

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

LMU Klinikum München

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

**Prädiktive und prognostische Marker für die Therapie
fortgeschrittener Lungenkarzinome**

Kumulative Habilitationsschrift

zum Erlangen der Lehrbefugnis (venia legendi)

für das Fach Innere Medizin

vorgelegt von Dr. med. Diego Erich Kauffmann-Guerrero

2023

für meine Lieben

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Einleitung.....	4
Immuntherapeutische Konzepte in der Behandlung Nicht-Kleinzelliger Lungenkarzinome	4
Zielgerichtete Therapie von onkogenen Treibermutationen	7
Mechanismen der Therapieresistenz und Toxizitätsentwicklung	9
Therapiekonzepte des Kleinzelligen Lungenkarzinoms.....	9
Fragestellungen und Verzeichnis der zur Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen	12
Zugehörige Originalpublikationen.....	12
Ergebnisse und Diskussion	13
Einfluss systemischer Inflammation und pro-inflammatorischer Zytokinprofile auf die Effektivität von Checkpoint-Inhibitoren bei der Behandlung Nicht-Kleinzelliger Lungenkarzinome	13
Ansprechen auf eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit onkogenen Treibermutationen	17
Stellenwert der FDG-PET-CT Diagnostik und der PERCIST Kriterien bei der Verlaufskontrolle unter Therapie mit Nivolumab.....	20
Klinikopathologische Charakterisierung von NSCLC Patienten mit seltenen oder komplexen EGFR-Mutationen.....	21
Untersuchung des Einflusses des Hedgehog-Signalweges auf die Resistenz gegenüber Pemetrexed in NSCLC Zellen.....	24
Klinisches Management und Stellenwerte der Lungenfunktionsdiagnostik bei Patienten mit Grad 3 Pneumonitis nach kombinierter Chemo-Radio-Immuntherapie	25
Einfluss prätherapeutischer Inflammation und febriler Neutropenie unter Erstlinienchemotherapie auf die Prognose Kleinzelliger Lungenkarzinome.....	27
Untersuchung des Stellenwerts der Thoraxchirurgie bei Kleinzelligen Lungenkarzinomen an einer großen Kohorte des Münchner Krebsregisters	28
Ausblick	30
Literaturverzeichnis.....	33
Schriftenverzeichnis	37

Einleitung

Das Lungenkarzinom ist mit 2,2 Millionen Neudiagnosen im Jahr 2020 weltweit bei Männern die häufigste und bei Frauen nach dem Mamakarzinom die zweithäufigste Tumorerkrankung. In beiden Geschlechtern ist das Lungenkarzinom jedoch seit Jahren die am häufigsten zum Tode führende Krebsentität (1, 2). Dies liegt vor allem daran, dass nach wie vor etwa 60% der Patienten in fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadien diagnostiziert werden und somit nicht oder nur sehr begrenzt einer kurativen Therapie zugänglich sind.

Das bereits in den USA und einigen Ländern Europas eingeführte Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomographie für Hochrisikogruppen konnte in den zugrundeliegenden Studien die mit Lungenkrebs assoziierte Mortalität um 17-39% und auch die Gesamtmortalität signifikant senken (3), sodass zu hoffen bleibt, dass hierdurch in den kommenden Jahren eine gewisse Reduktion der Lungenkarzinom spezifischen Sterblichkeit erreicht werden kann.

Nichtsdestotrotz konnte in den letzten Jahren im Bereich der Systemtherapie fortgeschrittener Lungenkarzinome durch die Entwicklung zielgerichteter Therapien sowie durch den breiten Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren zumindest für eine gewisse Patientengruppe eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose erzielt werden.

Für einen Großteil der Patienten ist aktuell jedoch nur sehr rudimentär verstanden, welche der zahlreichen Therapieoptionen die erfolversprechendste ist, warum einige Patienten sehr lange und andere gar nicht von einer bestimmten Therapieform profitieren oder welche Gegebenheiten das Entstehen von therapieassoziiertes Toxizität begünstigen. Hier gilt es in der Zukunft spezifische prädiktive und prognostische Marker zu etablieren, die in der klinischen Entscheidungsfindung helfen, für den individuellen Lungenkarzinompatienten die Therapie optimal zu steuern.

Ziel dieses Habilitationsprojekts ist es daher, klinisch relevante und im Alltag anwendbare Marker zu definieren, um die Prognose individueller Patienten besser einschätzen sowie eine optimale Therapieführung gestalten zu können.

Immuntherapeutische Konzepte in der Behandlung Nicht-Kleinzelliger Lungenkarzinome

Lange Zeit galten die Lungenkarzinome als „nicht immunogene“ Tumore, nachdem erste immuntherapeutische Studien mit Tumolvakzinen scheiterten (4). Dieses Paradigma hat sich in den letzten Jahren jedoch gänzlich ins Gegenteil gekehrt, als die herausragende Effektivität der neuen Checkpoint-Inhibitoren bei den Nicht-Kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) offensichtlich wurde.

Checkpoint-Inhibitoren blockieren sogenannte Immun-Checkpoints, mit deren Hilfe Tumorzellen die körpereigene Immunantwort unterlaufen können (5). Fünf Programmed Death- (PD-1) und Programmed Death Ligand (PD-L1) Inhibitoren sowie ein Cytotoxic T-Lymphocyte associated Protein 4 (CTLA4) Blocker sind aktuell in Deutschland als Monotherapie oder in verschiedensten Kombinationen zur Behandlung fortgeschrittener Lungenkarzinome zugelassen (6).

Als einziger prädiktiver Marker ist bisher die Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen etabliert. Im Falle einer PD-L1 Expression auf den Tumorzellen von $\geq 50\%$ kann eine Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Atezolizumab oder Cemiplimab) oder eine Immuntherapie in Kombination mit einer Platindoublette in der Erstlinientherapie zum Einsatz kommen (6-8). Für die Keynote-024 Studie liegen hierzu mittlerweile die längsten Follow-Up Daten für eine Immunmonotherapie in der Erstlinie vor. Hier konnte eine deutliche Überlegenheit für den PD-1 Inhibitor Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer alleinigen platinhaltigen Chemotherapie hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,63; 30,0 vs. 14,2 Monate) gezeigt werden (9).

Eine große aktuelle Analyse der FDA von gepoolten Daten aus allen relevanten Zulassungsstudien bestätigte, dass, wenn auch bei numerisch geringerer Ansprechrage, die Immunmonotherapie in der Gruppe der PD-L1 hoch exprimierenden Patienten der Chemo-Immun-Kombination bzgl. des Überlebens nicht unterlegen ist (10).

Für Patienten mit einer PD-L1 Expression kleiner 50% ist eine kombinierte Chemo-Immuntherapie der Standard. Hier ist die Histologie des NSCLCs (Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom) zur Auswahl des Therapieschemas von Bedeutung.

Bei einem Nicht-Plattenepithelkarzinom wird in der Regel eine kombinierte Chemo-Immun-Therapie mit einem Platinderivat und Pemetrexed oder Paclitaxel als Erstlinientherapie eingesetzt, wobei Plattenepithelkarzinome primär mit Paclitaxel als Kombinationspartner behandelt werden. Eine Hinzunahme von Bevacizumab als antiangiogenetische Substanz ist möglich (11).

Die KEYNOTE-189 Studie zeigte im 5-Jahres Update von 2022 eine Verbesserung im Gesamtüberleben mit Pembrolizumab und einer Kombinationstherapie mit Carboplatin und Pemetrexed, unabhängig vom PD-L1 Status, im Vergleich zu einer reinen Chemotherapie ohne Immuntherapie (22,0 Monate vs. 10,6 Monate (HR 0,60)). Der Überlebensvorteil war vom Grad der PD-L1 Expression abhängig. Trotz alledem profitieren auch die PD-L1 negativen Patienten signifikant von einer Pembrolizumabgabe (12).

Bei Plattenepithelkarzinomen führte die Kombinationstherapie mit einem Platinderivat, (nab-) Paclitaxel und einer Immuntherapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer reinen Kombinationschemotherapie ebenfalls zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,71; Median 17,2 vs. 11,6 Monate). Die 5-Jahres Überlebensraten lagen bei 18,4% im Chemo-Immuntherapie Arm und bei 9,7% im reinen Chemotherapie Arm (13).

In der Checkmate-9LA Studie führte die Kombinationstherapie mit Ipilimumab/Nivolumab mit 2 Zyklen Chemotherapie im Vergleich zu einer reinen Chemotherapie mit 4 Zyklen zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,72; Median 15,8 vs. 11,0 Monate) (14). Hierbei profitierten sowohl die Plattenepithelkarzinome als auch die Nicht-Plattenepithelkarzinome von der Kombinationstherapie mit Ipilimumab/Nivolumab mit 2 Zyklen Chemotherapie unabhängig von der PD-L1 Expression (15). **Tabelle 1** gibt eine Übersicht über die aktuell zugelassenen Erstlinientherapien für NSCLC Patienten im Stadium IV.

Tabelle 1. Aktuell zugelassenen Erstlinien-Therapien für Patienten mit NSCLC im Stadium IV. Overall response rate (ORR), Duration of response (DoR), median progression free survival (mPFS), median overall survival (mOS).

	Keynote-189 (12)	Keynote-407 (13)	IMPOWER-150 (16)	CheckMate-9LA (14)
Therapie	Carboplatin/Pemetrexed/ Pembrolizumab vs. Carboplatin/Pemetrexed	Carboplatin/(nab)- Paclitaxel/Pembrolizumab vs. Carboplatin/(nab)-Paclitaxel	Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab/ Atezolizumab vs. Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab	Nivolumab/Ipilimumab + Histologie abhängige Platindoublette vs. Chemotherapie allein
ORR	48.3% vs. 19.9%	62.6% vs. 38.4%	56% vs. 41%	38.0% vs. 25.4%
DoR	12.6 Monate vs. 7.1 Monate	8.8 Monate vs. 4.9 Monate	9.0 Monate vs. 5.7 Monate	13.0. Monate vs. 5.6 Monate
mPFS	9.0 Monate vs. 4.9 Monate HR = 0.50	8.0 Monate vs. 5.1 Monate HR = 0.59	8.3 Monate vs. 6.0 Monate HR = 0.62	6.7 Monate vs. 5.3 Monate HR = 0.67
mOS	22.0 Monate vs. 10.6 Monate HR = 0.60	17.2 Monate vs. 11.6 Monate HR = 0.71	19.2 Monate vs. 14.7 Monate HR = 0.80	15.8 Monate vs. 11.0 Monate HR = 0.72
Zulassung	Adenokarzinome ohne EGFR- Mutation oder ALK-Translokation, unabhängig vom PD-L1 Status	Plattenepithelkarzinome unabhängig vom PD-L1 Status	Adenokarzinome ohne EGFR- Mutation oder ALK-Translokation unabhängig vom PD-L1 Status	Adenokarzinome ohne EGFR- Mutation oder ALK-Translokation und Plattenepithelkarziome, unabhängig vom PD-L1 Status

	Keynote-024 (9)	IMPOWER-110 (17)	EMPOWER-Lung1 (18)
Therapie	Pembrolizumab vs. Histologie abhängige Platindoublette	Atezolizumab vs. Histologie abhängige Platindoublette	Cemiplimab vs. Histologie abhängige Platindoublette
ORR	44.8% vs. 27.9%	38.3% vs. 28.6%	39% vs. 20%
DoR		38.9 Monate vs. 5.8 Monate	16.7 Monate vs. 6.0 Monate
mPFS	10.3 Monate vs. 6.9 Monate HR 0.50	7.2 Monate vs. 5.5 Monate HR 0.67	8.2 Monate vs. 5,7 Monate HR 0.54
mOS	30.0 Monate vs. 14.2 Monate HR = 0.63	20.2 Monate vs. 13.1 Monate HR 0.59	NR vs. 14.2 Monate HR = 0.57
Zulassung	Monotherapie beim NSCLC mit einer PD-L1 Expression ≥ 50%	Monotherapie beim NSCLC mit einer PD-L1 Expression ≥ 50%	Monotherapie beim NSCLC mit einer PD-L1 Expression ≥ 50%

Die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist somit für nahezu alle NSCLC Patienten ohne aktivierende Treibermutation fester Bestandteil der Erstlinientherapie. Nichtsdestotrotz stellt die PD-L1 Expression auf den Tumorzellen nach wie vor den einzigen klinisch relevanten Prädiktionsmarker dar, welcher jedoch auch nicht perfekt korreliert. So zeigen unselektionierte NSCLC Patienten mit einer PD-L1 Expression ≥ 50% eine Ansprechrate auf eine Pembrolizumab Monotherapie von 33,3-50%. Bei Patienten mit einer Expression von 1-50% liegt das Ansprechen bei nur 16,7-25,0% (19). Somit profitieren viele Patienten mit relevanter PD-L1 Expression nicht von einer Checkpoint-Inhibition, wobei immerhin 15,7%

der Patienten ohne PD-L1 Expression auf eine Therapie mit Pembrolizumab ansprechen (19). Zudem definieren die zulassungsrelevanten Studien zum Teil unterschiedliche Grenzwerte für die PD-L1 Expression, was einen Vergleich zusätzlich erschwert. Neue klinisch relevante Marker müssen daher identifiziert werden, um den Therapieerfolg einer Immuntherapie für Patienten mit NSCLC prä-therapeutisch und im Therapieverlauf einschätzen zu können. Dadurch würde es möglich aus der Fülle der möglichen Optionen, die möglichst optimale für den einzelnen Patienten wählen zu können. Die Identifizierung potenzieller Biomarker für das Ansprechen auf und den Therapieerfolg untere einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren ist ein Ziel des vorliegenden Habilitationsprojekts.

Zielgerichtete Therapie von onkogenen Treibermutationen

Wie in nahezu keiner anderen Tumorentität hat sich bei den Lungenkarzinomen in den vergangenen Jahren die zielgerichtete Tumorthherapie zu einem festen Bestandteil der Therapiekonzepte entwickelt.

Bei ca. 15-20% der Patienten mit Adenokarzinom kann eine in der Erstlinie behandelbare Treibermutation nachgewiesen werden (20). Diese finden sich gehäuft bei jüngeren Frauen, welche wenig oder gar nicht geraucht haben (20). Zieht man auch für die Zweitlinie zugelassene Therapieoptionen in Betracht, weisen etwa 50% aller Adenokarzinome eine zielgerichtet therapiebare Mutation auf.

Für den Fall, dass eine dieser genetischen Aberrationen nachgewiesen wird, ist häufig eine Therapie mit einem oralen Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) möglich. Für Mutationen im Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR), Translokationen der Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), der Rearranged during Transfection Kinase (RET) und der Proto-Oncogene Tyrosine-proteine Kinase ROS (ROS1) sowie Mutationen im BRAF-Gen stehen bereits zugelassenen Erstlinien-Therapien zu Verfügung. Daher empfehlen alle nationalen und internationalen Leitlinien mindestens die prä-therapeutische Untersuchung von EGFR-Mutationen, ALK-, RET- und ROS-1 Fusionen sowie von BRAF-Mutationen (6-8). Idealerweise finden diese Untersuchungen im Rahmen einer Panel-Testung mittels Next-Generation Sequencing (NGS) statt. Für weitere bekannte onkogene Treibermutationen existieren nach Versagen einer vorangegangenen Chemotherapie ebenfalls zielgerichtete Therapieoptionen (**Tabelle 2**).

Tabelle 2. Zielgerichtete Therapieoptionen bei Patienten mit onkogenen Treibermutationen. (Fett gedruckt: aktuell mit Zulassung).

EGFR	ALK	ROS-1	BRAF	RET	KRAS	MET	HER-2
Osimertinib	Lorlatinib	Crizotinib	Trametinib + Dabrafenib	Selpercatinib	Sotorasib	Tepotinib	Afatinib
Afatinib	Alectinib	Entrectinib		Pralsertinib	Adagrasib	Crizotinib	Trastuzumab- Deruxtecan
Dacomitinib	Brigatinib	Lorlatinib				Capmatinib	Poziotinib
Erlotinib	Crizotinib	Cabozantinib				Cabozantinib	
Gefitinib	Ceritinib						
Amivantamab*							
Mobocertinib*							

* Für Exon-20 Insertionen

TKI-Therapien zeichnen sich durch eine verbesserte Wirksamkeit mit insgesamt weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu platinhaltigen Chemotherapien aus.

Aufgrund der hohen Wirksamkeit der TKIs auch nach Vorbehandlung sowie der hohen Cross-Over Raten in den Zulassungsstudien, konnten neben beeindruckenden Ansprechraten und PFS-Vorteilen für die TKIs Vorteile im Gesamtüberleben lange nicht schlüssig gezeigt werden. Diese Lücke wurde inzwischen durch große Registerdaten geschlossen; diese zeigten, dass Patienten mit klassischen EGFR-Mutationen unter TKI Therapie ein besseres Gesamtüberleben aufwiesen als unter einer reinen Chemotherapie (EGFR-TKI 31,5 Monate gegenüber 9,6 Monaten unter Chemotherapie (HR 0,169)) (21). Zudem konnte jetzt auch prospektiv in der FLAURA-Studie gezeigt werden, dass durch eine Erstlinientherapie mit Osimertinib ein signifikanter OS-Vorteil gegenüber Erst-Generations-TKIs und damit auch gegenüber der Chemotherapie erzielt wird (22).

Trotz des immensen Zugewinns durch die zielgerichteten Therapien entwickeln nahezu alle Patienten im Verlauf Ihrer Erkrankung Resistenzen gegen die zur Verfügung stehenden TKIs. Daher ist im Falle eines Tumorprogresses eine Rebiopsie zur Beurteilung potenzieller Resistenzmechanismen sinnvoll, um potentiell behandelbare Resistenzmechanismen zu detektieren.

Die Frage nach der optimalen Therapiesequenz und danach, ob Patienten mit aktivierenden Treibermutationen zusätzlich von einer Checkpoint-Inhibition profitieren, ist aktuell noch größtenteils unklar. Ebenso der Umgang mit Patienten, welche atypische Mutationen oder komplexe genetische Veränderungen mit mehreren Treibermutationen aufweisen. Gerade diese Patientengruppen wurden im Rahmen dieses Habilitationsprojekts näher untersucht mit dem Ziel die Rolle seltener und komplexer Mutationen besser zu verstehen sowie die

Effektivität anderer Therapieformen (Immuntherapie und Chemotherapie) bei Patienten mit onkogenen Treibermutationen zu untersuchen.

Mechanismen der Therapieresistenz und Toxizitätsentwicklung

Jeglicher onkologische Therapieerfolg im Bereich der Systemtherapie wird limitiert durch Therapieresistenz oder Toxizität. Unabhängig davon, ob die systemische Therapie mittels Chemotherapie, Tyrosinkinase-Inhibition, Checkpoint-Inhibition oder Kombinationen daraus durchgeführt wird, muss die Therapie bei nahezu allen Lungenkarzinompatienten irgendwann beendet werden, da entweder ein Progress (Therapieresistenz) oder nicht tolerable Toxizität auftritt.

Daher ist das Verständnis von den Mechanismen der Therapieresistenz sowie der Toxizitätsentwicklung ein unabdingbarer Schritt, um diese Problematik umgehen zu können, und um damit den Therapieerfolg zu verstärken. Leider sind diese Mechanismen bisher nur in groben Ansätzen erforscht.

Im Falle der Treibermutationen sind bereits erste Erkenntnisse der Resistenzforschung in die Klinik eingegangen. So lassen sich unter EGFR-TKI Therapie bestimmte Resistenzmechanismen wie eine T790M-Mutation oder MET-Amplifikationen regelhaft beobachten und können bereits zum Teil erneut zielgerichtet behandelt werden (23, 24).

Weiterhin wurde beobachtet, dass Patienten mit verschiedenen Mutationsmustern unterschiedlich gut auf eine Checkpoint-Inhibition ansprechen (25). Hier fehlen jedoch ebenfalls noch schlüssige, insbesondere prospektive Daten.

Vor diesem Hintergrund wurden in diesem Habilitationsprojekt Zusammenhänge von klinikopathologischen Merkmalen und Therapieresistenz identifiziert, um Ansatzpunkte für eine bessere Therapiesteuerung zu entwickeln.

Das spezifische Toxizitätsprofil der Checkpoint-Inhibitoren stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar (26). Da nahezu jedes Organsystem von einer überschießenden Immunantwort betroffen sein kann, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachbereiche unabdingbar. Die Evaluation klinisch anwendbarer Diagnose- und Therapiestrategien für immunvermittelte Nebenwirkungen war ebenfalls Ziel der vorliegenden Arbeit.

Therapiekonzepte des Kleinzelligen Lungenkarzinoms

Das Kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) stellt etwa 15% aller Lungenkarzinomen, tritt nahezu nur bei starken Rauchern auf und ist durch sein aggressives Wachstum mit einer immensen Morbidität und Mortalität charakterisiert (27).

Trotz großer Fortschritte in der Therapie der NSCLCs durch Identifizierung genetischer Subgruppen, zielgerichteter Therapien und dem großen Erfolg der Immuntherapie, beträgt

das 1 Jahres Überleben der SCLCs mit Chemotherapie nur etwa 20% bis 40% (27). Entscheidend für die Prognose des SCLC ist das initiale Tumorstadium. Patienten mit lokalisierter Erkrankung (Limited Disease) haben durchweg eine bessere Prognose als Patienten mit Fernmetastasierung (Extensive Disease). Die mediane Überlebenszeit ist im Stadium I mit 386 Tagen am günstigsten im Vergleich zu 164 Tagen im Stadium IV (28). Ein Alter unter 70 Jahren, guter ECOG-Performancestatus und eine normwertige LDH sind in allen Tumorstadien als prognostisch günstige Faktoren beschrieben (28, 29).

Es existieren jedoch keine gesicherten genetischen Marker, welche eine prädiktive oder prognostische Aussage für das SCLC erlauben.

Das SCLC weist eine immens hohe genetische Mutationslast auf (30). Obwohl in vielen Studien die totale Mutationslast als prädiktiver Marker für die Effektivität einer Checkpoint-Inhibition identifiziert wurde, fielen die meisten Immuntherapiestudien beim SCLC negativ aus. Dennoch konnte kürzlich, wenn auch nur eine geringe, Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Zugaben der PD-L1 Inhibitoren Atezolizumab und Durvalumab zur platinhaltigen Chemotherapie erreicht werden (31, 32).

Fast alle SCLCs weisen eine Tumorprotein 53 (TP53)- und Retinoblastoma-Protein (RB)-Mutation auf, welche wohl für das aggressive Tumorwachstum verantwortlich sind. Anders als beim NSCLC konnten jedoch bisher neben diesen mutierten Tumorsuppressorgenen keine regelhaft auftretenden Mutationen in therapeutisch angehbaren Onkogenen identifiziert werden (30). Somit bleiben die therapeutischen Optionen sowie die Prognose von Patienten mit SCLC weiter beschränkt, da in der Zweitlinie aktuell nur Topotecan als zugelassene Therapieoption in Europa zur Verfügung steht und die Ansprechraten und Überlebenszeiten hierunter ebenfalls sehr begrenzt sind (33).

Einen neuen interessanten therapeutischen Ansatz stellt der Einsatz von sogenannten Antikörper-Drug Konjugaten dar. Hierbei wird eine zytotoxische Substanz gebunden an einen gegen spezifische Oberflächenproteine gerichteten Antikörper direkt an die Tumorzelle gebracht. Dadurch soll eine gezieltere Therapie mit geringerer Toxizität ermöglicht werden (34).

Erste Studien konnten zeigen, dass das Delta-like 3 (DLL-3) Protein, ein Inhibitor des NOTCH-Signalweges, regelhaft auf SCLC-Zellen, jedoch nicht auf normalen Körperzellen exprimiert ist (35-37). Damit bietet DLL-3 in zweierlei Hinsicht eine interessante Zielstruktur:

- 1.) Ein spezifisches Antigen als Ziel von Antikörper-Drug-Konjugaten und
- 2.) ein mögliches Target für Signalweg gerichtete Therapieansätze mittels small-molecules

Einige Substanzen sind bereits in präklinischer und klinischer Entwicklung. Das Antikörper-Drug-Konjugat Rovalpituzumab-Terisin (Rova-T) konnte in frühen klinischen Studien ermutigende Ansprechraten bei vorbehandelten SCLC Patienten erzielen (38). Diese konnten sich allerdings in einer Phase III Studie nicht bestätigen, in welcher in der Zweitlinie

sogar ein Überlebensnachteil unter Rova-T verglichen mit Topotecan festgestellt wurde (39). Weitere sich in der Entwicklung befindliche Substanzen sind AMG-757 und AMG-119, welche nach Bindung an DLL-3 eine Tumor-gerichtete Immunantwort durch Rekrutierung von T-Zellen erzielen sollen (40, 41). Trotz dieser vielversprechenden Ansätze ist die Biologie und die klinische Signifikanz hinter DLL-3 und dem NOTCH-Signalweg beim SCLC noch unzureichend verstanden. Zudem sind den nach wie vor gültigen prognostischen Markern (Tumorstadium, Performance-Status, LDH), welche in den 1990er Jahren definiert wurden, keine weiteren klinisch relevanten Marker gefolgt. Diese zu identifizieren und vor allem auf die neuen Therapiekonzepte (Immuntherapie, Antikörper-Drug-Konjugate) anzuwenden ist ein weiteres Ziel innerhalb dieses Habilitationsprojekts.

Fragestellungen und Verzeichnis der zur Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

Die Habilitationsarbeit hat vor dem beschriebenen wissenschaftlichen Hintergrund folgende Fragestellungen, welche im Anschluss detailliert beschrieben werden, untersucht:

1. Einfluss systemischer Inflammation und pro-inflammatorischer Zytokinprofile auf die Effektivität von Checkpoint-Inhibitoren bei der Behandlung Nicht-Kleinzelliger Lungenkarzinome
2. Ansprechen auf eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit onkogenen Treibermutationen
3. Stellenwert der FDG-PET-CT Diagnostik und PERCIST Kriterien bei der Verlaufskontrolle unter Therapie mit Nivolumab
4. Klinikopathologische Charakterisierung von NSCLC Patienten mit uncommon oder komplexen EGFR-Mutationen
5. Untersuchung des Einflusses des Hedgehog-Signalweges auf die Resistenz gegenüber Pemetrexed in NSCLC Zellen
6. Klinisches Management und Stellenwerte der Lungenfunktionsdiagnostik bei Patienten mit Grad 3 Pneumonitis nach kombinierter Chemo-Radio-Immuntherapie
7. Einfluss prä-therapeutischer Inflammation und febriler Neutropenie unter Erstlinienchemotherapie auf die Prognose Kleinzelliger Lungenkarzinome
8. Untersuchung des Stellenwerts der Thoraxchirurgie bei Kleinzelligen Lungenkarzinomen an einer großen Kohorte des Münchner Krebsregisters

Zugehörige Originalpublikationen:

1. **Kauffmann-Guerrero D**, Kahnert K, Kiefl R, Sellmer L, Walter J, Behr J, Tufman A: Systemic inflammation and pro-inflammatory cytokine profile predict response to checkpoint inhibitor treatment in NSCLC: a prospective study. *Sci Rep* 2021, 11(1):10919.
2. **Kauffmann-Guerrero D***, Tufman A*, Kahnert K, Bollmann BA, Reu S, Syunyaeva Z, Schneider C, Manapov F, Huber RM, Golpon H: Response to Checkpoint Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer with Molecular Driver Alterations. *Oncol Res Treat* 2020, 43(6):289-298. *both authors contributed equally to this work
3. **Kauffmann-Guerrero D**, Schindler A, Tufman A, Syunyaeva Z, Pfluger T, Huber RM, Berger F, Kahnert K: Response assessment in non-small cell lung cancer immunotherapy: initial experiences in utilizing FDG PET/CT and the PD-1 blocker nivolumab. *memo - Magazine of European Medical Oncology* 2019, 12(2):149-155.
4. **Kauffmann-Guerrero D**, Huber RM, Reu S, Tufman A, Mertsch P, Syunyaeva Z, Jung A, Kahnert K: NSCLC Patients Harboring Rare or Complex EGFR Mutations Are More Often Smokers and Might Not Benefit from First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Respiration* 2018, 95(3):169-176.
5. Liu Y, Huber RM, Kiefl R, Tufman A, **Kauffmann-Guerrero D**: Hedgehog Pathway Activation Might Mediate Pemetrexed Resistance in NSCLC Cells. *Anticancer Res* 2020, 40(3):1451-1458.

6. **Kauffmann-Guerrero D**, Taugner J, Eze C, Kasmann L, Li M, Tufman A, Manapov F: Clinical Management and Outcome of Grade III Pneumonitis after Chemoradioimmunotherapy for Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer-A Prospective Longitudinal Assessment. *Diagnostics (Basel)* 2021, 11(11).
7. **Kauffmann-Guerrero D***, Kahnert K*, Syunyaeva Z, Tufman A, Huber RM: Pretherapeutic Inflammation Predicts Febrile Neutropenia and Reduced Progression-Free Survival after First-Line Chemotherapy in SCLC. *Oncol Res Treat* 2018, 41(9):506-512. *both authors contributed equally to this work
8. **Kauffmann-Guerrero D**, Walter J, Kovacs J, Sellmer L, Hatz RA, Behr J, Schubert-Fritschle G, Tufman A, Schneider CP: The Role of Thoracic Surgery in Small Cell Lung Cancer - A Large Longitudinal Analysis (2002-2015) Based on Real-World Data. *Clin Lung Cancer* 2022.

Ergebnisse und Diskussion

Einfluss systemischer Inflammation und pro-inflammatorischer Zytokinprofile auf die Effektivität von Checkpoint-Inhibitoren bei der Behandlung Nicht-Kleinzelliger Lungenkarzinome (42)

Die Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren hat vor etwa 7 Jahren die Zweitlinien-Behandlung des metastasierten NSCLC dramatisch verändert, bei besserer Verträglichkeit und deutlicher Überlegenheit bezüglich des Überlebens im Vergleich mit dem damaligen Standard Docetaxel (43-46). Jedoch fehlen bisher verlässliche Biomarker, um das Ansprechen und Überleben in dieser Patientengruppe unter Checkpoint-Inhibitor Monotherapie abzuschätzen. PD-L1 stellte sich zwar als korrelierender Marker heraus, jedoch zeigen unselektionierte NSCLC Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ eine Ansprechrate auf eine Pembrolizumab Monotherapie von nur 33,3-50%. Bei Patienten mit einer Expression von 1-50% liegt das Ansprechen bei nur 16,7-25,0% (19). Daher sollte in diesem Forschungsprojekt untersucht werden, ob Marker der systemischen Inflammation sowie prä-therapeutische Zytokinprofile als zusätzliche Biomarker zur Therapiesteuerung herangezogen werden können.

29 Patienten mit metastasiertem NSCLC, die eine PD-1 Inhibitor Therapie in der Zweitlinie erhielten, wurden prospektiv eingeschlossen. Verschieden Scores der systemischen Inflammation (**Tabelle 3**) sowie Serum-Zytokinlevel (IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ und TNF- α) wurde vor Therapieeinleitung und zum Zeitpunkt des ersten Staging unter Therapie bestimmt.

Patienten mit prä-therapeutischen Zeichen einer akuten Inflammation (Erhöhung der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) und des Systemic Inflammation Index (SII), sowie eine erniedrigten Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio) wiesen ein signifikant reduziertes Ansprechen auf die Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor auf (**Abbildung 1 A-C**). Die bestmöglichen Cut-Offs der einzelnen Scores wurden in der untersuchten Kohorte mittels ROC-Analyse bestimmt. Hierbei diskriminierte die NLR, der SII und der CRP-Wert signifikant Patienten in Bezug auf ihr progressionsfreies Überleben (PFS) (**Abbildung 1 D-F**).

Tabelle 3. Verwendete Inflammations-Scores. Entnommen aus (42).

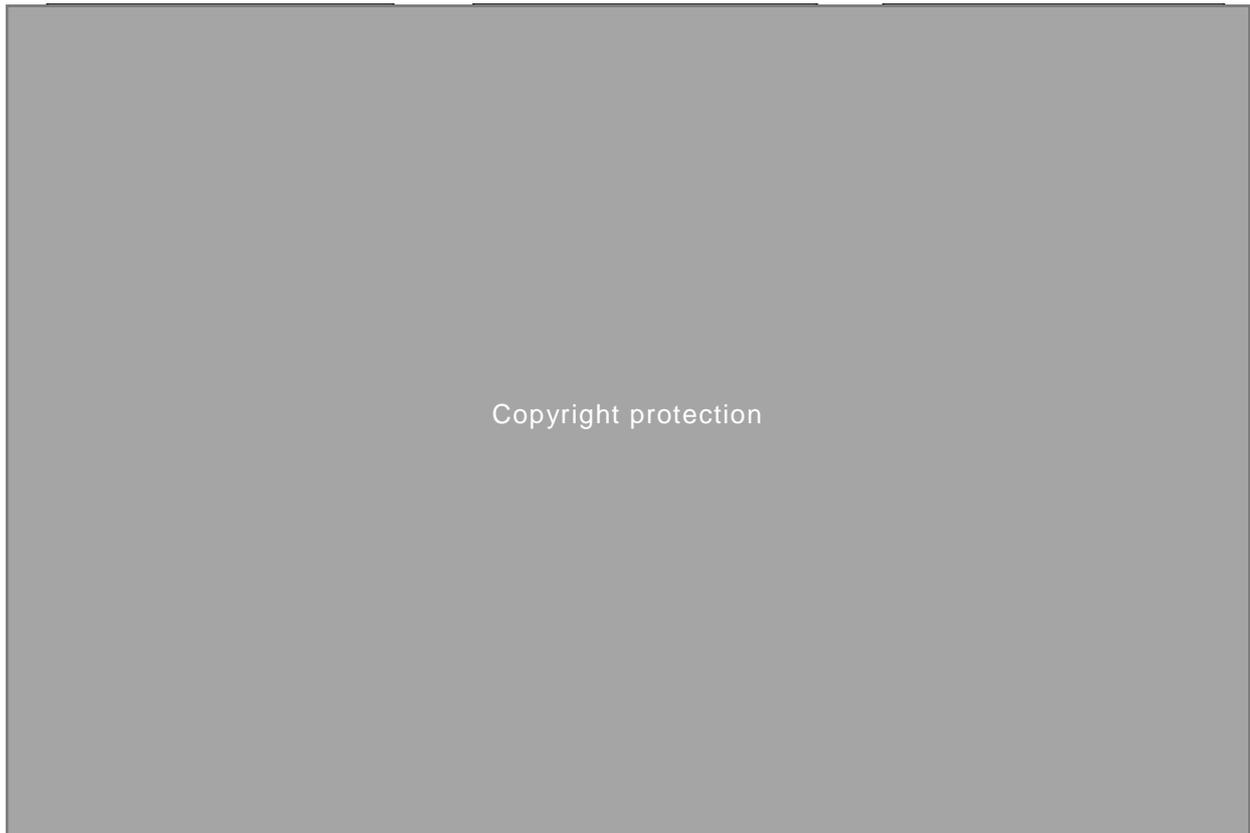


Abbildung 1. Prä-therapeutische Inflammations-Scores korrelieren mit dem Ansprechen und dem Überleben von NSCLC Patienten unter Immunmonotherapie. Patienten mit initialem Therapieansprechen zeigten signifikant geringere Level an (A) Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio (NLR), (B) Systemic Inflammation Index (SII) oder erhöhte Werte der (C) Platelet zu Lymphocyte Ratio (PLR). Das PFS war signifikant länger bei Patienten mit niedrigem NLR (D), niedrigem SII (E) und niedrigem CRP (F). Modifiziert nach (42).

Bei der Analyse der Serum-Zytokinprofile waren eine Erhöhung der akute Phase Zytokine Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 8 (IL-8) mit einem schlechteren Ansprechen und einer Reduktion des PFS assoziiert. Dem gegen über stellten sich höhere Interferon Gamma (IFN- γ) Werte als günstiger prädiktiver und prognostischer Marker heraus (**Abbildung 2**).

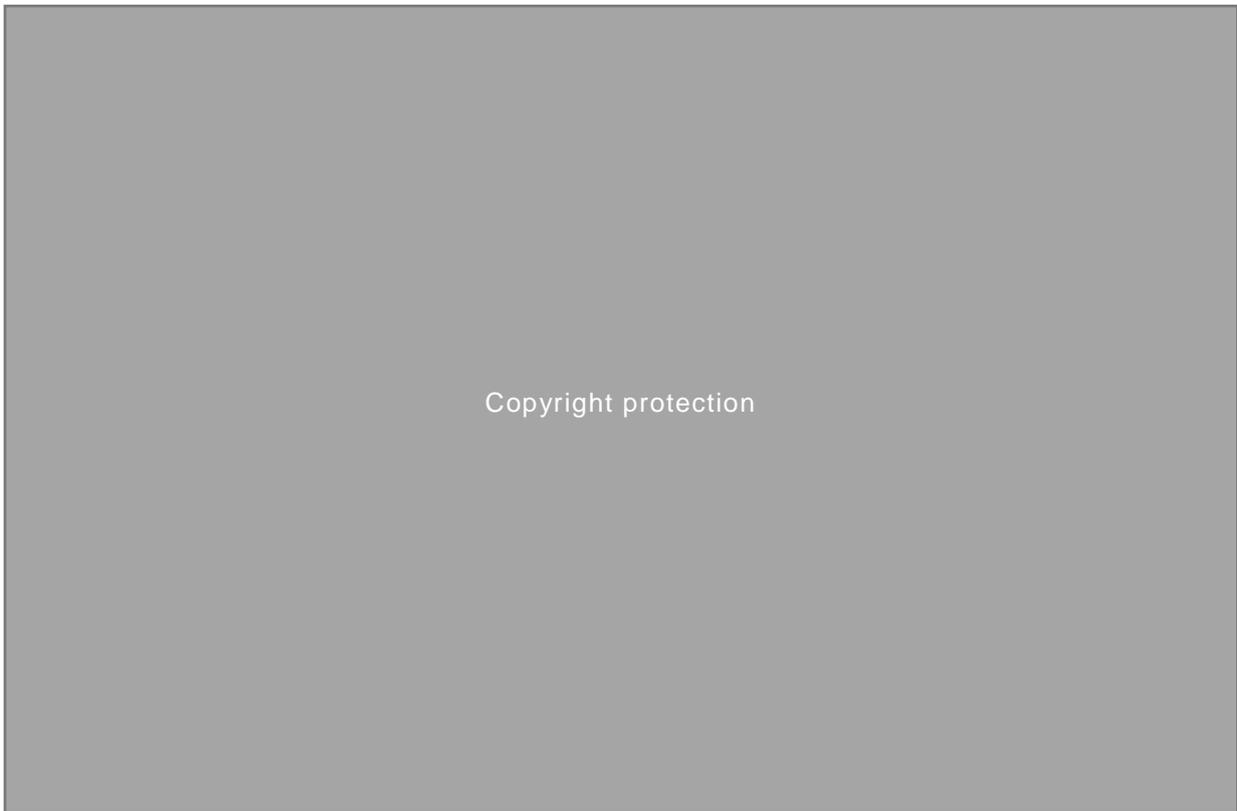


Abbildung 2. Prä-therapeutische Zytokin-Level korrelieren mit dem Ansprechen und dem Überleben von NSCLC Patienten unter Immunmonotherapie. Patienten mit initialem Ansprechen zeigten signifikant niedrigere Level von (A) Interleukin 6 (IL-6), (B) Interleukin 8 (IL-8) oder erhöhte Level von (C) Interferon Gamma (IFN- γ). Das PFS war signifikant länger bei Patienten mit niedrigerem IL-6 (D), niedrigerem IL-8 (E) and hohem IFN- γ (F). Modifiziert nach (42).

Patienten mit langanhaltendem Therapieansprechen zeigten signifikant niedrigere Level von IL-6 ($p < 0.001$), NLR ($p = 0.002$) und SII ($p = 0.002$). Zudem war diese Gruppe durch signifikant höhere IFN- γ Werte ($p < 0.001$) charakterisiert.

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass die Dynamik der Zytokin-Level (weg von einer akuten Inflammation (IL-6, IL-8 high) hin zu einer gezielten T-Zell Antwort (IFN- γ high)) prädiktive für einen langanhaltendes Therapieansprechen war (**Abbildung 3**).

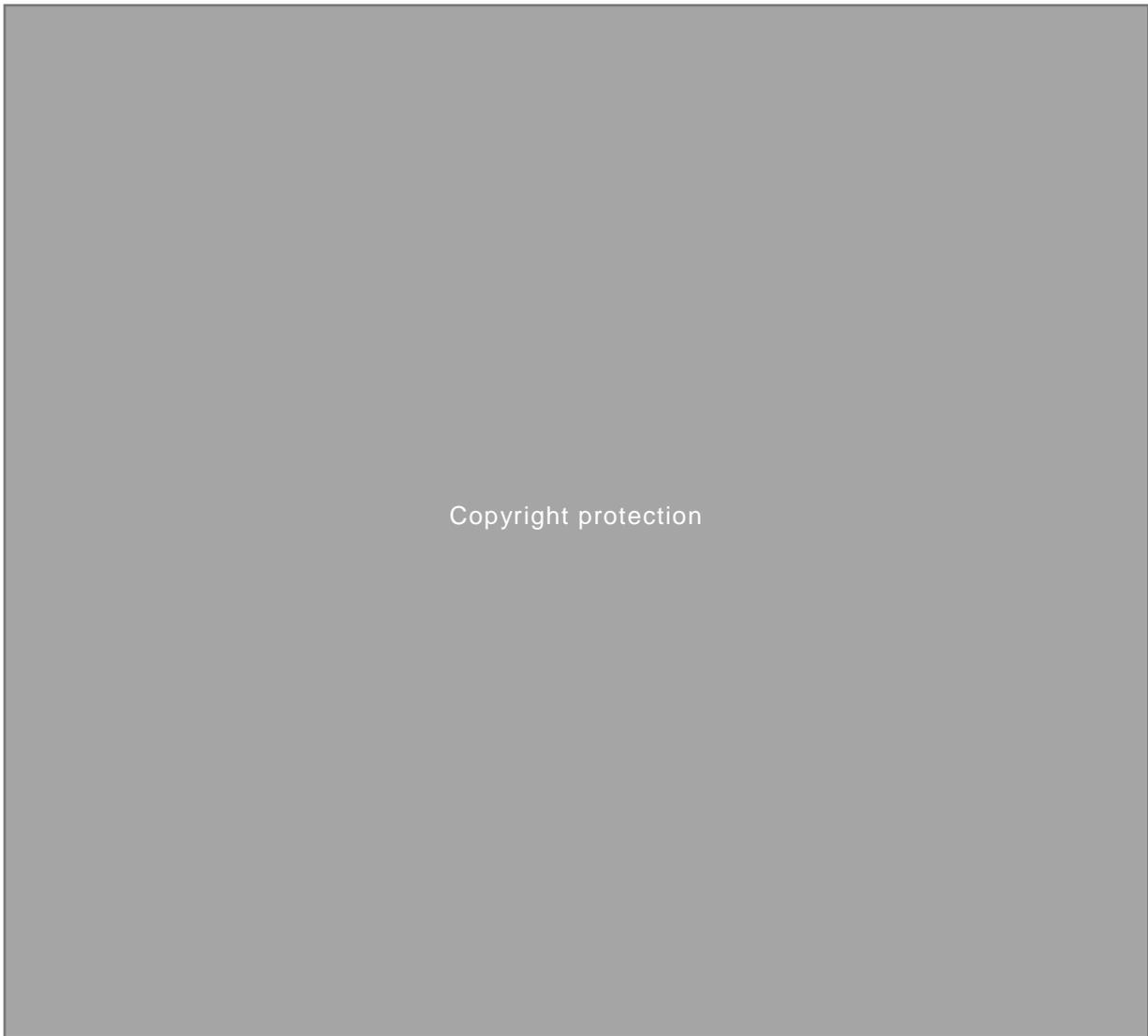


Abbildung 3. Dynamik prä-therapeutischer Inflammations-Scores und Zytokin-Level bei Patienten mit Ansprechen und primären Progress unter Immunmonotherapie. Modifiziert nach (42)

Die Ergebnisse dieser Arbeit identifizieren pro-inflammatorische Zytokine als vielversprechende Biomarker für die Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Zudem gehört diese Untersuchung aktuell zu den wenigen prospektiven Studien auf diesem Gebiet. Weiterführende Untersuchungen zur Therapiesteuerung (frühzeitigere Kontrolle des Therapieansprechens, Kombinations- vs. Monotherapie) anhand z.B. der prä-therapeutischen IFN- γ sollten angestrebt werden, um die in dieser Arbeit identifizierten Biomarker in der klinischen Routine zu evaluieren. Zudem wären auch eine gezielte prä-therapeutische Beeinflussung des Inflammationsstatus ein interessanter Ansatzpunkt, um den Therapieerfolg von Immuntherapien zu steigern. Erste Phase-3 Studien mit dem Interleukin-1 β Antikörper Canakinumab laufen hier bereits (CANOPY-1 (NCT03631199), CANOPY-N (NCT03968419)).

Ansprechen auf eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit onkogenen Treibermutationen (47)

Die Daten zu den wenigen Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, welche in den Zulassungsstudien der Checkpoint-Inhibitoren beim NSCLC eingeschlossen waren, lassen vermuten, dass Patienten mit monogenetischen Treibermutationen nur sehr begrenzt von einer Immuntherapie profitieren (48, 49). Bisher konnte lediglich das Therapieschema der IMPOWER-150 Studie, bestehend aus Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab und Atezolizumab einen Vorteil durch die Hinzunahme eines Checkpoint-Inhibitors in der Gruppe der EGFR mutierten Patienten zeigen (16). Allerdings war dies auch die einzige Erstlinien Chemotherapie/Immuntherapie-Kombinationsstudie, in welcher EGFR mutierte Patienten nicht expliziert ausgeschlossen waren, sodass einige wenige Patienten trotz Mutation innerhalb dieser Studie behandelt wurden. Verglichen mit den Patienten ohne Mutation war jedoch der Effekt bei den mutierten Patienten auch in der IMPOWER-150 Studie geringer ausgeprägt (16).

Noch weniger ist über die Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren bei anderen Treibermutationen bekannt. Der weitverbreitete Gebrauch von Panel-Sequenzierung beim NSCLC führt zudem zur Detektion einer Vielzahl unklarer molekularer Veränderungen, welche den Kliniker mit dem Problem konfrontieren, die optimale Therapie für den individuellen Patienten zu wählen. Ziel dieses Forschungsprojekts war es daher, das Ansprechen auf eine Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Vorliegen verschiedener bekannter Treibermutationen im NSCLC zu untersuchen.

84 Patienten aus 2 deutschen Lungentumorzentren mit fortgeschrittenem NSCLC, vollständiger Next-Generation-Sequenzierung und Therapie mit einem PD-1 Inhibitor (Nivolumab oder Pembrolizumab) wurden in dieser Studie analysiert.

Unabhängig vom Mutationsstatus und der vorliegenden spezifischen Mutation, zeigte sich eine signifikante Korrelation des PD-L1 Status mit dem Ansprechen auf die Therapie sowie dem PFS unter Checkpoint-Inhibition (**Abbildung 4**).

Copyright protection

Abbildung 4. Abhängigkeit des Therapieansprechens und PFS von der Höhe der PD-L1 Expression. Höhere PD-L1 Expression ist mit verbessertem Therapieansprechen sowie längerem PFS unabhängig vom Vorliegen einer Mutation assoziiert. PR (partial remission), SD (stable disease). Modifiziert nach (47).

51 Patienten wiesen mindestens eine, 23 Patienten davon mindestens zwei Mutationen in der NGS-Untersuchung auf. Patienten mit EGFR-, PIK3CA- und STK11-Mutationen sprachen nicht auf eine Monotherapie mit einem PD-1-Inhibitor an. Patienten mit KRAS-, TP53- oder MET-Exon-14-Skipping Mutationen hatten dagegen teilweise ein gutes Tumoransprechen. Ein Patient mit einer NF-1 Mutation zeigte einen dauerhaften Therapieerfolg (**Abbildung 5**).

Somit bietet die breite molekularpathologische Analyse neben der Detektion behandelbarer Treibermutationen auch das Potential den Therapieerfolg mit Checkpoint-Inhibitoren einschätzen zu können und damit die Therapieauswahl zu beeinflussen. Die Ergebnisse dieses Projekts stützen weitere Daten, die zeigen, dass Tumor mit STK11 Mutationen eine Resistenz gegen Immunmonotherapien aufweisen (50, 51), sowie dass Patienten mit KRAS und TP53 Mutationen tendenziell gut zu profitieren scheinen (52). Diese Erkenntnisse müssen in der Zukunft noch besser in die Therapieentscheidungen integriert werden, da zu mindestens in Deutschland für jeden Patienten eine molekularpathologische Paneldiagnostik im Rahmen des nationalen Netzwerks Genomischer Medizin (nNGM) erfolgen sollte und die Informationen zu diesen Mutationen vorliegen sollten.

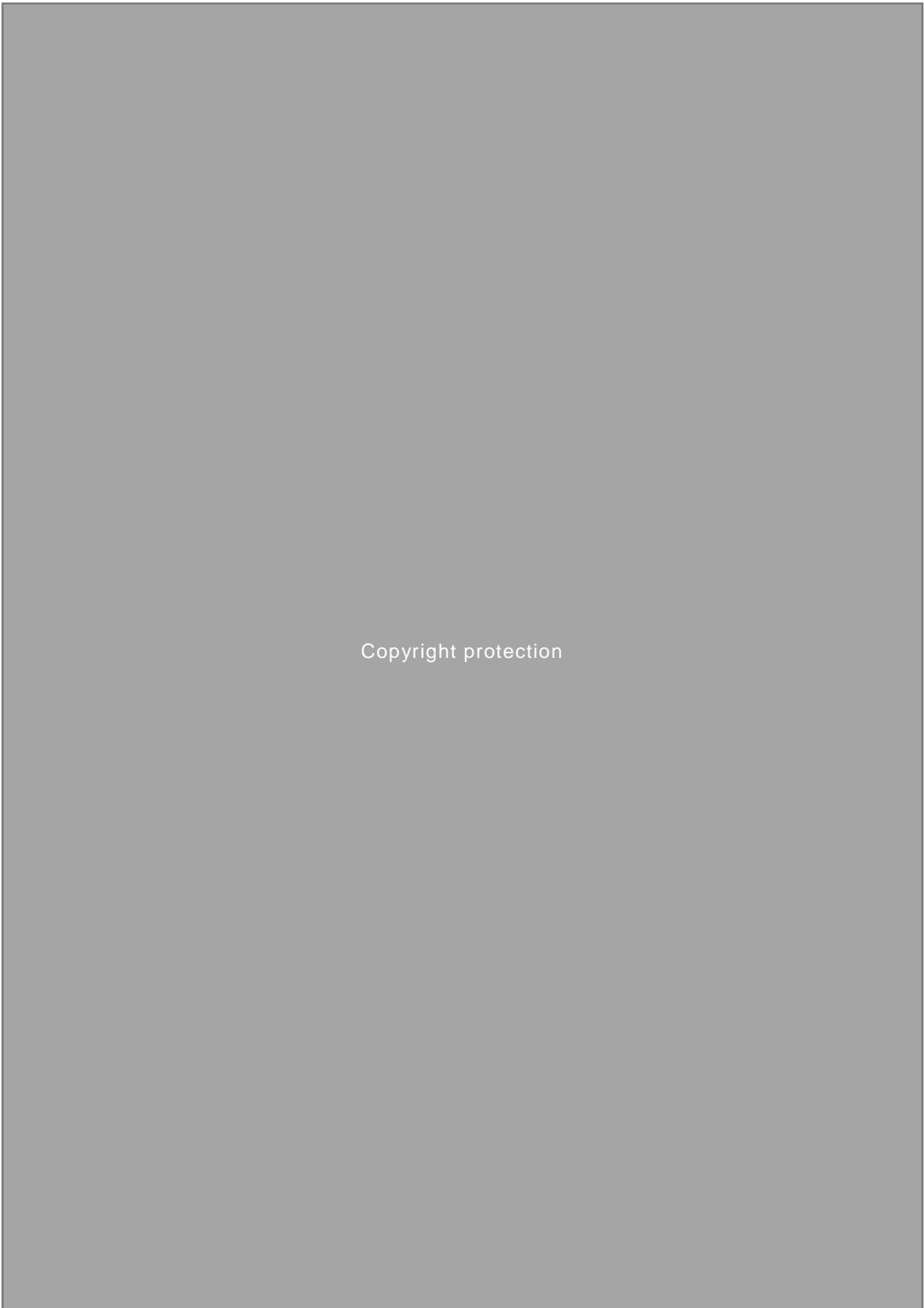


Abbildung 5. Swimmerplot aller untersuchten Patienten mit nachgewiesener Mutation unter PD-1 Inhibitor Monotherapie. Die Länge der Balken repräsentiert die Dauer der Therapie in Wochen. Die Farben stratifizieren die Patienten nach PD-L1 Status und die Symbole am Ende der Balken demonstrieren das Ansprechen auf die Therapie. Modifiziert nach (47).

Stellenwert der FDG-PET-CT Diagnostik und der PERCIST Kriterien bei der Verlaufskontrolle unter Therapie mit Nivolumab (53)

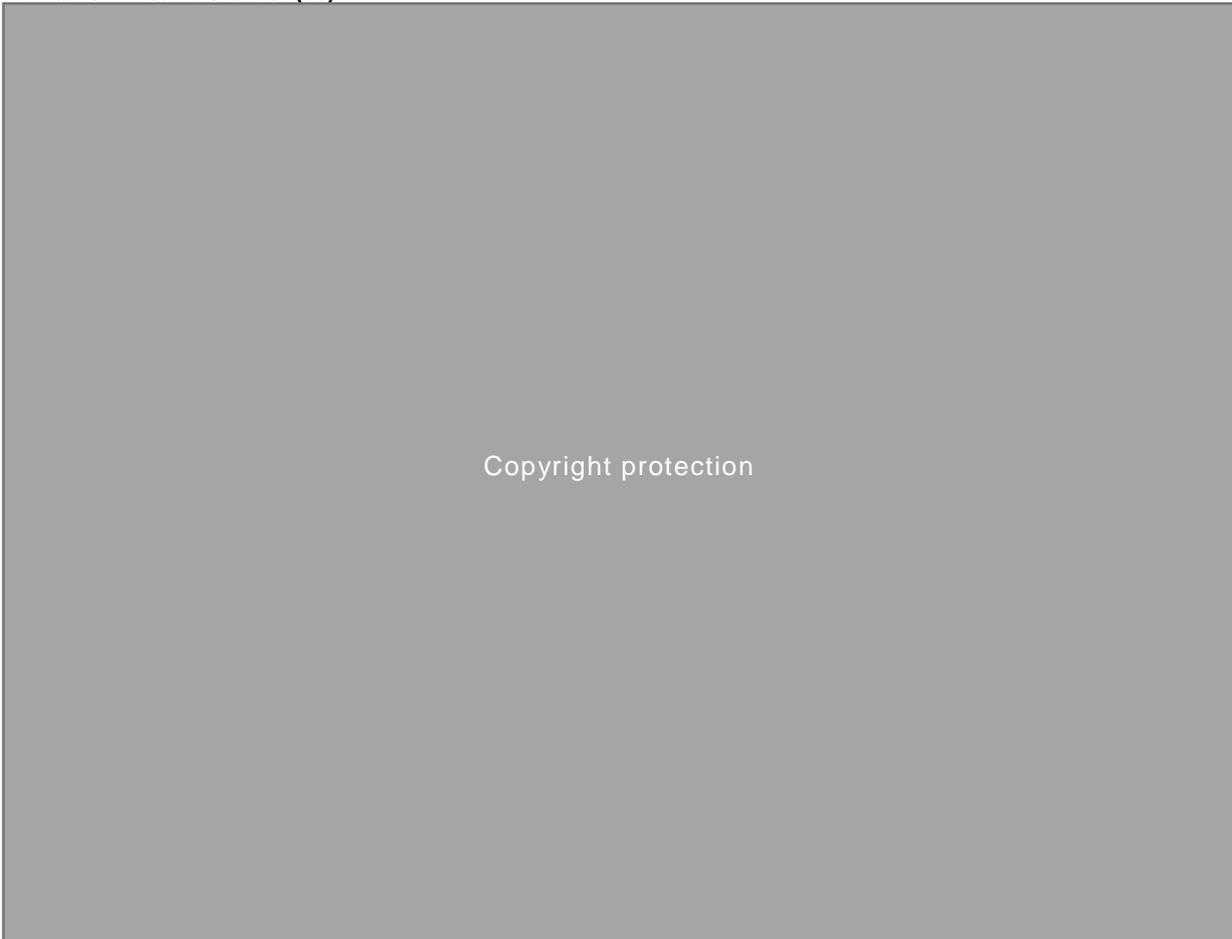
Alle Zulassungsstudien von Immuntherapien beim NSCLC verwendeten die Computertomographie (CT) samt RECIST-Kriterien zum prä-therapeutischen Staging und zur Verlaufskontrolle unter Therapie. Die Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET)-CT ist in vielen Zentren in Deutschland jedoch bei Patienten mit Lungenkarzinomen eine weitverbreitete Modalität, welche durch die FDG-Avidität von Lungenkrebszellen, bei dieser Erkrankung einen Vorteil darstellen kann.

Kurz nach Zulassung des ersten PD-1 Inhibitors Nivolumab 2015 in Deutschland (43), wurde in diesem Projekt der mögliche Nutzen, aber auch die potenziellen Fallstricke einer PET-CT Diagnostik unter Immunmonotherapie analysiert. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens zwei PET-CT Untersuchungen unter der Therapie mit Nivolumab. Ausgewertet wurde sowohl anhand der bekannten RECIST-Kriterien (54) als auch mit den sogenannten PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) (55).

In 63,6% der Fälle stimmten RECIST und PERCIST Auswertung überein. Zwei Patienten wurden trotz formal stable disease in der RECIST Auswertung, durch PERCIST als progrediente metabolische Erkrankung re-klassifiziert, sodass bei diesen Patienten ein Versagen der Therapie früher detektiert werden konnte (**Tabelle 4**).

Auch konnte gezeigt werden, dass durch die PERCIST-Auswertung ein Therapieansprechen bereits früher identifiziert werden kann als durch die reine CT-Beurteilung. Diese Daten zeigen, dass der Einsatz der PET-CT Diagnostik nicht nur im initialen Staging, sondern auch in der Verlaufsbeurteilung unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren einen Zusatznutzen bieten kann. Allerdings besteht durch von der Immuntherapie hervorgerufene (auto)-inflammatorische Prozesse die Gefahr, vermehrt falsch-positive PET-CT-Befunde zu detektieren. Diese von einem Tumorprogress zu unterscheiden kann schwierig sein und bedarf große nuklearmedizinische Erfahrung sowie weitere Forschung in diesem Bereich,

Tabelle 4. Patienten Charakteristika und Vortherapien sowie Beurteilung des Ansprechens mittels RECIST und PERCIST Kriterien. Modifiziert nach (53)



Copyright protection

Klinikopathologische Charakterisierung von NSCLC Patienten mit seltenen oder komplexen EGFR-Mutationen (56)

Die Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) ist seit Jahren klinischer Standard bei Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation. Dabei zählen die Exon-19 Deletionen sowie die Exon 21 L858R Mutation zu den klassischen EGFR-Mutationen, da sie zum einen die am häufigsten vorkommenden, zum anderen aber auch die Mutationen sind, welche nahezu exklusiv in den Therapiestudien eingeschlossen wurden und werden. Neben diesen existiert jedoch ein breites Spektrum seltener (sog. uncommon) und komplexer (mehr als eine EGFR-Aberration vorliegend) EGFR-Mutationen. Zu diesen fehlen sowohl Daten zur klinischen Charakterisierung der Patienten als auch Daten zur Wirksamkeit der TKIs. In diesem Forschungsprojekt wurden daher 343 NSCLC Patienten, die im Zeitraum von 2013-2016 eine EGFR-Testung erhalten haben, analysiert.

17,8% der Patienten wiesen eine EGFR-Mutation auf, davon 52,5% eine der beiden klassischen Mutationen, 25,2% uncommon Mutationen, 11,4% komplexe Mutationen und 10,9 % synonyme und de novo T790M Mutationen (**Abbildung 6**).



Abbildung 6. Verteilung der detektierten EGFR-Mutationen in der Studienkohorte. Prozentzahlen repräsentieren den Anteil an der Gesamtkohorte. Modifiziert nach (56).

Uncommon und komplexe Mutationen traten im Vergleich zu den klassischen Mutationen signifikant häufiger bei Männern und Rauchern auf (**Abbildung 7**).

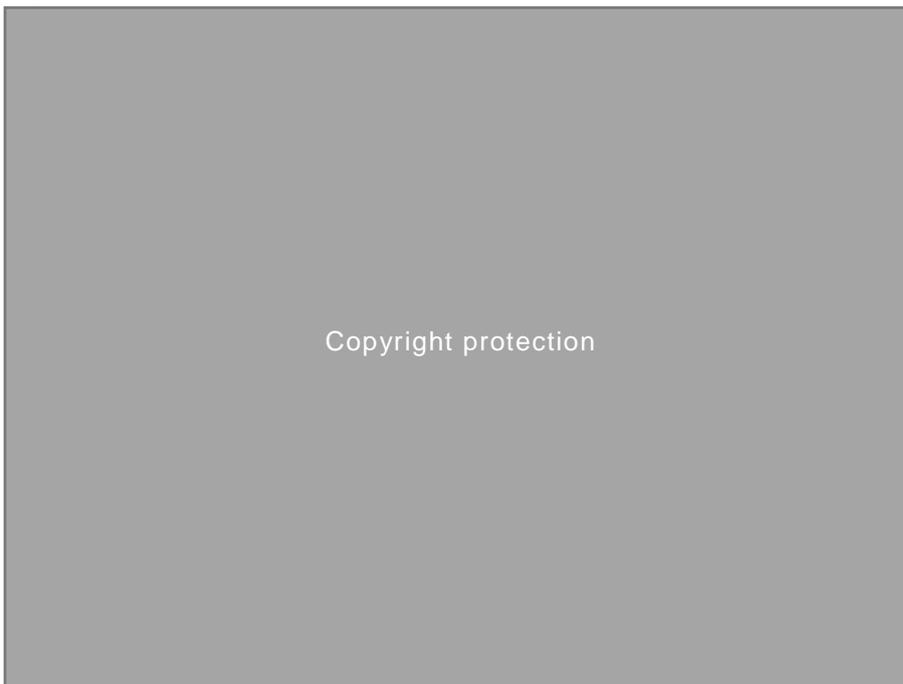


Abbildung 7. Patienten mit seltenen oder komplexen EGFR-Mutationen waren signifikant häufiger bei Rauchern verglichen mit Patienten mit klassischen Mutationen.

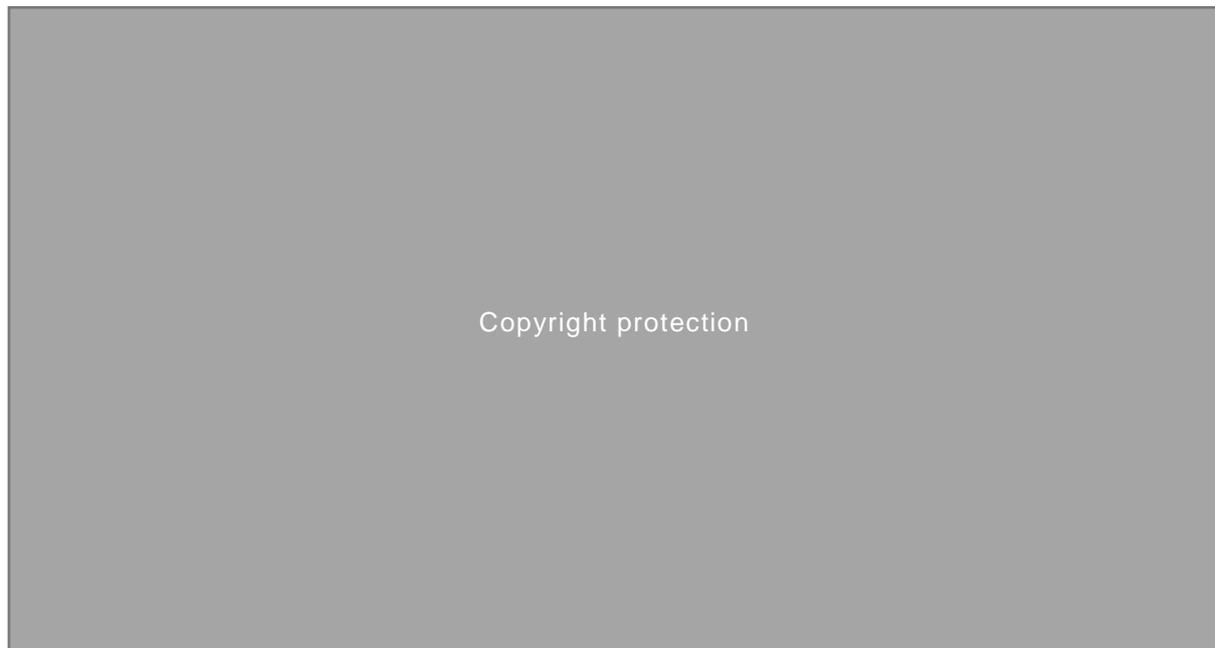
Zudem zeigte sich, dass die meisten Patienten mit diesen Mutationen nicht oder nur in geringem Ausmaß von der TKI-Therapie profitierten. Ausnahmen bildeten zwei uncommon Exon 18 Mutationen, mit einem dauerhaften Ansprechen auf Erlotinib bzw. Afatinib (**Tabellen 5 und 6**).

Tabelle 5. Therapie und Ansprechen von Patienten mit uncommon EGFR-Mutationen. Entnommen aus (56).



Copyright protection

Tabelle 6. Therapie und Ansprechen von Patienten mit komplexen EGFR-Mutationen. Entnommen aus (56)



Copyright protection

Diese Daten zeigen, dass die Art der EGFR-Mutation dezidiert betrachtet werden muss und gerade für die uncommon und komplexen Mutationen weitere Behandlungsdaten generiert werden müssen. In diesem Zusammenhang konnten in dieser Analyse 8 Mutationen neu beschrieben werden, welche zu diesem Zeitpunkt noch nicht in der COSMIC-Mutationsdatenbank erfasst waren.

Folgend auf die Daten dieser Arbeit wurde in den letzten Jahren der Stellenwert der uncommon und komplexen EGFR-Mutation zunehmend größer. Aktuelle Daten stützen diese Untersuchung in der Weise, dass gewisse seltene und komplexe EGFR-Mutationen unterschiedlich gut auf Erst-, Zweit- und Dritt-Generations-TKIs ansprechen (57, 58). Zudem floss die untersuchte Kohorte dieses Projekts in eine große multizentrische Studie des nNGMs ein, in welchem eine alternative Einteilung der uncommon Mutationen und deren Ansprechen auf verschiedenen TKIs herausgearbeitet werden konnte (59).

Untersuchung des Einflusses des Hedgehog-Signalweges auf die Resistenz gegenüber Pemetrexed in NSCLC Zellen (60)

Resistenz gegenüber Chemotherapeutika ist neben der Toxizität der Hauptgrund für das Therapieversagen chemotherapeutisch behandelter Lungenkrebspatienten. Verschiedene Mechanismen der Chemotherapieresistenz wurden bereits untersucht und beschrieben. Hierbei konnte auch gezeigt werden, dass eine Aktivierung des Hedgehog Signalweges eine solche Resistenz in verschiedenen Tumorarten vermitteln kann (61). Pemetrexed ist bei Adenokarzinomen der Lunge ein häufig eingesetztes Zytostatikum. Ziel dieses Projekts war es die Relevanz des Hedgehog-Signalweges sowie dessen Einfluss auf die Wirksamkeit von Pemetrexed in NSCLC-Zelllinien zu untersuchen.

Durch Behandlung mit sublethalen Dosen von Pemetrexed, wurden Pemetrexed resistente HCC827 NSCLC Zellen selektioniert. Mittels quantitativer Real-Time PCR konnte nachgewiesen werden, dass die Expression Hedgehog relevanter Gene (GLI1, GLI2, GLI3, PTCH1 sowie SHH) in den Pemetrexed resistenten Zellen signifikant erhöht war im Vergleich zu nicht resistenten NSCLC Zellen (**Abbildung 8**).

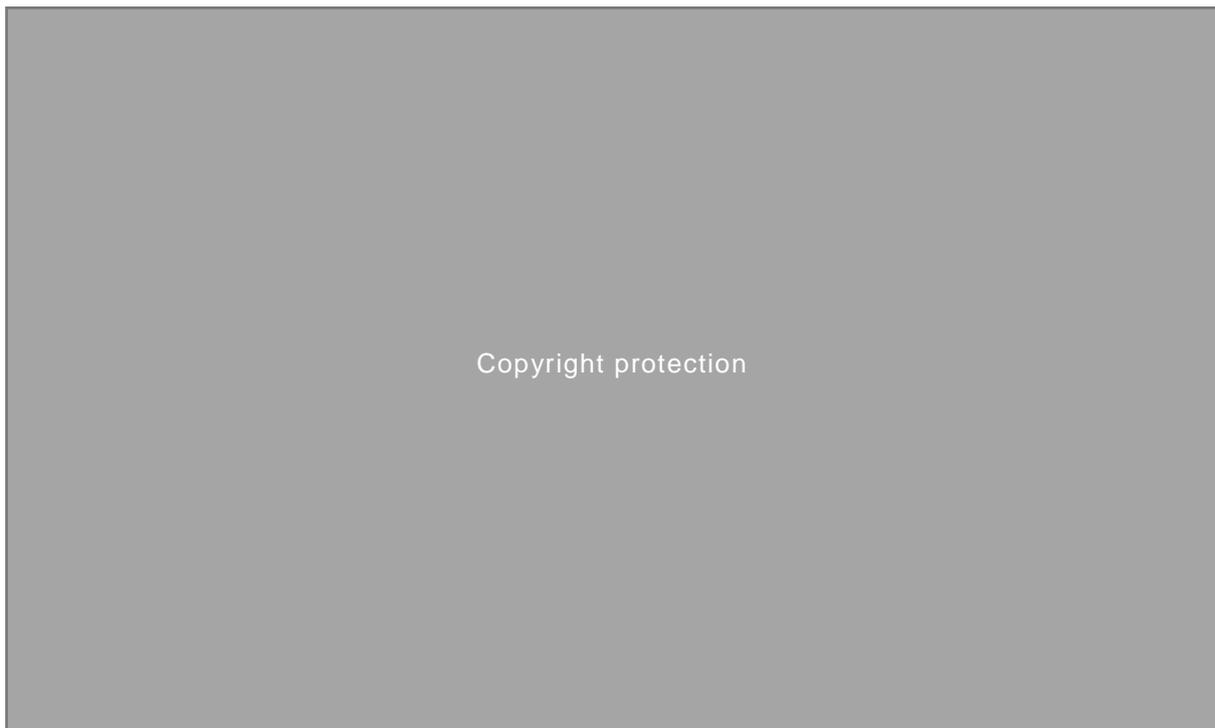


Abbildung 8. Die mRNA-Expression relevanter Gene des Hedgehog-Signalwegs quantifiziert mittels q-RT-PCR. SHH (5.9-fach), GLI2 (4.3-fach), GLI1 (3.7-fach), GLI3 (3.5-fach) waren signifikant hochreguliert in Pemetrexed resistenten HCC827 Zellen im Vergleich zu naiven Zellen. Modifiziert nach (60).

Des Weiteren zeigte sich, dass die resistenten Zellen durch den Hedgehog Inhibitor Gant61 deutlich stärker gehemmt wurden als nicht resistente Zellen (**Abbildung 9B**) dass in resistenten Zellen die Kombination aus Pemetrexed und Gant61 einen additiven Effekt hatte (**Abbildung 9B**), sodass sich hieraus schlussfolgern lässt, dass die Aktivierung des

Hedgehog Signalwegs ein möglicher Mechanismus in der Vermittlung von Resistenz gegen Pemetrexed in NSCLC Zellen darstellt und dass eine gleichzeitige Hedgehog Inhibition diesen umgehen könnte. Hedgehog-Inhibitoren sind mittlerweile bei einigen Tumorerkrankungen im klinischen Einsatz. Auf Grundlage dieser ersten Daten könnte auch ein Einsatz beim NSCLC sinnvoll sein und sollte in klinischen Studien geprüft werden.



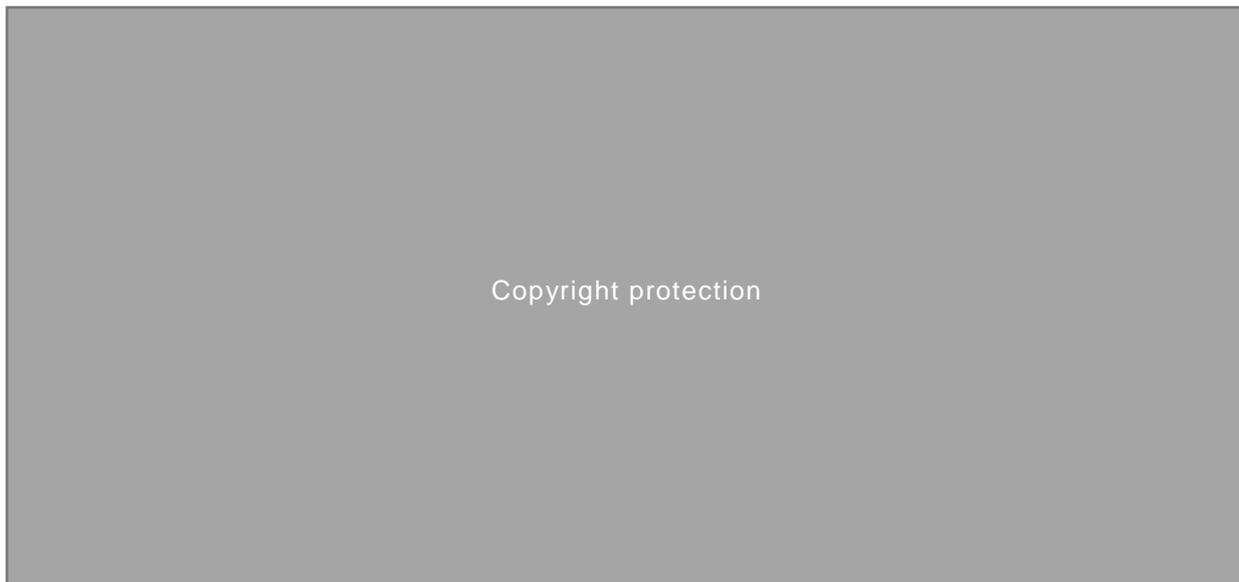
Abbildung 9. Behandlungseffekt des Hedgehog-Inhibitors Gant61 mit und ohne Pemetrexed auf Pemetrexed resistente und nicht-resistente NSCLC Zellen. Modifiziert nach (60).

Klinisches Management und Stellenwerte der Lungenfunktionsdiagnostik bei Patienten mit Grad 3 Pneumonitis nach kombinierter Chemo-Radio-Immuntherapie (62)

Eine Erhaltungstherapie mit dem PD-L1 Inhibitor Durvalumab nach Radiochemotherapie hat zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit inoperablem Stadium III NSCLC geführt (63). Dieser Überlebensvorteil wird jedoch durch eine nicht zu vernachlässigende höhere Rate an Toxizität erkaufte. Vor allem ein häufigeres Auftreten symptomatischer Pneumonitiden wird in der Kombination beider Modalitäten beobachtet, da sowohl die thorakale Bestrahlung als auch die Checkpoint-Inhibition ein Risiko für die Entwicklung schwerer Pneumonitiden bildet, welches sich pathophysiologisch gegenseitig verstärkt (64, 65).

Nach Zulassung der Chemo-Radio-Immuntherapie analysierte dieses Projekt prospektiv die ersten 38 Patienten, welche mit dieser Modalität an unserem Zentrum behandelt wurden, um das Pneumonitisrisiko sowie den proaktiven Umgang einschließlich Lungenfunktionsdiagnostik zu evaluieren. 6 (16%) der untersuchten Patienten entwickelten eine Grad 3 Pneumonitis ein bis sechs Monate nach Abschluss der Strahlentherapie (**Tabelle 7**).

Tabelle 7. Patienten Charakteristika und Behandlungsmodalitäten der Patienten mit Grad 3 Pneumonitis nach oder während Chemoradioimmuntherapie



Bildgebend waren die Pneumonitiden charakterisiert durch diffuse Milchglasinfiltrate sowie zum Teil konsolidierende Areale sowohl im als auch außerhalb des Strahlenfeldes.

In allen Fällen war der Beginn der Pneumonitis mit einem signifikanten Abfall der Diffusionskapazität vergesellschaftet (mittlerer Abfall 25,8%). Unter konsequenter Therapie mit hoch dosierten Kortikosteroiden verbesserten sich alle Patienten bezüglich Ihrer Symptomatik und der Bildgebung. Fünf von sechs Patienten verbesserten sich bezüglich ihrer Diffusionskapazität auf mindestens 80% (80-96%) ihres Ausgangswerts. FEV1 und Vitalkapazität blieben auch nach Ausheilen der Pneumonitis in den meisten Fälle eingeschränkt als Korrelat der postentzündlichen Fibrose (**Abbildung 10**).

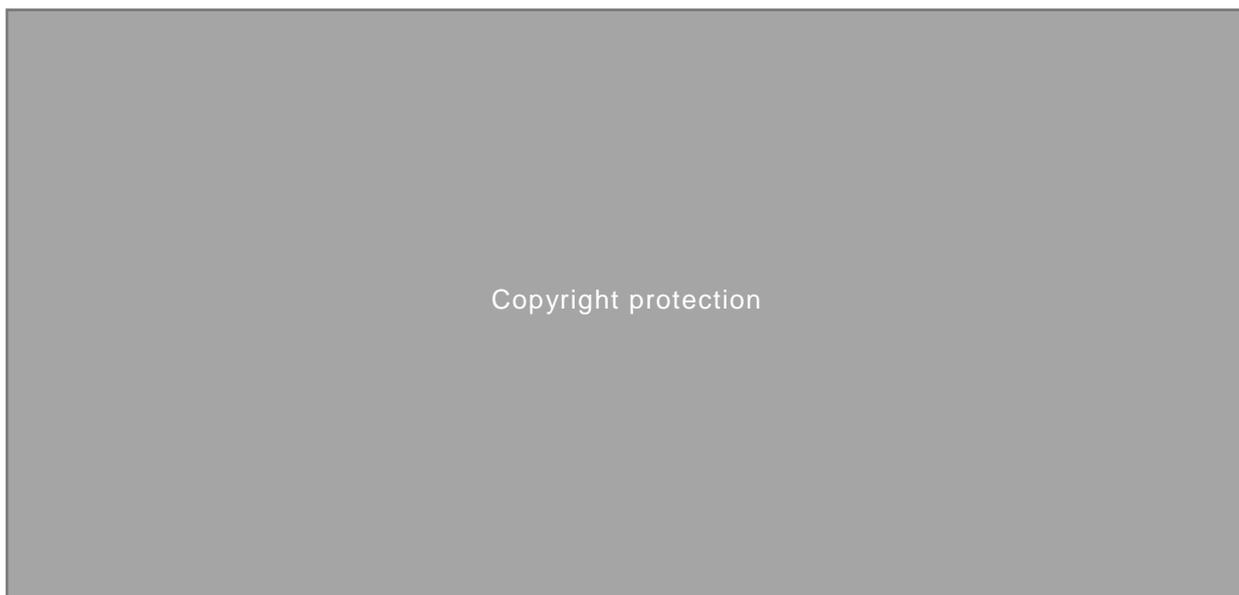


Abbildung 10. Die Abbildung zeigt exemplarisch den Verlauf von Patient 2 aus der Studienkohorte. CT-Bilder und korrespondierende Lungenfunktionswerte verdeutlichen den Stellenwert der Diffusionsmessung als guten Verlaufsparemetri bei Chemoradioimmuntherapie assoziierter Pneumonitis.

Diese Daten bestätigen an einem Real-World Kollektiv von Patienten unter kombinierter Chemoradioimmuntherapie die Pneumonitis als relevante und potenziell schwerwiegende Toxizität. Ein proaktives Monitoring mittels Bildgebung, klinischer Untersuchung und Lungenfunktionsdiagnostik einschließlich Diffusionsmessung führt zur schnellen Diagnose, frühzeitigen Behandlung und einem günstigen Verlauf. Wir empfehlen daher die Inklusion einer erweiterten Lungenfunktionsdiagnostik, einschließlich Diffusionsmessung in das Management von Patienten, die mit einer Radio-Chemo-Immun-Therapie behandelt werden.

Einfluss prätherapeutischer Inflammation und febriler Neutropenie unter Erstlinienchemotherapie auf die Prognose Kleinzelliger Lungenkarzinome (66)

Trotz des meist initial guten Ansprechens auf die Erstlinien Chemotherapie bleibt die Prognose fortgeschrittener kleinzelliger Lungenkarzinome (SCLC) weiterhin beschränkt. Die Güte der Remission nach Erstlinientherapie ist ein etablierter Prädiktor des Progressionsfreien- sowie des Gesamtüberlebens. Die febrile Neutropenie ist eine häufige Komplikation platinbasierter Chemotherapien und ihre konsequente Vermeidung könnte die Therapiedichte und damit die Tiefe der Remission bei SCLC-Patienten verbessern (67, 68). In dieser retrospektiven Analyse wurden prätherapeutische anthropometrische Daten sowie Scores der systemischen Inflammation bezüglich ihres Einflusses auf die Entwicklung einer febrilen Neutropenie bei SCLC-Patienten untersucht.

Es zeigte sich, dass das PFS nach Erstlinientherapie bei Patienten, welche eine febrile Neutropenie im Rahmen der Chemotherapie entwickelten, signifikant kürzer war ($p=0.003$) (**Abbildung 11**).

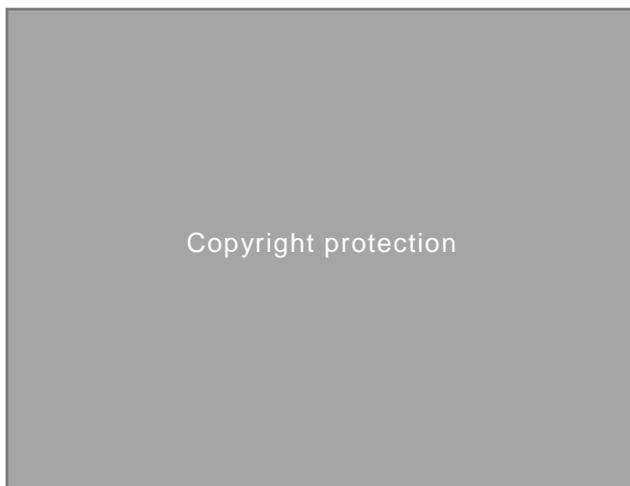


Abbildung 11. SCLC-Patienten, welche eine febrile Neutropenie (FN) unter Chemotherapie entwickeln weisen ein signifikant reduziertes PFS auf. Modifiziert nach (66)

Prätherapeutisch erhöhte Werte von CRP ($p < 0.001$), LDH ($p = 0.041$) und Neutrophilen/Lymphozyten Ratio ($p = 0.009$), sowie erniedrigte Werte von Albumin ($p = 0.019$), und dem Prognostic Nutritional

Index ($p = 0.018$) waren signifikant mit dem Auftreten einer febrilen Neutropenie assoziiert. Ebenso trat bei Patienten mit einem höheren Glasgow Prognostic Score ($p < 0.001$) häufiger eine febrile Neutropenie auf (**Abbildung 12**).



Abbildung 12. Prätherapeutische Marker und Scores, die mit dem Auftreten eine febrilen Neutropenie (FN) bei SCLC-Patienten unter Chemotherapie assoziiert sind. (A) CRP, (B) LSH, (C) Albumin, (D) Neutrophilen/Lymphozyten Ratio (E) Prognostic nutritional Index, (F) Glasgow Prognostic Score.

Die Kombination aus erhöhten CRP-Werten sowie der absoluten Neutrophilen Zahl zeigte sich als starker Prädiktor für die Entwicklung einer febrilen Neutropenie (positiver Vorhersagewert 79,8%). Mit Hilfe diese Stratifizierung lassen sich Patienten identifizieren, welche ein hohes Risiko zur Entwicklung einer febrilen Neutropenie aufweisen. Diese Patienten könnten mit prophylaktischen Gaben von G-CSF oder durch eine prophylaktische Antibiose evtl. vor dieser Komplikation bewahrt werden und damit eine Verbesserung ihrer Prognose erlangen. Eine Überprüfung dieser Hypothese im Rahmen einer klinischen Studie ist in Vorbereitung.

Untersuchung des Stellenwerts der Thoraxchirurgie bei Kleinzelligen Lungenkarzinomen an einer großen Kohorte des Münchner Krebsregisters (69)

Der Stellenwert der operativen Therapie bei SCLC-Patienten mit limited oder very limited disease ist bis heute nicht abschließend geklärt. Frühere Daten liefern gegensätzliche Ergebnisse reichend von einem klaren Überlebensvorteil operierter Patienten bis hin zu keinem detektierbaren Effekt (70, 71). Viel dieser Evidenz stammt jedoch aus kleinen Fallserien und ist sehr vom individuellen Vorgehen des jeweiligen Zentrums geprägt. Vor diesem Hintergrund wurde in diesem Forschungsprojekt die große SCLC-Kohorte des Münchener Tumorregisters in Bezug auf den Stellenwert der Thoraxchirurgie

analysiert. Der Datensatz enthielt 5043 SCLC-Patienten aus den Jahren 2002 bis 2015. 161 (3,2%) davon wurden mittels thoraxchirurgischer Verfahren (onkologische Resektion (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumektomie) oder begrenzter Resektion (Segmentektomie oder Wedgeresektion)) behandelt.

Es zeigte sich ein signifikanter Trend hin zu weniger SCLC-Operationen in allen Stadien über die Jahre bei einem ansteigenden Anteil onkologischer Resektionen (**Abbildung 13**). Diese spiegelt a.e. die Fortschritte im akkuraten Staging einschließlich der Verbreitung des PET-CTs sowie eine konsequente prätherapeutische histologische Sicherung wider.



Abbildung 13. Trend im Anteil operierter Patienten mit SCLC-Histologie in den Jahren 2002-2015. VLD (Very limited disease), LD (limited disease), ED (Extensive disease).

Patienten mit very limited disease zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn sie chirurgisch behandelt wurden ($p=0.013$, **Abbildung 14**).

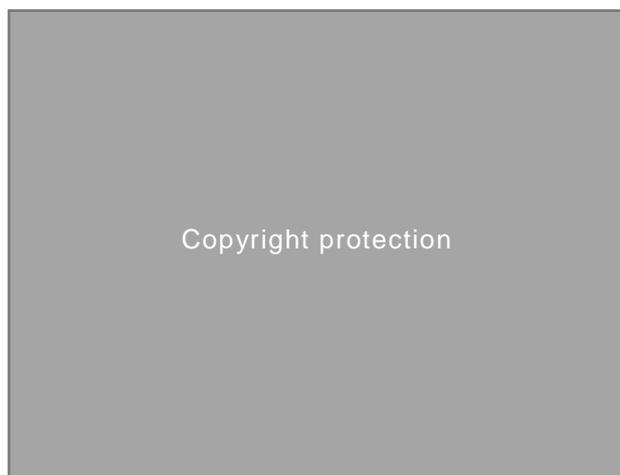


Abbildung 14. Verbessertes Überleben von Patienten mit chirurgischer Resektion in der Gruppe very limited disease (VLD). Modifiziert nach (69)

Insgesamt waren onkologische Resektionen den begrenzten Resektionen bezüglich des Outcomes überlegen. Daher sollte, wenn eine Operation bei einem SCLC durchgeführt wird, eine vollständig onkologische Resektion (mindestens Lobektomie und Lymphadenektomie) erfolgen. Ob der Grund für eine radikalere Operation der Allgemeinzustand der Patienten war und damit als ein zusätzlicher Prognosefaktor das Outcome der Operationen beeinflusste, konnte im vorliegenden retrospektiven Datensatz nicht ermittelt werden. Unabhängig vom initialen Tumorstadium war eine adjuvante Chemotherapie in allen resezierten Patienten mit einem besseren Überleben assoziiert ($p=0.01$).

Tabelle 8. Variablen in der multivariaten logistischen Regression bzgl. des 1-Jahres-Überlebens in der untersuchten Kohorte. Modifiziert nach (69)



Die Daten dieser großen Kohortenstudie bestätigen den Stellenwert der Thoraxchirurgie für das Stadium very limited disease und sprechen klar für eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom Stadium beim SCLC.

Ausblick

Um die oben genannten Fragestellungen und Ergebnisse weiter zu bearbeiten, werden aktuell folgende Forschungsprojekte von Dr. med. Diego Kauffmann-Guerrero bearbeitet:

Evaluation des Stellenwerts einer erweiterten prä-therapeutischen Lungenfunktionsdiagnostik (einschließlich Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung) bei Patienten mit SCLC - Manuskript zur Publikation eingereicht

Das SCLC betrifft nahezu ausschließlich starke Raucher und führt wie dieser Risikofaktor selbst häufig zu respiratorischen Symptomen wie Husten oder Dyspnoe. Dennoch ist der Stellenwert der prä-therapeutischen Lungenfunktionsprüfung bisher nur sehr rudimentär untersucht und bezieht sich vor allem auf Patienten im Stadium limited disease, welche für eine Radiochemotherapie qualifizieren. Zudem sind erweiterte Lungenfunktionsuntersuchungen wie die Bodyplethysmographie oder die Messung der Diffusionskapazität bei Lungenkrebspatienten international selten eingesetzt. Deshalb hat es sich dieses Projekt zur Aufgabe gemacht, den Stellenwert der erweiterten Lungenfunktionsdiagnostik bei Patienten mit SCLC zu untersuchen.

205 Patienten mit SCLC wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die prä-therapeutischen Lungenfunktionen (Spirometrien, Bodyplethysmographien und Messungen der Diffusionskapazität) wurden mittels uni- und multivariaten Analysen bezüglich der Prognose der Patienten ausgewertet.

Es zeigte sich, dass bronchiale Obstruktion oder die Diagnose einer COPD, unabhängig vom Schweregrad, keinen Einfluss auf die Prognose der SCLC-Patienten hatte. Hingegen war Überblähung (erhöhtes Residualvolumen bzw. erhöhte RV/TLC Ratio) signifikant mit einem schlechteren Überleben der Patienten assoziiert ($p < 0.001$). Auch eine eingeschränkte Diffusionskapazität reduzierte signifikant die Prognose ($p = 0.007$). Patienten mit beiden Eigenschaften (emphysematischer Phänotyp) hatten die schlechteste Prognose ($p < 0.001$). Auf Grundlage dieser Daten empfehlen wir, die Durchführung einer erweiterten prä-therapeutischen Lungenfunktionsprüfung, einschließlich Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung bei SCLC-Patienten. Zudem könnten eine konsequente Optimierung der inhalativen Therapie, Atemphysiotherapie sowie eine strikte Nikotinkarenz die Überblähung verbessern und somit zu einer besseren Prognose beitragen.

Klinikopathologische Charakterisierung NGS identifizierter onkogener Treibermutationen – Manuskript in Vorbereitung

Trotz vieler Fortschritte in der molekulargenetischen Diagnostik und zielgerichteten Behandlung von Treibermutationen erhalten viele NSCLC Patienten nach wie vor keine Paneldiagnostik. Dies liegt zum einen an zu wenig Material für eine umfassende Untersuchung, zum anderen werden immer noch Patienten von der Untersuchung aufgrund einer niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit (z.B. bei Plattenepithelkarzinomen und rauchende Patienten) ausgeschlossen. Auch die Kostenerstattung dieser aufwendigen Diagnostik spielt in vielen Ländern eine Rolle. In diesem Zusammenhang wäre eine klinikopathologische Charakterisierung bestimmter Patientengruppen, welche für die eine oder andere genetische Aberration eine erhöhte Prätestwahrscheinlichkeit aufweisen, wünschenswert. Hierzu sollen erste Daten in diesem Forschungsprojekt erhoben werden. Es werden 154 Patienten mit vollständigem Next-Generation-Sequencing analysiert und die Ergebnisse der Mutationsanalyse mit Patienteneigenschaften korreliert. Die Ergebnisse dieser Auswertung sollen im Falle von wenig Tumormaterial, fehlender Finanzierung oder anderen Hindernissen, eine Hilfestellung bieten, bei welchem individuellen Patienten welche genetischen Aberrationen zu erwarten sind. Hier durch wäre eine gezieltere Diagnostik möglich.

Charakterisierung Kleinzelliger Lungenkarzinome (SCLCs) mit und ohne DLL-3 Expression – Die Rolle des NOTCH Pathways im SCLC

Nahezu alle SCLC weisen eine TP53 und RB-Mutation auf, welche wohl für das aggressive Tumorwachstum verantwortlich sind. Anders als beim NSCLC konnten jedoch bisher neben diesen mutierten Tumorsuppressorgenen keine regelhaft auftretenden Mutationen in therapeutisch angehbaren Onkogenen identifiziert werden. Somit bleiben die therapeutischen Optionen sowie das Outcome bei Patienten mit SCLC weiter beschränkt.

Einen neuen interessanten therapeutischen Ansatz stellt der Einsatz von sogenannten Antikörper-Drug Konjugaten dar. Hierbei wird eine zytotoxische Substanz gebunden an einen gegen spezifische Oberflächenproteine gerichteten Antikörper direkt an die Tumorzelle gebracht. Dadurch soll eine gezieltere Therapie mit weniger Toxizität ermöglicht werden. Erste Studien konnten zeigen, dass das Delta-like 3 (DLL-3) Protein, ein Inhibitor des NOTCH-Signalweges, regelhaft auf SCLC-Zellen, jedoch nicht auf normalen Körperzellen exprimiert ist. Die Biologie und die klinische Signifikanz hinter DLL-3 und dem NOTCH-Signalweg beim SCLC nur unzureichend verstanden.

Ziel dieses Forschungsprojekts ist es einige dieser Lücken zu schließen, um mehr wissenschaftliche Grundlagen für den Einsatz neuer zielgerichteter Substanzen und auch für die Auswahl geeigneter Patienten zu schaffen. Aus der großen Kohorte der SCLC-Patienten, welche zwischen 2002 und 2021 am LMU Klinikum im Lungentumorzentrum München diagnostiziert und behandelt wurden, sollen klinikopathologische Charakteristika in Bezug auf die DLL-3-Expression sowie die Rolle des NOTCH-Signalwegs und die damit verbundenen immunologischen Eigenschaften untersucht werden.

Durch die in diesem Forschungsprojekt generierten Ergebnisse und Hypothesen soll die Rolle von DLL-3 bei SCLC besser verstanden werden. Wir wollen Patientengruppen definieren, die vom Einsatz DLL-3 spezifischer Substanzen wahrscheinlicher profitieren. Damit hoffen wir den Entwicklungsprozess dieses vielversprechenden Therapieansatzes durch ein besseres biologisches Verständnis und dadurch zielgerichteteren Einsatz dieser Medikamente positiv mitgestalten zu können. Zu diesem Zweck wurden vom Habilitanden Kooperationen mit der Pathologie der LMU geknüpft sowie Drittmittel eines forschenden Pharmaunternehmens eingeworben.

Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1117-23.
3. Sands J, Tammemagi MC, Couraud S, Baldwin DR, Borondy-Kitts A, Yankelevitz D, et al. Lung Screening Benefits and Challenges: A Review of The Data and Outline for Implementation. *J Thorac Oncol.* 2021;16(1):37-53.
4. Kelly RJ, Giaccone G. Lung cancer vaccines. *Cancer journal (Sudbury, Mass).* 2011;17(5):302-8.
5. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39(1):1-10.
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29 Suppl 4:iv192-iv237.
7. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(12):1464-72.
8. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), editor2018.
9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46.
10. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC, Ren Y, Mishra-Kalyani PS, Larkins EA, et al. Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score \geq 50%: FDA pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16_suppl):9000-.
11. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-301.
12. Garassino MC, Gadgeel SM, Speranza G, Felip E, Esteban Gonzalez E, Domine Gomez M, et al. 973MO KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. *Annals of Oncology.* 2022;33:S992-S3.
13. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gumus M, Vicente Baz D, Mazieres J, et al. 974MO 5-year update from KEYNOTE-407: Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology.* 2022;33:S993-S4.
14. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.* 2021;6(5):100273.
15. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021.
16. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.*
17. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-39.

18. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, Bondarenko I, Ozguroglu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10274):592-604.
19. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(28):2518-27.
20. Grosse A, Grosse C, Rechsteiner M, Soltermann A. Analysis of the frequency of oncogenic driver mutations and correlation with clinicopathological characteristics in patients with lung adenocarcinoma from Northeastern Switzerland. *Diagn Pathol*. 2019;14(1):18.
21. Medicine TCGPaNG. A Genomics-Based Classification of Human Lung Tumors. *Science Translational Medicine*. 2013;5(209):1-13.
22. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
23. Bean J, Brennan C, Shih J-Y, Riely G, Viale A, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(52):20932-7.
24. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Science Translational Medicine*. 2011;3(75).
25. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1321-8.
26. Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, Mille E, Berger F, Heppt M, et al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open*. 2018;4(2):e000714.
27. Kahnert K, Kauffmann-Guerrero D, Huber RM. SCLC-State of the Art and What Does the Future Have in Store? *Clinical Lung Cancer*. 2016;17(5):325-33.
28. Manegold C, Bulzebruck H, Drings P, Vogtmoykopf I. PROGNOSTIC FACTORS IN SMALL CELL LUNG-CANCER. *Onkologie*. 1989;12(5):240-&.
29. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(1):69-79.
30. Kim KB, Dunn CT, Park KS. Recent progress in mapping the emerging landscape of the small-cell lung cancer genome. *Exp Mol Med*. 2019;51(12):1-13.
31. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10212):1929-39.
32. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-9.
33. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(2):658-67.
34. Desai A, Abdayem P, Adjei AA, Planchard D. Antibody-drug conjugates: A promising novel therapeutic approach in lung cancer. *Lung Cancer*. 2022;163:96-106.
35. Owen DH, Giffin MJ, Bailis JM, Smit MD, Carbone DP, He K. DLL3: an emerging target in small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):61.
36. Regzedmaa O, Li Y, Li Y, Zhang H, Wang J, Gong H, et al. Prevalence of DLL3, CTLA-4 and MSTN Expression in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:10043-55.
37. Rojo F, Corassa M, Mavroudis D, Oz AB, Biesma B, Brcic L, et al. International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;147:237-43.
38. Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, Ready N, Morgensztern D, Glisson BS, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung

cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(1):42-51.

39. Blackhall F, Jao K, Greillier L, Cho BC, Penkov K, Reguart N, et al. Efficacy and Safety of Rovalpituzumab Tesirine Compared With Topotecan as Second-Line Therapy in DLL3-High SCLC: Results From the Phase 3 TAHOE Study. *J Thorac Oncol*. 2021;16(9):1547-58.

40. Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, Estrada J, Zhan J, Deegen P, et al. AMG 757, a Half-Life Extended, DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, Shows High Potency and Sensitivity in Preclinical Models of Small-Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1526-37.

41. Byers LA, Chiappori A, Smit M-AD. Phase 1 study of AMG 119, a chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy targeting DLL3, in patients with relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):TPS8576-TPS.

42. Kauffmann-Guerrero D, Kahnert K, Kiefl R, Sellmer L, Walter J, Behr J, et al. Systemic inflammation and pro-inflammatory cytokine profile predict response to checkpoint inhibitor treatment in NSCLC: a prospective study. *Sci Rep*. 2021;11(1):10919.

43. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1627-39.

44. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):123-35.

45. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.

46. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):140-50.

47. Kauffmann-Guerrero D, Tufman A, Kahnert K, Bollmann BA, Reu S, Syunyaeva Z, et al. Response to Checkpoint Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer with Molecular Driver Alterations. *Oncol Res Treat*. 2020;43(6):289-98.

48. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):403-7.

49. Heo JY, Park C, Keam B, Ock CY, Kim M, Kim TM, et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10(11):2117-23.

50. Koyama S, Akbay EA, Li YY, Aref AR, Skoulidis F, Herter-Sprie GS, et al. STK11/LKB1 Deficiency Promotes Neutrophil Recruitment and Proinflammatory Cytokine Production to Suppress T-cell Activity in the Lung Tumor Microenvironment. *Cancer Res*. 2016;76(5):999-1008.

51. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2018;8(7):822-35.

52. Pu X, Wu L, Su D, Mao W, Fang B. Immunotherapy for non-small cell lung cancers: biomarkers for predicting responses and strategies to overcome resistance. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1082.

53. Kauffmann-Guerrero D, Schindler A, Tufman A, Syunyaeva Z, Pfluger T, Huber RM, et al. Response assessment in non-small cell lung cancer immunotherapy: initial experiences in utilizing FDG PET/CT and the PD-1 blocker nivolumab. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2019;12(2):149-55.

54. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228-47.

55. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50:122S-50S.

56. Kauffmann-Guerrero D, Huber RM, Reu S, Tufman A, Mertsch P, Syunyaeva Z, et al. NSCLC Patients Harboring Rare or Complex EGFR Mutations Are More Often Smokers and Might Not Benefit from First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Respiration*. 2018;95(3):169-76.

57. Robichaux JP, Le X, Vijayan RSK, Hicks JK, Heeke S, Elamin YY, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. *Nature*. 2021;597(7878):732-7.
58. Yang JC, Schuler M, Popat S, Miura S, Heeke S, Park K, et al. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):803-15.
59. Janning M, Suptitz J, Albers-Leischner C, Delpy P, Tufman A, Velthaus-Rusik JL, et al. Treatment outcome of atypical EGFR mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Ann Oncol*. 2022.
60. Liu Y, Huber RM, Kiefl R, Tufman A, Kauffmann-Guerrero D. Hedgehog Pathway Activation Might Mediate Pemetrexed Resistance in NSCLC Cells. *Anticancer Res*. 2020;40(3):1451-8.
61. Sims-Mourtada J, Izzo JG, Ajani J, Chao KS. Sonic Hedgehog promotes multiple drug resistance by regulation of drug transport. *Oncogene*. 2007;26(38):5674-9.
62. Kauffmann-Guerrero D, Taugner J, Eze C, Kasmann L, Li M, Tufman A, et al. Clinical Management and Outcome of Grade III Pneumonitis after Chemoradioimmunotherapy for Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer-A Prospective Longitudinal Assessment. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11).
63. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.
64. Voong KR, Naidoo J. Radiation pneumonitis after definitive chemoradiation and durvalumab for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020.
65. Hassanzadeh C, Sita T, Savor R, Samson PP, Bradley J, Gentile M, et al. Implications of pneumonitis after chemoradiation and durvalumab for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2020;12(11):6690-700.
66. Kauffmann-Guerrero D, Kahnert K, Syunyaeva Z, Tufman A, Huber RM. Pretherapeutic Inflammation Predicts Febrile Neutropenia and Reduced Progression-Free Survival after First-Line Chemotherapy in SCLC. *Oncol Res Treat*. 2018;41(9):506-12.
67. Kukec RR, Grabnar I, Vovk T, Mrhar A, Kovac V, Cufer T. Febrile neutropenia in chemotherapy treated small-cell lung cancer patients. *Radiology and oncology*. 2015;49(2):173-80.
68. Crawford J, Glaspy JA, Stoller RG, Tomita DK, Vincent ME, McGuire BW, et al. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia. *Supportive cancer therapy*. 2005;3(1):36-46.
69. Kauffmann-Guerrero D, Walter J, Kovacs J, Sellmer L, Hatz RA, Behr J, et al. The Role of Thoracic Surgery in Small Cell Lung Cancer - A Large Longitudinal Analysis (2002-2015) Based on Real-World Data. *Clin Lung Cancer*. 2022.
70. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer*. 2010;116(5):1350-7.
71. Martucci N, Morabito A, La Rocca A, De Luca G, De Cecio R, Botti G, et al. Surgery in Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3).

Schriftenverzeichnis

1. Originalpublikationen als Erst- oder Letztautor

- **Kauffmann-Guerrero D**, Walter J, Kovacs J, Sellmer L, Hatz RA, Behr J, Schubert-Fritschle G, Tufman A, Schneider CP: The Role of Thoracic Surgery in Small Cell Lung Cancer - A Large Longitudinal Analysis (2002-2015) Based on Real-World Data. *Clin Lung Cancer* 2022
IPF 4,785
- **Kauffmann-Guerrero D**, Kahnert K, Kiefl R, Sellmer L, Walter J, Behr J, Tufman A: Systemic inflammation and pro-inflammatory cytokine profile predict response to checkpoint inhibitor treatment in NSCLC: a prospective study. *Sci Rep* 2021, 11(1):10919
IPF 4,380
- **Kauffmann-Guerrero D**, Taugner J, Eze C, Kasmann L, Li M, Tufman A, Manapov F: Clinical Management and Outcome of Grade III Pneumonitis after Chemoradioimmunotherapy for Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer-A Prospective Longitudinal Assessment. *Diagnostics (Basel)* 2021, 11(11).
IPF 3,706
- **Kauffmann-Guerrero D***, Tufman A*, Kahnert K, Bollmann BA, Reu S, Syunyaeva Z, Schneider C, Manapov F, Huber RM, Golpon H: Response to Checkpoint Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer with Molecular Driver Alterations. *Oncol Res Treat* 2020, 43(6):289-298
IPF 2,825, *both authors contributed equally to the work
- Liu Y, Huber RM, Kiefl R, Tufman A, **Kauffmann-Guerrero D**: Hedgehog Pathway Activation Might Mediate Pemetrexed Resistance in NSCLC Cells. *Anticancer Res* 2020, 40(3):1451-1458
IPF 2,480
- **Kauffmann-Guerrero D**, Schindler A, Tufman A, Syunyaeva Z, Pfluger T, Huber RM, Berger F, Kahnert K: Response assessment in non-small cell lung cancer immunotherapy: initial experiences in utilizing FDG PET/CT and the PD-1 blocker nivolumab. *memo - Magazine of European Medical Oncology* 2019, 12(2):149-155
IPF 0,0
- **Kauffmann-Guerrero D***, Kahnert K*, Syunyaeva Z, Tufman A, Huber RM: Pretherapeutic Inflammation Predicts Febrile Neutropenia and Reduced Progression-Free Survival after First-Line Chemotherapy in SCLC. *Oncol Res Treat* 2018, 41(9):506-512.
IPF 1,483, *both authors contributed equally to the work

- **Kauffmann-Guerrero D**, Huber RM, Reu S, Tufman A, Mertsch P, Syunyaeva Z, Jung A, Kahnert K: NSCLC Patients Harboring Rare or Complex EGFR Mutations Are More Often Smokers and Might Not Benefit from First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Respiration* 2018, 95(3):169-176.
IPF 2,935

2. Originalarbeiten als Ko-Autor

- Jorres RA, Scholl N, Dressel H, **Kauffmann-Guerrero D**, Karrasch S, Ochmann U, et al. A new approach for the detection of obesity-related airway obstruction in lung-healthy individuals. *Respir Med.* 2022;205:107025
IPF 4,582
- Bolt T, Tufman A, Sellmer L, Kahnert K, Mertsch P, Kovacs J, **Kauffmann-Guerrero D**, et al. Changes in Behavior After Vaccination and Opinions Toward Mask Wearing: Thoracic Oncology Patient-Reported Experiences During the COVID-19 Pandemic. *Clin Med Insights Oncol.* 2022;16:11795549221123618
IPF 1,795
- Sellmer L, Kovacs J, Walter J, Kumbrink J, Neumann J, **Kauffmann-Guerrero D**, et al. Markers of Immune Cell Exhaustion as Predictor of Survival in Surgically-Treated Early-Stage NSCLC. *Front Immunol.* 2022;13:858212.
IPF 8,787
- Christopoulos P, Kluck K, Kirchner M, Luders H, Roeper J, Falkenstern-Ge RF, Szewczyk M, Sticht F, Saalfeld F, Wessler C, Hackanson B, Dintner S, Faehling M, Kuon J, Janning M, **Kauffmann-Guerrero D**, et al. The impact of TP53 co-mutations and immunologic microenvironment on outcome of lung cancer with EGFR exon 20 insertions. *Eur J Cancer.* 2022;170:106-18
IPF 10,002
- Janning M, Suptitz J, Albers-Leischner C, Delpy P, Tufman A, Velthaus-Rusik JL, Reck M, Jung A, **Kauffmann-Guerrero D**, Bonzheim I *et al*: Treatment outcome of atypical EGFR mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Ann Oncol* 2022
IPF 32,976
- Sellmer L, Kovacs J, Neumann J, Walter J, **Kauffmann-Guerrero D**, Syunyaeva Z, Fertmann J, Schneider C, Zimmermann J, Behr J *et al*: Lymphocytes and sinus histiocytosis in tumor and matched lymph nodes as predictors of survival in non-small-cell lung cancer. *Future oncology (London, England)* 2022, 18(4):481-489
IPF 3,404
- Walter J, Sellmer L, Kahnert K, Kiefl R, Syunyaeva Z, **Kauffmann-Guerrero D**, Manapov F, Schneider C, Behr J, Tufman A: Consequences of the COVID-19

pandemic on lung cancer care and patient health in a German lung cancer center: results from a cross-sectional questionnaire. *Respir Res* 2022, 23(1):1

IPF 5,631

- Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P, Merkelbach-Bruse S, Reissig TM, Lassmann S, Thiel S, Stratmann JA, Marienfeld R, Berger J, Desuki A, Velthaus J L, **Kauffmann-Guerrero D**, Stenzinger A, Michels S, Herold T, Kramer M, Herold S, Tufman A, Loges S, Alt J, Joosten M, Schmidtke-Schrezenmeier G, Sebastian M, Stephan-Falkenau S, Waller CF, Wiesweg M, Wolf J, Thomas M, Aust DE, Wermke M: Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. *J Thorac Oncol* 2021, 16(11):1952-1958

IPF 15,609

- Frost N, Christopoulos P, **Kauffmann-Guerrero D**, Stratmann J, Riedel R, Schaefer M, Alt J, Gutz S, Christoph DC, Laack E *et al*: Lorlatinib in pretreated ALK- or ROS1-positive lung cancer and impact of TP53 co-mutations: results from the German early access program. *Ther Adv Med Oncol* 2021, 13:1758835920980558.

IPF 8,168

- Tufman A, Neumann J, Manapov F, Sellmer L, Jung A, **Kauffmann-Guerrero D**, Kahnert K, Mertsch P, Borgmeier A, Semrau S *et al*: Prognostic and predictive value of PD-L1 expression and tumour infiltrating lymphocytes (TiLs) in locally advanced NSCLC treated with simultaneous radiochemotherapy in the randomized, multicenter, phase III German Intergroup lung Trial (GILT). *Lung Cancer* 2021, 160:17-27

IPF 5,705

- Kellerer C, Jorres RA, Schneider A, Alter P, Kauczor HU, Jobst B, Biederer J, Bals R, Watz H, Behr J, **Kauffmann-Guerrero D**, Lutter J, Hapfelmeier A, Magnussen H, Trudzinski FC, Welte T, Vogelmeier CF, Kahnert K: Prediction of lung emphysema in COPD by spirometry and clinical symptoms: results from COSYCONET. *Respir Res* 2021, 22(1):242

IPF 5,631

- Kocher F, Tymoszuk P, Amann A, Sprung S, Salcher S, Daum S, Haybaeck J, Rinnerthaler G, Huemer F, **Kauffmann-Guerrero D et al**: Deregulated glutamate to pro-collagen conversion is associated with adverse outcome in lung cancer and may be targeted by renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) inhibition. *Lung Cancer* 2021, 159:84-95

IPF 5,705

- Lutter JI, Jorres RA, Trudzinski FC, Alter P, Kellerer C, Watz H, Welte T, Bals R, **Kauffmann-Guerrero D**, Behr J *et al*: Treatment of COPD Groups GOLD A and B with Inhaled Corticosteroids in the COSYCONET Cohort - Determinants and Consequences. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021, 16:987-998
IPF 3,355
- Mayerhofer B, Jorres RA, Lutter JI, Waschki B, **Kauffmann-Guerrero D**, Alter P, Trudzinski FC, Herth FJF, Holle R, Behr J *et al*: Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories: Results of the COSYCONET Cohort. *Respiration* 2021, 100(4):308-317
IPF 3,580
- Zeng Z, Yan B, Chen Y, Zhang L, Zhu J, Yang F, Wei F, Tam TCC, **Kauffmann-Guerrero D**, Soo RA *et al*: Survival benefit and toxicity profile of adjuvant icotinib for patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung carcinoma: a retrospective study. *Transl Lung Cancer Res* 2020, 9(6):2401-2410
IPF 6,498
- von Siemens SM, Pernecky R, Vogelmeier CF, Behr J, **Kauffmann-Guerrero D**, Alter P, Trudzinski FC, Bals R, Grohe C, Sohler S *et al*: The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. *Respir Res* 2019, 20(1):257
IPF 3,924
- Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, Mille E, Berger F, Heppt M, Goldscheider I, **Kauffmann-Guerrero D**, Huber RM, Dechant C *et al*: Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open* 2018, 4(2):e000714
IPF 0,0
- Gotschke J, Mertsch P, Kneidinger N, **Kauffmann-Guerrero D**, Behr J, Huber RM, Reichenberger F, Milger K: Daily Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Does Not Induce Chronic Increase in Pulmonary Arterial Pressure Assessed by Echocardiography. *Can Respir J* 2018, 2018:9649716.
IPF 1,803
- Tufman A, Kahnert K, Duell T, **Kauffmann-Guerrero D**, Milger K, Schneider C, Stump J, Syunyaeva Z, Huber RM, Reu S: Frequency and clinical relevance of EGFR mutations and EML4-ALK translocations in octogenarians with non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2017, 10:5179-5186
IPF 2,656
- Tufman A, Kahnert K, **Kauffmann-Guerrero D**, Manapov F, Milger K, Muller-Lisse U, Winter H, Huber RM, Schneider C: Clinical relevance of the M1b and M1c descriptors from the proposed TNM 8 classification of lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2017, 193(5):392-401
IPF 2,459

3. Übersichtsarbeiten / Reviews

- **Kauffmann-Guerrero D**, Tufman A: Rare driver alterations in nonsmall cell lung cancer: novel targeted drugs. *Curr Opin Oncol* 2022, 34(1):77-82
IPF 3,645
- **Kauffmann-Guerrero D**, Kahnert K, Huber RM: Treatment Sequencing for Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *Drugs* 2021, 81(1):87-100
IPF 9,546
- Huber RM, **Kauffmann-Guerrero D**, Hoffmann H, Flentje M: New developments in locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2021, 30(160)
IPF 8,839
- **Kauffmann-Guerrero D**, Huber RM: Orphan Drugs in Development for the Treatment of Small-Cell Lung Cancer: Emerging Data on Lurbinectedin. *Lung Cancer (Auckl)* 2020, 11:27-31
IPF 0,0
- Kahnert K, **Kauffmann-Guerrero D**, Huber RM: SCLC-State of the Art and What Does the Future Have in Store? *Clin Lung Cancer* 2016, 17(5):325-333
IPF 3,434

4. Kasuistiken / Case-Reports

- Unterrainer LM, Todica A, Beyer L, Brendel M, Holzgreve A, **Kauffmann-Guerrero D**, et al. (68)Ga-EMP-100 PET/CT-a novel method for non-invasive assessment of c-MET expression in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022
IPF 10,057
- Bickert C, Kahnert K, **Kauffmann-Guerrero D**, Gotschke J, Syunyaeva Z, Behr J, Tufman A: Osimertinib rechallenge under steroid protection following osimertinib-induced pneumonitis: three case studies. *Ther Adv Med Oncol* 2021, 13:17588359211018028
IPF 8,168
- **Kauffmann-Guerrero D**, Kahnert K, Kumbrink J, Syunyaeva Z, Tufman A, Huber RM: Successful Treatment of a Patient With NSCLC Harboring an EGFR Mutation and a Concomitant Met Exon 14 Skipping Mutation Combining Afatinib and Crizotinib. *Clin Lung Cancer* 2019, 20(1):59-6
IPF 3,550
- **Kauffmann-Guerrero D**, Syunyaeva Z, Kahnert K, Tufman A: Excellent platinum dependent response to chemotherapy after relapse under TKI treatment in NSCLC with sensitizing EGFR mutations and no detectable resistance mutations: three case studies. *AME Case Rep* 2019, 3:36
IPF 0,0

- Syunyaeva Z, Berghof K, **Kauffmann-Guerrero D**, Gotschke J, Tufman A, Kahnert K: Late-onset severe pneumonitis under osimertinib. *AME Case Rep* 2019, 3:39
IPF 0,0
- Syunyaeva Z, Kahnert K, **Kauffmann-Guerrero D**, Huber RM, Tufman A: Dermal Filler Injections Mimic Tumor Activity during Immune Checkpoint Inhibition. *Respiration* 2018, 95(5):362-363
IPF 2,935
- **Kauffmann-Guerrero D**, Kahnert K, Pratschke S, Angstwurm M, Tufman A, Huber RM: Black and Blue. *Respiration* 2017, 94(5):465-466
IPF 2,591
- Kahnert K, **Kauffmann-Guerrero D**, Tufman A, Borgmeier A, Huber RM, Berger F: Cancer vaccination causes prolonged FDG accumulation in subcutaneous tissue. *Nuklearmedizin* 2017
IPF 1,352

5. Buchkapitel

- Tufman A, **Kauffmann-Guerrero D**: Leitsymptom Dyspnoe und Hustenreiz. In: *Facharztprüfung Innere Medizin*. edn. Edited by Endres S; 2021
- Tufman A, **Kauffmann-Guerrero D**: Leitsymptom verstärkter produktiver Husten. In: *Facharztprüfung Innere Medizin*. edn. Edited by Endres S; 2021
- Tufman A, **Kauffmann-Guerrero D**: Leitsymptom Tagesmüdigkeit. In: *Facharztprüfung Innere Medizin*. edn. Edited by Endres S; 2021
- Huber R, Duell T, **Kauffmann-Guerrero D**, Schneller F, Tufman A: Systemische Therapie des Kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC). In: *MANUAL - Tumore der Lunge und des Mediastinums*. 12. Auflage edn.: Tumorzentrum München; 2020: 193-2011

6. Sonstige Veröffentlichungen

- Walter J, Sellmer L, Kahnert K, Zauber R, Syunyaeva Z, **Kauffmann-Guerrero D**, Manapov F, Schneider C, Behr J, Tufman A: Daily Routine and Access to Care: Initial Patient Reported Experiences at a German Lung Cancer Center during the COVID-19 Pandemic. *Respiration* 2021, 100(1):90-92
IPF 3,580
- **Kauffmann-Guerrero D**: Editorial: Adjuvant TKI treatment of EGFR-mutant lung cancer-already ripe for decision? *Transl Lung Cancer Res* 2020, 9(4):964-966
IPF 6,498

- **Kauffmann-Guerrero D**, Huber R: Pathologie und Diagnostik des Lungenkarzinoms. *onkologie heute* 2020, 04:10-15
- **Kauffmann-Guerrero D**, Huber R: Pathologie und Diagnostik des Lungenkarzinoms. *Internistische Praxis* 2019(61):69–76
- Kahnert K, Mertsch P, **Kauffmann-Guerrero D**: Ceritinib - Kurzbewertung. *Internistische Praxis* 2016, 56:579–583
- **Kauffmann-Guerrero D**, Huber R: Diagnostik und Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. *Journals Onkologie* 2015(7):184-189