 70,3%, Rtot % Soll betrug 86,7%, die TLC % Soll 91,0% und TLCO SB % Soll 62,5%, TLCOc SB % Soll 57,9%. Der pCO<sub>2</sub> lag bei 94,6%, der pO<sub>2</sub> 92,6%.

Für die Verlaufsdaten der Radiochemotherapiegruppe wurden nur die nach Bonferroni korrigierten p-Werte als statistisch signifikant ausgewiesen. Nur wenn der p-Wert <0,0166 war, wurde die Nullhypothese abgelehnt.

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung für VC max % Soll von 81,0% auf 85,0% (p=0,006) zwischen ED und 1. Follow up, sowie eine signifikante Verschlechterung des Hämoglobins über alle 3 Messzeitpunkte hinweg. Der Hämoglobinwert sank von 14,2 g/dl bei Erstdiagnose zunächst auf 11,2 g/dl zum Zeitpunkt der 1. Folgeuntersuchung (p=0,001). Zum Zeitpunkt der 2. Folgeuntersuchung betrug der Hämoglobinwert noch 10,7 g/dl (p=0,003). Damit verringerte sich der Hämoglobinwerte wie erwartet unter Chemotherapie. Darüber hinaus blieben die Werte der Lungenfunktionsuntersuchung konstant.

Zwischen 1. und 2. Follow up gab es keine signifikanten Veränderungen der Lungenfunktionsparameter. Eine nicht signifikante Verbesserung ergab sich für die Diffusionskapazität (p=0,047).

Zusammengefasst zeigte sich für die Gruppe Radiochemotherapie über beide Folgeuntersuchungen eine signifikante Verschlechterung des Hämoglobins, sowie eine signifikante Verbesserung der Vitalkapazität zwischen ED und 1. Follow up. Die übrigen Lungenfunktionsparameter zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Größere Studien wie die von Schröder et al. zeigten hingegen über den gesamten Zeitraum eine signifikante Verschlechterung der mittleren Einsekundenkapazität und der totalen Lungenkapazität, sowie der Diffusionskapazität. Die Vitalkapazität blieb jedoch unverändert<sup>74</sup>. Auch Duman et al. zeigten für die FEV<sub>1</sub> und den Tiffeneau–Index keine signifikanten Veränderungen im Therapieverlauf<sup>23</sup>. Die ERS/ESTS guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients schließen Patienten mit schlechter Lungenfunktion von einer potentiell kurativen Radiochemotherapie wegen möglicher lungentoxischer Auswirkungen aus<sup>14</sup>.

Nach unseren Ergebnissen wäre es denkbar, dass einzelne Patienten mit z.B. zentralen und

obstruierenden Tumoren auch mit schlechteren Lungenfunktionswerten von einer Radiochemotherapie profitieren könnten. Eine konkrete Empfehlung diesbezüglich kann auf der Basis unserer Studienergebnisse jedoch nicht erfolgen.

### **Vergleich der Gruppen Radiochemotherapie und Chemotherapie**

Ein Vergleich der beiden Therapiegruppen Chemotherapie und Radiochemotherapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erbrachte keine signifikanten Unterschiede der Lungenfunktionswerte. Geprüft wurden wegen Ihrer besseren Vergleichbarkeit nur die Prozentwerte vom Sollwert. Da Patienten, die mit Radiochemotherapie behandelt werden, sich eher in einem früheren Tumorstadium befinden als Patienten, die mit Chemotherapie behandelt werden, hatten wir insbesondere bei Erstdiagnose bessere Lungenfunktionswerte bei den mit Radiochemotherapie behandelten Patienten erwartet.

Andererseits können bei lokalisierten Tumoren auch zentrale Tumoren vorliegen. Vermutlich konnte aber aufgrund der Fallzahl von 19 – 35 keine statistische Signifikanz erreicht werden. Größere Studien mit entsprechender Fallzahl könnten hier gegebenenfalls deutlichere Unterschiede zeigen.

Für den Vergleich der Lungenfunktionsparameter der beiden Gruppen im Verlauf wurden die Werte des 1. Follow up verglichen. Für das 2. Follow up erfolgte kein Vergleich, da in der Gruppe Chemotherapie zum Zeitpunkt des 2. Follow up nur noch Daten von 4 Patienten vorlagen.

Für die Resistance und die totale Lungenkapazität konnten zum Zeitpunkt des 1. Follow up signifikant höhere Werte in der Radiochemotherapie Gruppe nachgewiesen werden. R<sub>tot</sub> betrug zum Zeitpunkt des 1 Follow up für Radiochemotherapie 67,9% im Gegensatz zu 89,3% für Chemotherapie ( $p=0,048$ ).

Die TLC betrug beim 1. Follow up für Radiochemotherapie 95,0% im Gegensatz zu 80,2% für Chemotherapie ( $p=0,032$ ). Darüber hinaus gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Auch hier könnten größere Fallzahlen die Aussagekraft der Ergebnisse wesentlich erhöhen.

### **Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion**

Bezüglich des Raucherstatus und der Lungenfunktion zeigten Nie-Raucher signifikant bessere Werte für die Vitalkapazität (VC max % Soll;  $p=0,030$ ), die FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>% Soll;  $p=0,024$ ) und die Diffusionskapazität (TLCO SB %Soll;  $p=0,001$ ) als Raucher. Nie-Raucher hatten bei Erstdiagnose damit eine bessere Lungenfunktion als Raucher. Dieser Effekt kann durch die zusätzliche Schädigung des Lungengewebes und Bronchialsystems durch Tabakexposition erklärt werden. Patienten mit positiver Raucheranamnese leiden häufiger an pulmonalen Begleiterkrankungen wie chronische Bronchitis, interstitielle Lungenerkrankungen, wie beispielsweise die idiopathische Lungenfibrose, Asthma Bronchiale, Lungenemphysem und COPD<sup>5, 7</sup>.

Die Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen der Anzahl der gerauchten pack years (py) und Lungenfunktionswert (jeweils die Prozentwerte vom Sollwert) zeigte für VC max % Soll, den Tiffeneau-Index, die FEV<sub>1</sub>% Soll, den TLCO SB % Soll, sowie für den TLCOc SB % Soll signifikante Ergebnisse.

Für die totale Lungenkapazität, die Resistance, sowie pCO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub> und das Hämoglobin, ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen.

Zwischen der Zahl der gerauchten pack years, der VC max % Soll ( $p=0,019$ ;  $r=-0,299$ ;  $n=61$ ) sowie dem Tiffeneau-Index ( $p=0,036$ ;  $r=-0,269$ ;  $n=61$ ) lassen sich geringe negative Korrelationen nachweisen. Ein geringer negativer Zusammenhang zeigte sich auch für die gerauchten pack years und die FEV<sub>1</sub>% Soll ( $p=0,008$ ;  $r=-0,336$ ;  $n=61$ ). Für TLCO SB % Soll ( $p=0,000$ ;  $r=-0,529$ ;  $n=50$ ) und TLCOc SB % ( $p=0,001$ ;  $r=-0,582$ ;  $n=29$ ) zeigte sich ein mittlerer negativer Zusammenhang zu den gerauchten pack years.

Je mehr pack years geraucht wurden, desto schlechter waren Vitalkapazität, Tiffeneau-Index, FEV<sub>1</sub> und Diffusionskapazität. In der Literatur finden sich vielzählige Belege für die Verschlechterung der Lungenfunktion durch Rauchen<sup>56, 61</sup>. Darüber hinaus besteht auch ein direkter Zusammenhang zwischen der jährlichen Verschlechterung des FEV<sub>1</sub>-Wertes und der Zahl der gerauchten Zigaretten<sup>5</sup>.

Bezüglich der Tumorzuordnung zu NSCLC und SCLC ergab die Untersuchung auf Unterschiede hinsichtlich der Lungenfunktionswerte bei Erstdiagnose signifikante Ergebnisse für die Vitalkapazität und die Resistance. Hier zeigten Patienten mit NSCLC im Vergleich zu Patienten mit SCLC die besseren Lungenfunktionswerte. Dieser Zusammenhang lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass in unserem untersuchten Kollektiv, die Patienten mit SCLC auch diejenigen mit dem höchsten Zigarettenkonsum waren. Auch in der Literatur finden sich insbesondere unter den Patienten mit SCLC diejenigen Patienten mit besonders hohem Zigarettenkonsum<sup>51</sup>.

Es erfolgte die Untersuchung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf die Parameter der Lungenfunktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Hinsichtlich der Größe des Primärtumors zeigte sich ein geringer signifikanter Zusammenhang für Hämoglobin ( $r= -0,303$ ;  $n=69$ ;  $p=0,011$ ), ein schwacher signifikanter Zusammenhang für die Vitalkapazität ( $r= -0,245$ ;  $n=69$ ;  $p=0,043$ ) und ein schwacher signifikanter Zusammenhang für die FEV<sub>1</sub> ( $r= -0,271$ ;  $n=69$ ;  $p=0,024$ ).

Je größer der Primärtumor des Patienten, desto niedriger war das Hämoglobin, die Vitalkapazität in % Soll und die FEV<sub>1</sub>% Soll bei Erstdiagnose. Patienten mit großem Primärtumor befinden sich in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung, die häufig mit Tumorassozierter Anämie einhergeht<sup>37</sup>. Denkbar ist, dass der Tumor mit zunehmender Größe auch die Lunge verstärkt schädigt. Daneben könnten Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion bei Erstdiagnose auch pulmonal z.B. im Sinne einer COPD oder einer chronischer Bronchitis vorerkrankt sein. Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen leiden häufig unter Symptomen wie Husten. Dies kann die Erstdiagnose verzögern, da auch das Lungenkarzinom ähnliche Erstsymptome präsentieren kann. Möglicherweise hatten diese Patienten deshalb eher größere Tumoren und eine schlechtere Lungenfunktion.

Für den Body-Mass-Index zeigte sich ein schwacher signifikanter Zusammenhang für das Hämoglobin ( $r= 0,266$ ;  $n=76$ ;  $p=0,020$ ) und ein schwacher Zusammenhang für den Tiffeneau-Index ( $r= 0,257$ ;  $n=76$ ;  $p=0,025$ ). Je größer der BMI bei Erstdiagnose, desto höher der Hämoglobinwert und desto größer der Tiffeneau-Index.

Gewichtsverlust ist ein typisches Begleitsymptom des Lungenkarzinoms<sup>29</sup>. Der Body-Mass-Index ist als klinischer Prognoseparameter bekannt. Gupta et al. konnten in Ihrer Meta-Analyse zeigen, dass ein erhöhter BMI mit einer reduzierten Sterblichkeit für Lungenkarzinompatienten assoziiert ist<sup>33</sup>. Unter der Annahme, dass der BMI als Ausdruck des Fortschreitens der Erkrankung gewertet werden kann, ist eine kausale Interpretation des beschriebenen Zusammenhangs möglich. Kachexie betrifft häufig auch Patienten mit Lungenemphysem. Dies könnte den Zusammenhang zwischen BMI und dem Tiffeneau-Index mitbegründen

Diese Studie umfasste mit 93 Patienten ein relativ großes Patientenkollektiv. Allerdings konnten im Therapieverlauf weniger signifikante Unterschiede als erwartet gezeigt werden. Möglicherweise könnte eine höhere Fallzahl eindeutigere Ergebnisse liefern. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns waren die Untersuchungsintervalle der Lungenfunktionen nicht im Vorfeld festgelegt. Möglicherweise sind Verlaufsuntersuchungen daher im Rahmen klinischer Verschlechterungen von Patienten durchgeführt wurden und fielen deshalb schlechter aus. Daneben könnten Patienten sich klinisch auch soweit verschlechtert haben, dass eine Lungenfunktionsuntersuchung nicht möglich war.

Lungenfunktionswerte korrelieren im Allgemeinen nicht immer mit dem subjektiven Gefühl der Luftnot. Daher konnten wir in dieser Arbeit zwar Aussagen bezüglich der Lungenfunktionswerte, nicht aber bezüglich der Lebensqualität oder Beeinträchtigung der Patienten im Alltag treffen.

### 5. Zusammenfassung

Patienten mit Lungenkarzinom leiden häufig an weiteren Erkrankungen der Lungen, meist unter COPD. Eine schlechte Lungenfunktion kann die Therapiemöglichkeiten der Patienten einschränken und wirkt sich zudem auf die Lebensqualität aus. Die Toxizität einzelner Therapieformen oder die Resektion von Lungengewebe kann die Lungenfunktion weiter beeinflussen. In dieser Studie wurden retrospektiv die Lungenfunktionsdaten von n=93 Patienten mit fortgeschrittenem und lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom hinsichtlich Ihrer Lungenfunktion bei Erstdiagnose sowie im Verlauf ausgewertet. Ziel der Studie war die Beurteilung der Lungenfunktionsparameter, insbesondere der FEV<sub>1</sub> und der Diffusionskapazität im Verlauf und der Vergleich der Therapiegruppen Radiochemotherapie und Chemotherapie. Dazu wurden die Lungenfunktionswerte für das Gesamtkollektiv und für die Gruppe Radiochemotherapie bei Erstdiagnose sowie an 2 Folgeuntersuchungen verglichen. Für die Gruppe Chemotherapie sowie für den Vergleich zwischen den Gruppen Chemotherapie und Radiochemotherapie wurden die Lungenfunktion bei Erstdiagnose zum Zeitpunkt der 1. Folgeuntersuchung verglichen.

Für das Gesamtkollektiv zeigte sich im Verlauf für das Hämoglobin eine signifikante Abnahme über den gesamten Verlaufszeitraum. Für die Diffusionskapazität zeigte sich eine signifikante Verbesserung zwischen 1. und 2. Follow up. Unter Chemotherapie zeigte sich eine signifikante Abnahme des Hämoglobins. Unter Radiochemotherapie zeigte sich sowohl eine signifikante Abnahme des Hämoglobins über den gesamten Verlaufszeitraum als auch eine signifikante Verbesserung der Vitalkapazität zwischen Erstdiagnose und 1. Follow up.

Bei Erstdiagnose konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Radiochemotherapie und Chemotherapie nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt des 1. Follow up hatten Patienten unter Radiochemotherapie signifikant höhere Werte für die Totale Lungenkapazität und die Resistance.

Folglich gibt es bei Lungenkarzinompatienten klinisch relevante Unterschiede der Lungenfunktion vor Beginn der Therapie und unter Therapie. Patienten, die mit Chemotherapie allein behandelt werden, haben eher schlechtere Lungenfunktionswerte und zeigen auch unter Therapie eher eine Verschlechterung. Patienten unter Radiochemotherapie haben dagegen tendenziell bessere Lungenfunktionswerte vor Beginn der Therapie und zeigen auch unter Therapie eher eine Verbesserung der Lungenfunktionswerte.

## Literaturverzeichnis

1. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Current opinion in oncology* 2001; 13(4): 242-248.
2. Adams M, Andreas S, Batra A et al. Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen: Georg Thieme Verlag. 2010.
3. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5\_suppl): e1S-e29S.
4. Altfelder N, Nauck F, Alt-Epping B et al. Characteristics of Patients with Breathlessness-A German National Survey on Palliative Care In-patient Units *Palliative Medicine* 7. *Palliative Medicine* 2010; 24: S37.
5. Andreas S, Batra A, Behr J et al. Tabakentwöhnung bei COPD - S3 Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2008; 62(05): 255-272.
6. Becker N. Epidemiology of lung cancer. *Der Radiologe* 2010; 50(8): 654-661.
7. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. *World* 2002; 58(44): 9.
8. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 1998; 9(1): 84-91.
9. Bielopolski D, Evron E, Moreh-Rahav O et al. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *Journal of Chemotherapy* 2017; 29(2): 113-117.
10. Bonella FE, S.; Guzman y Rotaecche, J.; Höffken, G.; Köhler, D.; Konietzko, N.; Lange, C.; Nowak, D.; Ochmann, U.; Passlick, B.; Pletz, M.; Rasche, K.; Reißig, A; Schaaf, B.; Schütte, W.; Sommerwerck, U.; Steveling, H.; Stremmel, C.; Theegarten, D.; Welte, T.; Wessendorf, T. , 2.20 Diffusionsanalyse (Diffusionskapazität), in *Klinische Pneumologie*, Kroegel C, Costabel U, Editors. 2014, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
11. Bösch D. Lunge und Atemwege: Springer-Verlag. 2014.
12. Bösch D, Criée C-P. Lungenfunktionsprüfung: Durchführung, Interpretation , Befundung. 3. ed. Berlin, Heidelberg: Springer. 2013.
13. Bredin M, Corner J, Krishnasamy M et al. PapersMulticentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *Bmj* 1999; 318(7188): 901.
14. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *European Respiratory Journal* 2009; 34(1): 17-41.
15. Butts CA, Ding K, Seymour L et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 29-34.
16. Cerny D, Cerny T, Ess S et al. Lung cancer in the Canton of St. Gallen, Eastern Switzerland: sex-associated differences in smoking habits, disease presentation and survival. *Onkologie* 2009; 32(10): 569-73.
17. Chew HK, Davies AM, Wun T et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4): 601-8.
18. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *CHEST Journal* 1997; 111(4): 877-884.

19. Control UfIC. TNM Classification of Malignant Tumours - 7th ed. [http://www.uicc.org/sites/main/files/private/TNM\\_Classification\\_of\\_Malignant\\_Tumours\\_Website\\_15\\_MAY2011.pdf](http://www.uicc.org/sites/main/files/private/TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_Website_15_MAY2011.pdf). Accessed: 16.03.2016.
20. Destatis - Statistische Bundesamt. Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>. Accessed: 07.03.2016.
21. Destatis - Statistisches Bundesamt. Todesursachen 2014. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>. Accessed: 29.02.2016.
22. Vogelmeier, C., et al. "Deutsche Atemwegsliga; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)." *Pneumologie* 61 (2007): e1-40.
23. Duman E, Yildirim M, Kaya V et al. Effects of definitive chemoradiotherapy on respiratory function tests and quality of life scores during treatment of lung cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2015; 16(15): 6779-6782.
24. Eberhardt WE, Pottgen C, Gauler TC et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). *J Clin Oncol* 2015; 33(35): 4194-201.
25. Ewig S. Lungenkrebs, individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum. Stuttgart [u.a.]: Thieme. 2015.
26. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W et al. GILT—A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 2016; 192(4): 216-222.
27. Forbes CA, Worthy G, Harker J et al. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review. *Clin Ther* 2014; 36(4): 594-610.
28. Früh M, De Ruysscher D, Popat S et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2013: mdt178.
29. Goeckenjan, Gerd, et al. "Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms." *Pneumologie* 64.S 02 (2010): e1-e164..
30. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11(1): 39-51.
31. 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(8): 706-14.
32. Griesinger F. Onkopedia-Leitlinie Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom. 2016.
33. Gupta A, Majumder K, Arora N et al. Premorbid body mass index and mortality in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2016; 102: 49-59.

34. Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie: Interpretation und Befunderstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse. 3. Aufl. ed. Wien: Springer. 2013.
35. Haberland J, Wolf U. Trendanalysen zur Inzidenz und Mortalität an Krebs in Deutschland seit 1970. In: GMS Med Inform, Biom Epidemiologie. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung (Hrg.), 2015;11(1):1-10.
36. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lungenkarzinom—aktuelle Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt International 2009; 106(49): 809-20.
37. Hauber H-P. Paraneoplastische Syndrome beim Lungenkarzinom. Pneumologie 2011; 65(06): 347-358.
38. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. International Journal of Cancer 2012; 131(12): 2724-2732.
39. Herold G. Innere Medizin. Köln: G. Herold. 2012.
40. Herth FJF, Bubendorf L, Gütz S et al. Diagnose und prädiktive Analysen an zytologischen und bioptischen Tumorproben nicht-kleinzeliger Lungenkarzinome: Aktuelle Strategien und Herausforderungen. Pneumologie 2013; 67(04): 198-204.
41. Hien P, Wirtz H, Hammerschmidt S. Praktische Pneumologie: Springer. 2012.
42. Höpker W-W, Lüllig H. Lungenkarzinom: Resektion, Morphologie und Prognose: Springer-Verlag. 2013.
43. Hosgood III HD, Boffetta P, Greenland S et al. In-home coal and wood use and lung cancer risk: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium. Environmental health perspectives 2010; 118(12): 1743.
44. Hovanec J, Siemiatycki J, Conway D et al. Lungenkrebs und sozio-ökonomischer Status: die SYNERGY-Studie. Das Gesundheitswesen 2015; 77(08/09): A140.
45. Huber RM. Thorakale Neoplasien. In: Matthys H, Seeger W (eds.). Klinische Pneumologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2008. p. 529-569.
46. Huber RM. Tumoren der Lunge und des Mediastinums [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 10. Aufl. ed. München: Zuckschwerdt. 2014.
47. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2004.
48. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. New England Journal of Medicine 2013; 368(4): 341-350.
49. Junker K, Petersen I. Kleinzeliges Lungenkarzinom. Der Onkologe 2008; 14(8): 762-773.
50. Keil U, Becher H, Heidrich J et al. Passivrauchbedingte Morbidität und Mortalität in Deutschland. Passivrauchen—ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle 2005; 5: 20-34.
51. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung cancer 2001; 31(2): 139-148.
52. Kohler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review. Onkologie 2013; 36(9): 510-8.
53. Koo M, Zhou Y, Lyritzopoulos G. Delays in diagnosis and treatment of lung cancer: Lessons from US healthcare settings. Cancer Epidemiology 2015; 39(6): 1145-1147.
54. Kröger C, Heppekausen K, Kraus L. Epidemiologie des Tabakkonsums und die Situation der Raucherentwöhnung in Deutschland. Zeitschrift für Medizinische Psychologie 2002; 11(4): 149-155.
55. Krollner B, Krollner DM. ICD 10 Codes. <http://www.icd-code.de/suche/icd/code/C34.-.html?sp=SC34.->. Accessed: 28.01.2016.
56. Lange P, Groth S, Nyboe J et al. Decline of the lung function related to the type of tobacco smoked and inhalation. Thorax 1990; 45(1): 22-6.

57. Laszlo G. Pulmonary Function: A Guide for Clinicians: CUP Archive. 1994.
58. Leon ME, Peruga A, McNeill A et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; 39 Suppl 1: S20-33.
59. Li J, Yang M, Li P et al. Idiopathic pulmonary fibrosis will increase the risk of lung cancer. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127(17): 3142-9.
60. Liam CK, Andarini S, Lee P et al. Lung cancer staging now and in the future. *Respirology* 2015; 20(4): 526-34.
61. Macleod J, Robertson R, Copeland L et al. Cannabis, tobacco smoking, and lung function: a cross-sectional observational study in a general practice population. *Br J Gen Pract* 2015; 65(631): e89-e95.
62. Miller AB, Altenburg HP, Bueno- de- Mesquita B et al. Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer* 2004; 108(2): 269-276.
63. Nowak D, Huber R. Occupational lung cancer (excluding asbestos-associated malignancies). *Der Pneumologe* 2015; 12(4): 317-324.
64. Nowak D, Raupach T, Radon K et al. Passivrauchen als Gesundheitsrisiko. *Der Pneumologe* 2008; 5(6): 386-392.
65. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131(5): 1210-9.
66. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015: 76-83.
67. Quanjer PH, Tammeling G, Cotes J et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *European Respiratory Journal* 1993; 6(Suppl 16): 5-40.
68. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2014: mdu199.
69. Risch HA, Howe GR, Jain M et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993; 138(5): 281-93.
70. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. , Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
71. Rothschild SI. Advanced and Metastatic Lung Cancer - What is new in the Diagnosis and Therapy? *Praxis (Bern 1994)* 2015; 104(14): 745-50.
72. Ryu JH. Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in lung cancer patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2010; 5(9): 1313-1314.
73. Schmid K, Kuwert T, Drexler H. Radon in Innenräumen. *Dtsch Ärztebl* 2010; 107: 181-186.
74. Schroder C, Engenhart-Cabillic R, Vorwerk H et al. Changes in pulmonary function and influencing factors after high-dose intrathoracic radio(chemo)therapy. *Strahlenther Onkol* 2017; 193(2): 125-131.
75. Seki T, Nishino Y, Tanji F et al. Cigarette smoking and lung cancer risk according to histologic type in Japanese men and women. *Cancer Sci* 2013; 104(11): 1515-22.
76. Sestini S, Boeri M, Marchiano A et al. Lung cancer screening in high-risk subjects: early detection with LDCT and risk stratification using miRNA-based blood test. *Epidemiol Prev* 2016; 40(1 Suppl 1): 42-50.
77. Shannon VR. Pneumotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapies. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23(4): 305-316.
78. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer* 2015; 88(3): 304-9.

79. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(7): 664-72.
80. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9962): 36-42.
81. Smith EL, Hann DM, Ahles TA et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *Journal of pain and symptom management* 2001; 21(4): 323-329.
82. Sorichter S, Vogel M. *Lungenfunktion kompakt*: IA Verlag. 2008.
83. Stang A, Schuler M, Kowall B et al. Lung Cancer Screening Using Low Dose CT Scanning in Germany. Extrapolation of results from the National Lung Screening Trial. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(38): 637-44.
84. Staratschek-Jox A, Zander T, Ludwig C et al. Übersicht-Epidemiologie und Primärprävention des Lungenkarzinoms. *TumorDiagnostik & Therapie* 2008; 29(02): 67-71.
85. Steins MB, Bozorgmehr F, Kuon J et al. Leitlinienbasierte Therapie nach Tumorstadium. *Pneumo News* 2016; 8(1): 32-39.
86. Stratelis G, Jakobsson P, Molstad S et al. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. *Br J Gen Pract* 2004; 54(500): 201-206.
87. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26(31): 5043-51.
88. Takata Y, Xiang YB, Yang G et al. Intakes of fruits, vegetables, and related vitamins and lung cancer risk: results from the Shanghai Men's Health Study (2002-2009). *Nutr Cancer* 2013; 65(1): 51-61.
89. Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5(4): 660-6.
90. Team NLSTR. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine* 2011; 365(5): 395.
91. Thomas K. Aktuelle Rauchgewohnheiten in Deutschland. [http://aktuell.nationalatlas.de/wp-content/uploads/15\\_03\\_Rauchen.pdf](http://aktuell.nationalatlas.de/wp-content/uploads/15_03_Rauchen.pdf). Accessed: 07.03.2016.
92. Thomas M, Dienemann H, Herth F et al. Lungenkarzinom. In: Hiddemann W, Bartram RC (eds.). *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2010. p. 1223-1249.
93. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 2015; 65(2): 87-108.
94. Vander Els NJ, Stover DE. Chemotherapy-induced lung disease. *Clinical Pulmonary Medicine* 2004; 11(2): 84-91.
95. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt W et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2013; mdt241.
96. Walter F, Rubin G, Bankhead C et al. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *British journal of cancer* 2015; 112: S6-S13.
97. Wang JS. Pulmonary function tests in preoperative pulmonary evaluation. *Respir Med* 2004; 98(7): 598-605.

98. Welcker K. Genderspezifische Unterschiede des Lungenkarzinoms. *Zentralbl Chir* 2015; 140(03): 260-265.
99. Wormanns D. Pro und Contra im Lungenkarzinom-Screening. in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2015.
100. Yang P, Sun Z, Krowka MJ et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008; 168(10): 1097-103.
101. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *European Respiratory Journal* 2009; 34(2): 380-386.
102. Zarogoulidis K, Latsios D, Porpodis K et al. New dilemmas in small-cell lung cancer TNM clinical staging. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 539-47.
103. Zugazagoitia J, Ponce S, Paz-Ares L. Necitumumab for first-line treatment of advanced, squamous, non-small-cell lung cancer: a relevant step forward? *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(1): 95-7.

**Anhang****Tabelle A.1:** Lungenfunktionswerte der Therapiegruppen

Lungenfunktion	ED			1. FU			2. FU		
Gesamtkollektiv	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n
VC max (Liter)	2,9	3,0 ± 1,0	77	3,2	3,1 ± 1,0	46	3,1	3,1 ± 0,9	27
VC max (% Soll)	83,5	84,0 ± 22,8	77	85,4	84,8 ± 21,2	46	88,0	83,7 ± 21,1	27
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,0	2,1 ± 0,7	77	2,2	2,1 ± 0,7	46	2,1	2,1 ± 0,7	27
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	69,4	72,2 ± 24,5	77	74,9	73,8 ± 20,7	46	65,8	69,7 ± 25,6	27
FEV <sub>1</sub> /VC max	71,2	68,9 ± 13,0	77	70,7	68,7 ± 11,9	46	72,0	67,6 ± 15,2	27
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	0,3 ± 0,1	78	0,2	0,3 ± 0,1	46	0,2	0,3 ± 0,2	27
R tot (% Soll)	81,5	88,7 ± 41,3	78	75,4	85,7 ± 44,0	46	73,4	89,4 ± 52,7	27
TLC (Liter)	5,4	5,6 ± 1,6	77	5,6	5,8 ± 1,7	46	5,7	5,8 ± 1,5	27
TLC (% Soll)	92,3	91,9 ± 21,6	77	88,4	92,6 ± 25,2	46	94,0	93,9 ± 21,0	27
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,4	5,4 ± 1,9	63	4,5	4,3 ± 1,6	33	4,5	4,3 ± 1,7	16
TLCO SB (% Soll)	64,0	62,1 ± 18,3	63	50,7	49,6 ± 15,9	33	53,1	48,0 ± 16,3	16
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,2	5,2 ± 1,9	34	4,9	4,5 ± 1,6	24	4,7	4,5 ± 1,8	10
TLCOc SB (% Soll)	55,3	58,6 ± 19,5	34	54,3	52,7 ± 16,6	24	57,3	51,8 ± 19,3	10
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,0	35,0 ± 4,0	77	35,1	35,2 ± 4,1	46	34,6	35,7 ± 4,7	27
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,3	92,3 ± 10,4	77	92,1	92,4 ± 11,0	46	91,3	94,0 ± 12,3	27
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,2	69,2 ± 12,8	77	71,2	71,1 ± 11,5	46	72,6	71,5 ± 11,4	27
pO <sub>2</sub> (% Soll)	91,6	90,2 ± 16,0	77	90,5	90,9 ± 14,7	46	92,6	92,8 ± 19,1	27
Hb (g/dl)	13,8	13,6 ± 2,2	77	11,3	11,7 ± 2,7	46	10,6	10,9 ± 2,1	26
Lungenfunktion	ED			1. FU			2. FU		
Radiochemotherapie	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n
VC max (Liter)	3,1	3,2 ± 0,8	34	3,3	3,4 ± 0,9	25	3,3	3,3 ± 0,9	18
VC max (% Soll)	81,0	82,7 ± 18,1	34	85,0	86,5 ± 18,4	25	88,8	85,1 ± 20,6	18
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,1	2,2 ± 0,6	34	2,4	2,3 ± 0,7	25	2,4	2,2 ± 0,7	18
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	68,3	73,2 ± 19,1	34	79,9	76,3 ± 19,1	25	82,1	71,7 ± 28,0	18
FEV <sub>1</sub> /VC max	70,3	68,9 ± 12,8	34	70,5	68,9 ± 11,7	25	70,4	67,8 ± 12,9	18
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	0,3 ± 0,1	35	0,2	0,2 ± 0,1	25	0,2	0,3 ± 0,1	18
R tot (% Soll)	86,7	85,5 ± 37,0	35	67,9	76,6 ± 41,0	25	73,4	84,8 ± 47,0	18
TLC (Liter)	5,8	5,9 ± 1,5	34	6,1	6,4 ± 1,5	25	6,2	6,3 ± 1,4	18
TLC (% Soll)	91,0	91,4 ± 22,6	34	95,0	99,4 ± 26,2	25	99,1	96,2 ± 22,0	18
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,4	5,7 ± 1,5	28	4,6	4,6 ± 1,5	19	4,6	4,6 ± 1,3	11
TLCO SB (% Soll)	62,5	62,0 ± 14,9	28	52,0	52,1 ± 14,2	19	56,3	49,3 ± 12,2	11
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,7	5,6 ± 1,3	16	5,2	4,9 ± 1,3	12	4,5	4,1 ± 1,3	6
TLCOc SB (% Soll)	57,9	60,9 ± 13,6	16	57,3	56,9 ± 13,8	12	52,4	49,3 ± 16,7	6
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,9	35,2 ± 3,8	35	35,6	35,5 ± 4,5	25	35,7	36,4 ± 5,5	18
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	94,6	92,8 ± 10,1	35	92,7	93,4 ± 12,0	25	93,4	95,6 ± 14,5	18
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,2	68,6 ± 9,3	35	71,8	70,3 ± 8,2	25	72,3	72,0 ± 10,6	18
pO <sub>2</sub> (% Soll)	92,6	89,6 ± 11,4	35	92,7	92,5 ± 13,1	25	92,9	95,3 ± 20,8	18
Hb (g/dl)	14,2	13,9 ± 2,4	35	11,9	11,2 ± 2,4	24	11,2	10,7 ± 2,0	18

Lungenfunktion	ED			1. FU			2. FU		
Chemotherapie	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n
VC max (Liter)	2,7	2,7 ± 0,9	24	2,6	2,7 ± 1,0	13	2,8	2,8 ± 1,0	4
VC max (% Soll)	81,5	79,6 ± 23,0	24	85,8	80,3 ± 29,1	13	95,7	88,3 ± 20,6	4
FEV <sub>1</sub> (Liter)	1,8	1,8 ± 0,7	24	1,8	1,9 ± 0,7	13	1,9	2,0 ± 0,9	4
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	66,0	64,5 ± 25,9	24	67,7	69,8 ± 26,1	13	79,7	78,6 ± 21,4	4
FEV <sub>1</sub> /VC max	73,4	68,4 ± 12,6	24	72,0	70,0 ± 11,3	13	76,8	73,1 ± 13,8	4
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	0,3 ± 0,1	24	0,3	0,3 ± 0,1	13	0,2	0,2 ± 0,1	4
R tot (% Soll)	85,9	91,9 ± 41,9	24	89,3	97,8 ± 42,5	13	73,7	74,8 ± 27,4	4
TLC (Liter)	5,0	5,0 ± 1,3	24	4,9	4,9 ± 1,5	13	4,4	5,0 ± 1,7	4
TLC (% Soll)	83,7	86,0 ± 20,8	24	80,2	83,9 ± 24,4	13	90,3	91,7 ± 14	4
TLCO SB (mmol/min/kPa)	4,5	4,8 ± 2,1	19	3,5	3,4 ± 1,4	9	4,1	4,2 ± 2,7	3
TLCO SB (% Soll)	57,4	57,8 ± 23,0	19	35,6	42,2 ± 19,5	9	50,7	50,5 ± 28,3	3
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	4,6	4,6 ± 2,1	14	3,6	3,7 ± 1,6	8	4,5	4,6 ± 2,9	3
TLCOc SB (% Soll)	49,7	54,5 ± 25,2	14	37,5	44,9 ± 21,6	8	55,7	54,7 ± 30,4	3
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,0	35,3 ± 4,7	23	33,7	35,0 ± 4,1	13	35,2	35,0 ± 1,7	4
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,3	93,2 ± 12,0	23	89,0	92,1 ± 10,8	13	93,3	92,7 ± 4,5	4
pO <sub>2</sub> (mmHg)	73,0	71,0 ± 18,1	23	68,7	73,4 ± 16,4	13	81,2	76,9 ± 13,3	4
pO <sub>2</sub> (% Soll)	90,4	89,9 ± 22,1	23	85,7	88,3 ± 18,9	13	101,3	93,5 ± 18,6	4
Hb (g/dl)	13,3	13,3 ± 1,9	24	10,6	11,0 ± 1,8	13	9,0	9,5 ± 2,3	4

Lungenfunktion	ED			1. FU			2. FU		
OP	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n
VC max (Liter)	4,1	3,9 ± 1,1	6	2,8	2,8 ± 0,4	2	2,7	2,7	1
VC max (% Soll)	106,4	107,6 ± 11,8	6	80,0	80,0 ± 14,1	2	60,9	60,9	1
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,7	2,8 ± 0,7	6	2,1	2,1 ± 0,3	2	2,1	2,1	1
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	106,4	100,8 ± 18,0	6	75,9	75,9 ± 0,3	2	65,6	65,6	1
FEV <sub>1</sub> /VC max	79,1	75,2 ± 14,1	6	75,0	75,0 ± 0,2	2	79,5	79,5	1
R tot (kPa*s/Liter)	0,2	0,2 ± 0,1	6	0,2	0,2 ± 0,0	2	0,1	0,1	1
R tot (% Soll)	61,7	67,7 ± 29,2	6	49,5	49,5 ± 5,5	2	47,0	47,0	1
TLC (Liter)	6,8	6,8 ± 1,8	6	4,6	4,6 ± 1,2	2	4,6	4,6	1
TLC (% Soll)	100,5	109,2 ± 18,2	6	72,0	72,0 ± 2,9	2	65,9	65,9	1
TLCO SB (mmol/min/kPa)	6,9	6,5 ± 1,3	6	5,0	5,0 ± 1,8	2	-	-	0
TLCO SB (% Soll)	73,5	75,5 ± 11,0	6	57,5	57,5 ± 12,0	2	-	-	0
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	7,5	7,5	1	3,7	3,7	1	-	-	0
TLCOc SB (% Soll)	79,2	79,2	1	48,0	48	1	-	-	0
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,0	34,5 ± 3,7	6	35,3	35,3 ± 0,4	2	33,3	33,3	1
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	92,1	90,8 ± 9,7	6	93,1	93,1 ± 1,3	2	88,3	88,3	1
pO <sub>2</sub> (mmHg)	69,5	67,1 ± 11,8	6	72,5	72,5 ± 0,7	2	71,5	71,5	1
pO <sub>2</sub> (% Soll)	95,6	94,8 ± 12,6	6	97,6	97,6 ± 11,7	2	87,4	87,4	1
Hb (g/dl)	15,2	15,2 ± 0,3	5	14,2	14,2 ± 2,3	2	10,6	10,6	1

Lungenfunktion	ED			1. FU			2. FU		
OP & Radiochemotherapie	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n
VC max (Liter)	3,1	3,3 ± 1,2	4	2,7	2,7 ± 1,1	2	2,3	2,3 ± 0,4	2
VC max (% Soll)	89,5	75,0 ± 50,5	4	72,4	72,4 ± 2,2	2	63,8	63,8 ± 16,0	2
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,3	2,4 ± 1,0	4	1,9	1,9 ± 0,4	2	1,7	1,7 ± 0,2	2
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	73,5	66,5 ± 48,0	4	68,0	68,0 ± 17,3	2	63,0	63,0 ± 19,7	2
FEV <sub>1</sub> /VC max	69,3	68,0 ± 11,7	4	73,6	73,6 ± 17,4	2	76,7	76,7 ± 5,6	2
R tot (kPa*s/Liter)	0,2	0,2 ± 0,0	4	0,2	0,2 ± 0,0	2	0,2	0,2 ± 0,1	2
R tot (% Soll)	81,5	79,3 ± 14,2	4	73,7	73,7 ± 4,3	2	67,1	67,1 ± 29,9	2
TLC (Liter)	5,7	5,4 ± 1,2	4	4,7	4,7 ± 0,0	2	4,5	4,5 ± 0,3	2
TLC (% Soll)	102,9	102,3 ± 22,7	4	83,0	83,0 ± 22,6	2	77,3	77,3 ± 23,7	2
TLCO SB (mmol/min/kPa)	5,6	5,4 ± 2,2	4	6,7	6,7	1	5,9	5,9	1
TLCO SB (% Soll)	73,0	64,2 ± 19,0	4	63,2	63,2	1	55,4	55,4	1
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	5,2	5,2 ± 3,8	2	7,0	7	1	6,2	6,2	1
TLCOc SB (% Soll)	55,2	55,2 ± 27,1	2	66,0	66	1	58,8	58,8	1
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	37,0	36,7 ± 3,5	4	35,6	35,6 ± 3,3	2	32,2	32,2 ± 0,6	2
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	97,3	96,8 ± 8,5	4	94,8	94,8 ± 10,1	2	85,4	85,4 ± 2,8	2
pO <sub>2</sub> (mmHg)	73,5	68,2 ± 15,5	4	71,9	71,9 ± 11,3	2	76,2	76,2 ± 3,5	2
pO <sub>2</sub> (% Soll)	97,8	90,3 ± 22,4	4	86,6	86,6 ± 6,4	2	92,1	92,1 ± 3,6	2
Hb (g/dl)	13,4	13,5 ± 1,0	4	12,1	12,1 ± 0,42	2	10,0	10,0 ± 2,7	2

Lungenfunktion	ED			1. FU			2. FU		
Radiotherapie	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n
VC max (Liter)	3,7	3,6 ± 1,4	4	3,0	3,4 ± 1,8	3	2,5	2,5 ± 1,5	2
VC max (% Soll)	93,7	94,4 ± 10,8	4	96,7	96,5 ± 15,4	3	92,7	92,7 ± 34,9	2
FEV <sub>1</sub> (Liter)	2,0	2,0 ± 1,1	4	1,1	1,9 ± 1,4	3	0,8	0,8 ± 0,0	2
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	76,3	70,6 ± 22,9	4	59,4	69,3 ± 25,8	3	43,2	43,2 ± 8,8	2
FEV <sub>1</sub> /VC max	67,0	60,3 ± 21,4	4	59,0	53,8 ± 14,3	3	39,5	39,5 ± 23,4	2
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	0,4 ± 0,3	4	0,5	0,4 ± 0,2	3	0,6	0,6 ± 0,1	2
R tot (% Soll)	106,7	117,9 ± 89,3	4	167,2	138,2 ± 70,8	3	202,8	202,8 ± 43,2	2
TLC (Liter)	7,2	6,8 ± 1,7	4	7,2	6,1 ± 1,8	3	5,8	5,8 ± 2,2	2
TLC (% Soll)	103,0	102,4 ± 6,1	4	92,1	100,5 ± 18,3	3	107,6	107,6 ± 22,1	2
TLCO SB (mmol/min/kPa)	8,1	6,1 ± 3,6	3	3,8	3,8 ± 3,2	2	1,3	1,3	1
TLCO SB (% Soll)	81,0	65,7 ± 1,8	3	42,3	42,3 ± 25,8	2	20,0	20,0	1
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	-	-	0	6,0	6,0	1	-	-	0
TLCOc SB (% Soll)	-	-	0	60,0	60,0	1	-	-	0
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	34,5	34,3 ± 1,8	4	35,0	34,6 ± 2,4	3	36,1	36,1 ± 3,0	2
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	90,8	90,1 ± 4,5	4	92,1	90,1 ± 6,1	3	94,4	94,4 ± 7,0	2
pO <sub>2</sub> (mmHg)	62,3	61,1 ± 5,4	4	57,0	67,6 ± 20,1	3	51,8	51,8 ± 1,1	2
pO <sub>2</sub> (% Soll)	86,6	88,0 ± 8,1	4	87,7	88,5 ± 20,8	3	72,0	72,0 ± 9,1	2
Hb (g/dl)	13,6	13,9 ± 2,1	4	14,0	14,0 ± 0,4	2	13,0	13,0	1

Lungenfunktion	ED			1. FU			2. FU		
	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n
VC max (Liter)	2,1	2,1 ± 0,1	2	1,7	1,7	1	-	-	0
VC max (% Soll)	107,3	107,3 ± 17,4	2	99,4	99,4	1	-	-	0
FEV <sub>1</sub> (Liter)	1,4	1,4 ± 0,5	2	1,2	1,2	1	-	-	0
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	87,4	87,4 ± 11,0	2	85,2	85,2	1	-	-	0
FEV <sub>1</sub> /VC max	68,1	68,1 ± 20,1	2	69,0	69	1	-	-	0
R tot (kPa*s/Liter)	0,2	0,2 ± 0,0	2	0,3	0,3	1	-	-	0
R tot (% Soll)	80,3	80,3 ± 0,1	2	95,0	95	1	-	-	0
TLC (Liter)	4,5	4,5 ± 0,1	2	3,1	3,1	1	-	-	0
TLC (% Soll)	95,3	95,3 ± 11,3	2	70,2	70,2	1	-	-	0
TLCO SB (mmol/min/kPa)	4,4	4,4	1	2,7	2,7	1	-	-	0
TLCO SB (% Soll)	64,5	64,5	1	46,2	46,2	1	-	-	0
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	4,4	4,4	1	2,8	2,8	1	-	-	0
TLCOc SB (% Soll)	63,8	63,8	1	48,4	48,4	1	-	-	0
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	31,6	31,6 ± 3,7	2	29,1	29,1	1	-	-	0
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	81,8	81,8 ± 10,6	2	74,7	74,7	1	-	-	0
pO <sub>2</sub> (mmHg)	71,4	71,4 ± 9,3	2	67,9	67,9	1	-	-	0
pO <sub>2</sub> (% Soll)	89,3	89,3 ± 9,6	2	86,5	86,5	1	-	-	0
Hb (g/dl)	11,3	11,3 ± 2,3	2	9,3	9,3	1	-	-	0

Lungenfunktion	ED			1. FU			2. FU		
	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n	Median	MW ± SA	n
keine Therapie									
VC max (Liter)	1,7	1,8 ± 0,5	3	-	-	0	-	-	0
VC max (% Soll)	61,1	68,7 ± 23,4	3	-	-	0	-	-	0
FEV <sub>1</sub> (Liter)	1,3	1,3 ± 0,4	3	-	-	0	-	-	0
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	55,3	63,9 ± 18,0	3	-	-	0	-	-	0
FEV <sub>1</sub> /VC max	73,0	73,6 ± 4,9	3	-	-	0	-	-	0
R tot (kPa*s/Liter)	0,3	0,4 ± 0,2	3	-	-	0	-	-	0
R tot (% Soll)	107,1	122,1 ± 51,3	3	-	-	0	-	-	0
TLC (Liter)	5,1	4,3 ± 1,4	3	-	-	0	-	-	0
TLC (% Soll)	79,7	79,1 ± 25,2	3	-	-	0	-	-	0
TLCO SB (mmol/min/kPa)	3,7	3,7 ± 0,4	2	-	-	0	-	-	0
TLCO SB (% Soll)	52,3	52,3 ± 4,6	2	-	-	0	-	-	0
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	-	-	0	-	-	0	-	-	0
TLCOc SB (% Soll)	-	-	0	-	-	0	-	-	0
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	30,1	33,1 ± 5,3	3	-	-	0	-	-	0
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	79,0	86,5 ± 13,0	3	-	-	0	-	-	0
pO <sub>2</sub> (mmHg)	66,3	66,9 ± 13,8	3	-	-	0	-	-	0
pO <sub>2</sub> (% Soll)	86,1	92,6 ± 27,4	3	-	-	0	-	-	0
Hb (g/dl)	10,3	10,4 ± 0,4	3	-	-	0	-	-	0

**Tabelle A.2:** Lungenfunktionswerte nach Raucherstatus bei Erstdiagnose

Werte Lungenfunktionsprüfung	Rauchen	Erstdiagnose (Median)	n	p
VC max (Liter)	ja nein	3 3,6	59 6	-
VC max (% Soll)	ja nein	81 105,5	59 6	0,300
FEV <sub>1</sub> (Liter)	ja nein	1,9 2,7	59 6	-
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	ja nein	65,6 96,6	59 6	<b>0,024</b>
FEV <sub>1</sub> /VC max	ja nein	69,5 70,7	59 6	0,356
R tot (kPa*s/Liter)	ja nein	0,3 0,2	60 6	-
R tot (% Soll)	ja nein	88,7 71,7	60 6	0,564
TLC (Liter)	ja nein	5,7 5,5	59 6	-
TLC (% Soll)	ja nein	92,3 92,1	59 6	0,974
TLCO SB (mmol/min/kPa)	ja nein	5,3 7,2	48 5	-
TLCO SB (% Soll)	ja nein	61,5 83,1	48 5	<b>0,001</b>
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	ja nein	5,0 6,5	29 2	-
TLCOc SB (% Soll)	ja nein	53,3 80,1	29 2	0,052
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	ja nein	35 34,2	59 6	-
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	ja nein	92,6 90,5	59 6	0,380
pO <sub>2</sub> (mmHg)	ja nein	69,2 66,5	59 6	-
pO <sub>2</sub> (% Soll)	ja nein	90,4 91,26	59 6	0,765
Hb (g/dl)	ja nein	13,9 14,9	59 6	0,921

**Tabelle A.3:** Lungenfunktionswerte nach Tumorklassifikation bei Erstdiagnose

Werte Lungenfunktionsprüfung	Tumorklassifikation	Erstdiagnose (Median)	n	p
VC max (Liter)	NSCLC	3,1	67	-
	SCLC	2,5	10	
VC max (% Soll)	NSCLC	87,7	67	
	SCLC	73,6	10	<b>0,040</b>
FEV <sub>1</sub> (Liter)	NSCLC	2,2	67	-
	SCLC	1,6	10	
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	NSCLC	71,7	67	
	SCLC	57,8	10	0,087
FEV <sub>1</sub> /VC max	NSCLC	72	67	
	SCLC	64,8	10	0,347
R tot (kPa*s/Liter)	NSCLC	0,2	68	-
	SCLC	0,3	10	
R tot (% Soll)	NSCLC	78,5	68	
	SCLC	99,8	10	0,002
TLC (Liter)	NSCLC	5,6	67	-
	SCLC	5,1	10	
TLC (% Soll)	NSCLC	93,4	67	
	SCLC	80,8	10	0,088
TLCO SB (mmol/min/kPa)	NSCLC	5,4	57	-
	SCLC	4,2	6	
TLCO SB (% Soll)	NSCLC	64,4	57	
	SCLC	52	6	0,153
TLCOc SB (mmol/min/kPa)	NSCLC	5,6	29	-
	SCLC	4,6	5	
TLCOc SB (% Soll)	NSCLC	56,1	29	
	SCLC	47,9	5	0,318
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	NSCLC	35	67	-
	SCLC	35,1	10	
pCO <sub>2</sub> (% Soll)	NSCLC	92,11	67	
	SCLC	92,5	10	0,946
pO <sub>2</sub> (mmHg)	NSCLC	68	67	-
	SCLC	71,5	10	
pO <sub>2</sub> (% Soll)	NSCLC	91,6	67	
	SCLC	90,9	10	0,601
Hb (g/dl)	NSCLC	14	67	
	SCLC	12,4	10	0,067

### **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Ariana Gallace, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Auswirkungen der Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie auf die Lungenfunktion bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom“ selbständig verfasst, mich außer der 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.

München, 25.03.2021

Ort, Datum

Ariana Gallace

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand