

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik V
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jürgen Behr

***Identifikation inflammatorischer und nutritiver Marker
als Prädiktoren für Prognose und Therapieansprechen
bei Patienten mit Lungenkarzinom***

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

vorgelegt von

Philipp Habisch

aus

Ingolstadt

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Rudolf Maria Huber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Eva Hoster

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Diego Erich Kauffmann-Guerrero

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2023

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Das Lungenkarzinom	10
1.1 Allgemein	10
1.2 Epidemiologie	10
1.3 Pathologie	11
1.4 Risikofaktoren	11
1.5 Stadiengerechte Therapie von Lungenkrebs	11
1.6 Prognosefaktoren.....	15
2. Inflammatorische und nutritive Scores beim Lungenkarzinom	16
2.1 Inflammation und Krebs	16
2.2 Aspekte systemischer Inflammation und des nutritiven Status zur prognostischen Bewertung.....	17
2.2.1 Glasgow Prognostic Score und CRP – Albumin Ratio	17
2.2.2 Prognostic Nutritional Index (PNI)	17
2.2.3 Leukozyten-basierte Scores (NLR, PLR, SII, MLR).....	18
2.2.4 Lung Immune Prognostic Index	19
2.2.5 Prognostic Index Lung	19
3. Ziel der Arbeit	21
4. Methoden	22
5. Ergebnisse	23
5.1 Patientencharakteristika.....	23
5.2 Gesamtpatientenanalyse	24
5.3 Analyse der prädefinierten Patientenkohorte Very Limited Disease (Stadium I und II).....	27
5.4 Analyse der prädefinierten Patientenkohorte Limited Disease (Stadium III)	28
5.4.1 Signifikante Prognosefaktoren des Overall Survival in der Untergruppe LD	28
5.4.2 Signifikante Prognosefaktoren des Progression Free Survival in der Untergruppe LD	30
5.5 Analyse der prädefinierten Patientenkohorte Extensive Disease (Stadium IV).....	33
5.5.1 Signifikante Prognosefaktoren des Overall Survival in der Untergruppe Extensive Disease	34
5.5.2 Signifikante Prognosefaktoren des PFS in der Untergruppe Extensive Disease	41
5.5.3 Multivariate Analyse des OS in der Patientengruppe ED	48
5.5.4 Signifikante Prognosefaktoren des Ansprechens in der Gruppe ED	49
5.5.5 Subgruppenanalyse der Patienten mit SCLC in der Subgruppe ED	51

5.6	Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit lokalem vs. fortgeschrittenem Tumorstadium	56
6.	Diskussion	59
6.1	Bewertung der Ergebnisse in der Patientengruppe VLD	60
6.2	Bewertung der Ergebnisse in der Patientengruppe LD	60
6.3	Nutritiv-inflammatorische Marker als signifikante Prognosefaktoren für OS und PFS bei Patienten mit ED	61
6.4	Subgruppenanalyse der Patienten mit SCLC im Stadium IV	63
6.5	Nutritiv-inflammatorische Marker als Prädiktoren für Therapieansprechen in der Gruppe ED	64
6.6	Zusammenhang zwischen prognostisch inflammatorischen Markern und dem Stadium bei Patienten mit ED	64
6.7	Schwächen der Arbeit	65
6.8	Ausblick	65
6.9	Fazit	67
	Literaturverzeichnis	68
	Anhang:	73
	Danksagung	85
	Affidavit	86
	Publikationsliste	87

Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom ist bis heute die häufigste Todesursache von Krebspatienten in Deutschland. Als prognostische Marker wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten eine Vielzahl inflammatorisch-nutritiver Biomarker als prognoserelevant identifiziert. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation prognostischer inflammatorisch-nutritiver Marker für Patienten mit Lungenkarzinom.

Hierzu wurden in einem Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2016 die Daten von 274 Lungenkrebspatienten des Tumorzentrums München der LMU retrospektiv untersucht.

Zusammenfassend konnte für die metastasierten Patienten dieser Kohorte bestätigt werden, dass der modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), die CRP to Albumin Ratio (CAR), die Monocytes to Lymphocytes Ratio (MLR), der Lung Immune Prognostic Index (LIPI) und der Prognostic Index Lung (PIL) signifikante Prognoseparameter bei Patienten mit Lungenkrebs für Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) sind, wobei MLR und PIL unabhängige Parameter waren. Zusätzlich konnte auch für die CAR, den mGPS, den Prognostic Nutritional Index (PNI), die MLR und die Platelets to Lymphocytes Ratio (PLR) ein prädiktiver Wert bezüglich des Therapieansprechens für die Untergruppe der Patienten mit metastasierter Erkrankung gezeigt werden. Schließlich ergaben sich Zusammenhänge einiger Parameter mit den Stadien der Tumorerkrankung.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebensdaten in Deutschland 2015-2016 nach dem Bericht für Krebsgeschehen in Deutschland des RKI	10
Abbildung 2: OS der Gesamtpatienten für Stadium, Histologie und Geschlecht.....	25
Abbildung 3: PFS der Gesamtpatienten für Stadium, Histologie und Geschlecht.....	26
Abbildung 4: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Untergruppe LD	29
Abbildung 5: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Untergruppe LD	31
Abbildung 6: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Patientengruppe ED	37
Abbildung 7: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Patientengruppe ED	44
Abbildung 8: Signifikante Prädiktoren des Ansprechens in der Untergruppe ED	50
Abbildung 9: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Patienten mit SCLC aus der Patientengruppe ED	53
Abbildung 10: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Patienten mit SCLC aus der Patientengruppe ED	55
Abbildung 11: Signifikante Prädiktoren des Stadiums der Gesamtpatienten	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms nach UICC 8 (1, 9).....	12
Tabelle 2: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study Group (21, 22).....	14
Tabelle 3: ECOG Performance Status (18).....	15
Tabelle 4: Formeln zur Berechnung der verwendeten prätherapeutischen Scores	20
Tabelle 5: Patientencharakteristika für die Gesamtkohorte sowie die Untergruppen VLD, LD und ED	24
Tabelle 6: OS der Gesamtpatienten für Stadium, Histologie und Geschlecht	26
Tabelle 7: PFS der Gesamtpatienten für Stadium, Histologie und Geschlecht	27
Tabelle 8: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Untergruppe LD	30
Tabelle 9: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Untergruppe LD	33
Tabelle 10: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Patientengruppe ED	40
Tabelle 11: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Patientengruppe ED	48
Tabelle 12: Signifikante Faktoren in der multivariaten Analyse	49
Tabelle 13: Patientencharakteristika der Patienten in der Untergruppe ED mit SCLC.....	52
Tabelle 14: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Patienten mit SCLC aus der Patientengruppe ED	54
Tabelle 15: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Patienten mit SCLC aus der Patientengruppe ED	55

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
BRAF	v-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CAR	CRP to Albumin Ratio
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CR	Complete Remission
CRP	C-reactive Protein
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
dNLR	derived Neutrophils to Leukocytes Ratio
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Prognostic Score
ED	Extensive Disease
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GPS	Glasgow Prognostic Score
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems
ICI	Immunecheckpointinhibitoren
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Virus
LD	Limited Disease
LDH	Laktatdehydrogenase
LIPI	Lung Immune Prognostic Index
LPS	Lipopolysaccharide
MCV	Mean Corpuscular Volume
MDSC	Myeloid-derived Suppressor Cells
METex14	Mesenchymal–epithelial Transition Exon 14 skipping
mGPS	modified Glasgow Prognostic Score
MLR	Monocytes to Lymphocytes Ratio
NF-κB	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NNK	4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone
NLR	Neutrophils to Lymphocytes Ratio
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer

NTRK	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
PD	Progressive Disease
PD-1	Programmed Death Receptor 1
PD-L1	Programmed Cell Death 1 Ligand 1
PFS	Progression Free Survival
PIL	Prognostic Index Lung
PLR	Platelets to Lymphocytes Ratio
PNI	Prognostic Nutritional Index
PR	Partial Remission
RET	Rearranged during transfection
RKI	Robert-Koch-Institut
ROS1	ROS proto-oncogene 1
S3	Leitlinie mit der höchsten methodischen Qualität der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland)
SD	Stable Disease
SII	Systemic Immune-Inflammation Index
SCF	Stem Cell Factor
SCLC	Small Cell Lung Cancer
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	Klassifikation zur Stadieneinteilung von malignen Tumoren bezüglich Ausdehnung, Größe, Infiltrationstiefe des Primärtumors (T), Lymphknotenbefalls (N) und Metastasen (M)
UICC	International Union for Cancer Control
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLD	Very Limited Disease
WHO	World Health Organization

1. Das Lungenkarzinom

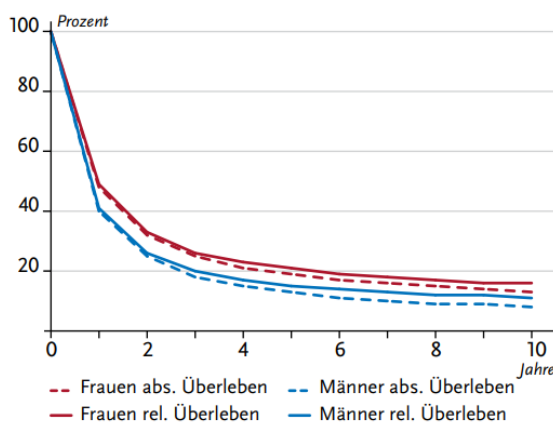
1.1 Allgemein

Das Lungenkarzinom stellt auch heute noch eine der größten Herausforderungen der modernen Medizin dar. In Deutschland ist Lungenkrebs die dritthäufigste Tumorerkrankung bei der Frau und die zweithäufigste beim Mann. Gleichzeitig stellt er die zweithäufigste Todesursache für Frauen und die mit Abstand häufigste für Männer dar (1, 2).

1.2 Epidemiologie

Alein in Deutschland erkrankten im Jahr 2014 34.560 Männer und 19.280 Frauen an Lungenkrebs, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 69 für Frauen bzw. 70 für Männer lag. Es verstarben 29.560 Männer und 15.524 Frauen daran (1, 3). Nach einer steten Zunahme der alters- und geschlechterspezifischen Mortalitätsrate wird ein Maximum in beiden Geschlechtern bei 80 – 84 Jahren erreicht (1, 3). Die 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 21% bei Frauen und 15% bei Männern zeigt sich prognostisch ungünstig (4) (Abbildung 1).

Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2015–2016



Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2015–2016

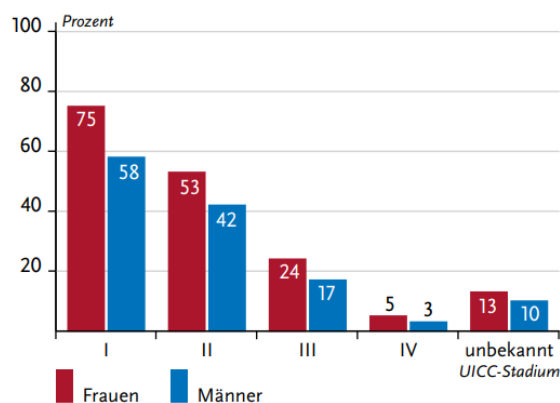


Abbildung 1: Überlebensdaten in Deutschland 2015–2016 nach dem Bericht für Krebsgeschehen in Deutschland des RKI (4)

Der langfristige Trend hat interessanterweise eine gegenläufige Entwicklung zwischen beiden Geschlechtern gezeigt. Während bei den Frauen die altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsrate kontinuierlich ansteigt, fällt sie in Deutschland seit ein paar Jahren bei den Männern (4). Dies hat vor allem mit dem wichtigsten Risikofaktor, dem Rauchen, zu tun (5). Auch die demographische Entwicklung beziehungsweise die daraus resultierende kontinuierliche Alterung der Bevölkerung trägt ihren Teil dazu bei, dass für das Lungenkarzinom die Anzahl der Neuerkrankungen voraussichtlich weiter ansteigen wird (5).

1.3 Pathologie

Die WHO-Einteilung des Lungenkarzinoms erfolgt histologisch (6). Dabei wird in erster Linie zwischen den Adenokarzinomen (lepidisch, azinär, papillär, mikropapillär, solide, u.a.), den Plattenepithelkarzinomen (verhornend, nicht verhornend, basaloid), dem großzelligen Karzinom und den neuroendokrinen Tumoren unterschieden. Zu letzteren gehören unter anderem die Karzinoide (typisch, atypisch), die großzelligen neuroendokrinen Karzinome und die kleinzelligen Karzinome (SCLC). Die Gruppen Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, großzelliges Karzinom und großzelliges neuroendokrines Karzinom werden unter dem Begriff ‚nicht kleinzelliges Karzinom‘ (NSCLC) zusammengefasst (7). Das SCLC liegt in etwa bei 15% der Krankheitsfälle vor und hat die schlechteste Prognose, nicht zuletzt auf Grund der häufig bereits bestehenden Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt. Das Adenokarzinom ist mittlerweile am häufigsten mit ca. 40% Anteil an den NSCLCs. Das Plattenepithelkarzinom ist mit ca. 35% und das großzellige Karzinom mit ca. 10% vertreten (7).

1.4 Risikofaktoren

Von allen Risikofaktoren kommt dem Rauchen beim Lungenkarzinom die mit Abstand wichtigste Bedeutung zu. Bis zu neun von zehn Lungenkrebsfälle bei Männern und sechs von zehn Lungenkrebsfälle bei Frauen werden auf das Rauchen zurückgeführt (4). Aufgrund der hohen Bedeutung des Rauchens für die Krankheitsentstehung lassen sich die Inzidenzraten in Deutschland vor allem durch die Entwicklung der Raucherzahlen erklären. Während bei den Männern der Raucheranteil seit den 1990er Jahren rückläufig ist, stieg er bei den Frauen bis Anfang des Jahrhunderts kontinuierlich an. Durch die lange Latenz zwischen Exposition durch Rauchen und Krankheitsbeginn erklärt sich die nach wie vor steigende Inzidenzrate bei den Frauen und die erst seit wenigen Jahren zurückgehende Inzidenzrate bei den Männern (5). Auch Passivrauchen führt zu einem gesteigerten Krebsrisiko, während die restlichen Risikofaktoren eher eine untergeordnete Rolle spielen (3). So liegen nur 9 bis 15 von 100 Erkrankungen kanzerogene Stoffe wie Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe oder Nickel- bzw. Quarzstäube zugrunde. Für Bewohner von Gegenden mit erhöhter natürlicher Radonbelastung, insbesondere in unteren Stockwerken, ergibt sich ein ebenso erhöhtes Erkrankungsrisiko (3). Ein weiterer Risikofaktor sind Feinstaubpartikel, beispielsweise als Emission von Dieselmotoren, deren proinflammatorische Wirkung zur Karzinogenese von Lungenkrebs bei Nichtrauchern beiträgt (8).

1.5 Stadiengerechte Therapie von Lungenkrebs

Die primäre Therapie des **NSCLC** ist vielfältig und orientiert sich zunächst an der Ausprägtheit der Erkrankung. Die klinische Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation und den Kriterien der 8. Edition der American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ International Union for Cancer Control (UICC) (9). Diese Klassifikation zeigt Tabelle 1. Hierbei werden die Tumorgroße

(T), die lokale Lymphknotenmetastasierung (N) und die Fernmetastasierung (M) miteinbezogen (9).

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms nach UICC 8 (1, 9)

In den Stadien I und II ist das Ziel eine komplette, chirurgische Resektion der gesamten Tumormasse, einschließlich der befallenen Lymphknoten mit entsprechendem Sicherheitsabstand (10). Während im Stadium I eine primäre Operation in Form einer Lobektomie tendenziell ohne anschließende Chemotherapie empfohlen wird, ist das Standardverfahren im Stadium II die primäre Operation mit anschließender, adjuvanter Chemotherapie (2).

Das Stadium III ist selbst wiederum sehr heterogen (2, 11). Im Stadium IIIA wird analog zu den früheren Stadien eine kurative Resektion angestrebt mit anschließender adjuvanter Chemotherapie. Eine postoperative Radiatio ist vom individuellen Risiko des Patienten abhängig. Für einige Patienten empfiehlt sich ein neoadjuvantes Vorgehen mit präoperativer (Radio-)Chemotherapie. Im Stadium IIIB steht primär die Strahlenchemotherapie im Vordergrund. Je nach Ansprechen auf die Therapie ist danach eine Konsolidierungsphase oder eine kurativ intendierte Lobektomie möglich. Insgesamt sind die Therapiemöglichkeiten im Stadium III multimodal und werden interdisziplinär eng koordiniert (1, 12, 13). Anschließend sollten alle Patienten, deren Tumorzellen mehr als 1% PD-L1 (Programmed Cell Death 1 Ligand 1) exprimieren, eine Erhaltungstherapie Durvalumab erhalten, da sich hier für die Patienten mit Immunerhaltungstherapie ein klarer Überlebensvorteil gezeigt hat (14).

Als Stadium IV ist eine bereits metastasierte Erkrankung definiert. Für wenige Patienten im Stadium IVa kann bei oligometastasierter Situation und kleinem Primärtumor mit einem Lokalstadium von maximal IIIa eine Resektion und lokal ablative Therapie der Metastase begleitet von (neo-) adjuvanter Radiochemotherapie erwogen werden (2, 11). Ansonsten ist im Stadium IV der therapeutische Ansatz in der Regel palliativ. Ständen dieser Patientengruppe noch vor wenigen Jahren nur Therapiemöglichkeiten unterschiedlicher klassischer Chemotherapeutika in Mono- oder Kombinationstherapie offen, so ist die Situation für Patienten, bei denen spezifische Treibermutationen innerhalb der Tumore vorliegen, durch gezielte therapeutische Ansätze deutlich verbessert; insbesondere für Patienten mit Adenokarzinom. Bei ungefähr 60% der Patienten mit Adenokarzinom liegen identifizierte Treibermutationen vor (15). Die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfiehlt mindestens die Testung von EGFR-Mutationen, BRAF-Mutationen, ALK-Transformationen, ROS1-Transformationen, NTRK Genfusionen und RET rearrangements (2). Als Erstlinie werden entsprechend von der DGHO für Patienten mit EGFR-Mutation eine Therapie beispielsweise mit Osimertinib, Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib oder Gefitinib empfohlen. Für Patienten mit ALK-Transformation sollten Lorlatinib, Alectinib oder Brigatinib primär ausgewählt werden. Erkrankte mit ROS1-Translokation können primär Crizotinib oder Entrectinib erhalten. Eine BRAF-V600E Mutation kann in der Erstlinie mit Dabrafenib/Trametinib behandelt werden. Für Mutationen im RET-Gen ist aktuell eine Therapie mit Selpercatinib oder Pralseritinib zugelassen. Ebenso kann bei Vorliegen einer KRAS-Mutation nach Platindoublette eine Therapie mit Sotorasib erfolgen (2, 16).

Bei vorhandener METex14 skipping Mutation kann in den USA bereits eine Primärtherapie mit Capmatinib oder Tepotinib angeboten werden und für NTRK Genfusionen empfiehlt die American Society of Clinical Oncology (ASCO) Entrectinib oder Larotrectinib (2, 17). Diese Substanzen finden in Deutschland aktuell nach Progress nach erfolgter konventioneller Chemotherapie Anwendung.

Für Patienten ohne Treibermutationen ist die Expression des Immun-Checkpoints PD-L1 auf den Tumorzellen von großer Bedeutung. Liegt hier eine Expression $\geq 50\%$ vor, so empfehlen die deutsche S3 Leitlinie und die European Society for Medical Oncology Guidelines die Anwendung

von Pembrolizumab, Atezolizumab oder Cemiplimab in der Erstlinie (1, 12). Alternativ kann auch eine kombinierte Immun-Chemotherapie angeboten werden (s.u.).

Für Patienten mit einer PD-L1 Expression <50% werden vier bis sechs Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit einem PD-1 (Programmed Death Receptor 1) oder PD-L1 Inhibitor von der deutschen Leitlinie empfohlen (1). Die KEYNOTE189- Studie weist auf Vorteile des OS für alle Expressionsgruppen von PD-L1 hin, sodass eine Hinzunahme von Pembrolizumab oder Atezolizumab zur klassischen Systemtherapie in der Erstlinie als eine Standardoption betrachtet werden kann (12, 18). Auch die Kombination aus Nivolumab und dem CTLA4-Inhibitor Ipilimumab gilt mittlerweile als Ergänzung zur Chemotherapie in der Erstlinie als zugelassen (16, 19).

Bezüglich der gewählten Chemotherapie zur Immuntherapie ist die Histologie entscheidend (16). Beim Plattenepithelkarzinom wird das Platinderivat mit (nab-)Paclitaxel kombiniert, während Patienten mit Nichtplattenepithelkarzinomen (nab-)Paclitaxel oder Pemetrexed erhalten können (16). Eine weitere mögliche Ergänzung ist Bevacizumab als antiangiogenetischer Wirkstoff für Patienten mit Nichtplattenepithelkarzinomen (16, 20).

Für das **SCLC** gibt es Unterschiede beim Staging. Zwar werden auch beim SCLC die Patienten formal für exakte Prognoseaussagen nach der TNM-Klassifikation und den Tumorstadien nach UICC eingeteilt, allerdings wird für die alltägliche Therapieentscheidung oft noch die Einteilung der Veterans Administration Lung Study nach Very Limited Disease, Limited Disease oder Extensive Disease verwendet (1, 2), siehe Tabelle 2.

Stadien der Veterans Administration Lung Study Group	Zuordnung zur TNM Klassifikation
Very Limited Disease	T1-2 N0-1
Limited Disease	T3-4 und / oder N2-3
Extensive Disease	M1

Tabelle 2: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study Group (21, 22)

Das seltene Stadium Very Limited Disease kann primär operiert werden. Postoperativ sollte zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie angewendet werden (23). Im Stadium Limited Disease erfolgt eine primäre Strahlenchemotherapie, in der Regel mit Cis- oder Carboplatin und Etoposid. Im Stadium Extensive Disease ist eine palliative Chemotherapie indiziert. Laut internationalen und nationalen Leitlinien sollte hier in der Erstlinie die etablierte Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid um die PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab oder Durvalumab ergänzt werden (2, 24, 25). Bei allen Stadien des SCLC ohne zerebrale Metastasen kann eine prophylaktische Schädelbestrahlung empfohlen werden (2, 11).

1.6 Prognosefaktoren

Für den Patienten und behandelnden Arzt ähnlich relevant wie die Therapieform zu Beginn einer Tumorerkrankung ist die Frage nach der zu erwartenden verbleibenden Lebenszeit (26). Das beste Mittel zur Einschätzung der Prognose eines Patienten ist das TNM-Stadium, welches im vorhergehenden Kapitel eingeführt wurde. Es entscheidet in der Regel über kuratives oder palliatives Vorgehen. Natürlich ist die Lebenserwartung von Patienten im Stadium I oder IV sehr unterschiedlich (Abb 1) (4).

Ein weiterer wichtiger und leicht zu erhebender Faktor zur Prognoseeinschätzung eines Patienten im klinischen Alltags ist der Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) (27), welcher als Vereinfachung aus dem Karnofsky-Index (28) entstanden ist (Tabelle 3). Hier dient die Einschränkung des Patienten durch den aktuellen gesundheitlichen Zustand im Alltag als Einteilungskriterium. Der ECOG hat in wissenschaftlichen Arbeiten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten mit Lungenkrebs gezeigt (26, 29, 30).

Grad	Aktivitätsstatus
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

Tabelle 3: ECOG Performance Status (18)

2. Inflammatorische und nutritive Scores beim Lungenkarzinom

2.1 Inflammation und Krebs

Der Zusammenhang von Krebs und Entzündung ist nicht neu. Bereits Rudolf Virchow beschrieb peritumoröse Leukozyten und vermutete eine enge Verbindung zwischen Immunsystem und Krebs (31). War diese Beziehung bis ins 20. Jahrhundert noch von eher geringerem Interesse, so wird Entzündung mittlerweile sogar als ein besonderes Kennzeichen von Tumorgeschehen angesehen (32). Es existieren zahlreiche zelluläre wie humorale inflammatorisch-immunologische Mechanismen, die die Tumorentwicklung begünstigen (33). Diakos et al. diskutieren hier beispielsweise Inflammasomen, Zytokine wie SCF, VEGF oder Interleukin 1 β , Transkriptionsfaktoren wie STAT3 oder NF- κ B, oder den Tumor infiltrierende Immunzellen wie Neutrophile, Makrophagen oder MDSCs (34). Diese werden als Teil der lokalen Immunreaktion angesehen, welche sich als komplexes Netz kommunizierender Zellen darstellt (35).

Auch für das Lungenkarzinom weist eine aktuelle chinesische Studie auf Zusammenhänge lokaler, chronischer Inflammation und Tumorentstehung hin. Durch *Pseudomonas aeruginosa* produzierte Lipopolysaccharide (LPS) vermitteln chronische Inflammation bei Patienten mit COPD (36). Im Mausmodell hatte diese in Kombination mit dem im Tabak enthaltenen Karzinogen NNK eine deutliche kanzerogene Wirkung mit Aktivierung der PD-1 /PD-L1 - Achse (37).

In dieser Achse machen sich Tumorzellen ein Immuncheckpoint-System zunutze. Diese Systeme greifen physiologisch in peripherem Gewebe ein, um eine überschießende Reaktion durch das Immunsystem zu verhindern (38). Durch Präsentation von PD-L1 an ihrer Oberfläche und der Interaktion mit dem von T-Zellen exprimierten PD-1- Rezeptor wird eine Selbsttoleranz vermittelt (39). Tumorzellen präsentieren PD-L1 und können so vom körpereigenen Immunsystem unerkannt bleiben (39).

Für das Lungenkarzinom haben sich durch die Vertiefung des Verständnisses von inflammatorisch-immunologischen Prozessen und den gezielten Eingriff in ebendiese - insbesondere durch die Checkpointinhibitoren (ICIs) wie Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Cemiplimab oder Durvalumab - die alltäglichen Therapieformen verändert (40). Dieser Prozess spiegelt sich in den nationalen wie internationalen Leitlinien wider, wie im Unterkapitel Therapie der Einleitung dargestellt wurde.

2.2 Aspekte systemischer Inflammation und des nutritiven Status zur prognostischen Bewertung

Im Gegensatz zu neuen Therapieansätzen hat die Beziehung zwischen Inflammation und Krebs im Bereich der Prognoseeinschätzung noch keinen großen Einfluss auf den klinischen Alltag genommen. Dabei sind im Verlauf der vergangenen zwei Jahrzehnte eine Vielzahl an Werkzeugen zur Prognoseeinschätzung auf Basis einfach zu erhebender Laborparameter gefunden worden, welche eine generalisierte Entzündung im Körper anzeigen (34). Einerseits ist beispielsweise der modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) entstanden, andererseits sind auf dem Differentialblutbild basierende Scores Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung. Die folgenden prognostischen Scores sind in dieser Arbeit zur weiteren Analyse berücksichtigt und werden in den nächsten Abschnitten vorgestellt.

2.2.1 Glasgow Prognostic Score und CRP – Albumin Ratio

Für den Glasgow Prognostic Score (GPS) beziehungsweise modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) (siehe Tabelle 4) wurde bereits in zahlreichen Studien eine Korrelation mit dem Überleben von Krebspatienten erwiesen (41). Prinzip dieses Scores ist es aus den einfach zu erhebenden CRP- und Albuminwerten als Stellvertreter für die allgemeine Entzündungsreaktion und den Nutritionsstatus eines Patienten eine Aussage über die Prognose abzuleiten (42). Mit einer Scoreeinteilung von 0 – 2 ist der Score gut überschaubar. In einer Studie von Forrest et al. wurde mit diesem Werkzeug sogar eine Überlegenheit bezüglich der Aussagekraft des Überlebens von inoperablen Patienten mit NSCLC für den GPS gegenüber dem ECOG angedeutet (43). Auch weitere Autoren haben eine Aussagekraft des mGPS zu Overall Survival (OS) und Progression Free Survival (PFS) beim NSCLC (44-47) und SCLC (48, 49) gezeigt.

Analog hierzu werden beim CRP – Albumin Ratio (CAR) CRP als Marker der Entzündung und Albumin im Serum als Anzeiger des nutritiven Status zueinander ins Verhältnis gesetzt (50). Für den CAR wurde bei sowohl operablen (51) als auch inoperablen Lungenkrebspatienten (50, 52, 53) ein signifikanter Wert als Prognosefaktor gezeigt. Für den Grenzwert wurde $\geq 0,195$ für einen erhöhten und prognostisch ungünstigen CAR beziehungsweise $< 0,195$ für einen nicht erhöhten CAR verwendet (53).

2.2.2 Prognostic Nutritional Index (PNI)

Der Prognostic Nutritional Index setzt sich aus dem Serumalbumin und der absoluten Lymphozytenzahl im Differentialblutbild zusammen (siehe Tabelle 4). Hieraus entsteht ein Score, der ursprünglich bei chirurgischen Patienten mit gastrointestinalen Tumoren zur Prognoseabschätzung verwendet wurde und insbesondere den nutritiven Status in den Vordergrund stellt. Ab einem PNI von < 45 wird in dieser Arbeit von einem erniedrigten PNI mit schlechtem nutritivem Status ausgegangen (54). Eine chinesische Metaanalyse hat hier sowohl für das NSCLC als auch für das

SCLC eine signifikante Korrelation zwischen OS und PNI gefunden, zeigt jedoch mit 14 ostasiatischen und einer miteinbezogenen türkischen Studie auch den Nachholbedarf von Untersuchungen an kaukasischen Patientengruppen (55).

2.2.3 Leukozyten-basierte Scores (NLR, PLR, SII, MLR)

In diesem Abschnitt sind Scores zusammengefasst, deren Ergebnisse ausschließlich durch die unterschiedlichen Zellzahlen innerhalb des Differentialblutbildes zu errechnen sind.

Die neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) setzt sich aus der Absolutzahl der Neutrophilen und Lymphozyten zusammen. Sie hat von den Leukozyten-basierten Scores die längste Geschichte und wurde erstmals 1987 von Nakahara et al. als Prognosefaktor von NSCLC-Patienten im Stadium III beschrieben (56). Mittlerweile wurde der Nutzen des Scores für das Frühstadium (57), das lokal fortgeschrittene Stadium (58), das fortgeschrittene Stadium des NSCLC (59) sowie das SCLC beschrieben (60, 61). In einer chinesischen Metaanalyse (62) wird für 14 Studien beim NSCLC ein signifikant schlechteres Outcome mit erhöhter NLR beschrieben (63). Ein in der Literatur zumeist verwendeter Grenzwert für eine erhöhte NLR ist ≥ 5 (63).

Als nächster Prognosefaktor unter diesen leukozytenbasierten Scores ist die platelet to lymphocyte ratio (PLR) zu nennen, welche sich analog zur NLR aus absoluter Thrombozytenzahl und Lymphozytenzahl des Differentialblutbildes zusammensetzt. Für das NSCLC hat eine Metaanalyse ein schlechteres Outcome der Patienten mit einer erhöhten PLR beschrieben (64). Für das SCLC konnte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2021 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter PLR und OS finden (61). Der Grenzwert ≥ 150 für eine erhöhte PLR orientiert sich an gängiger Literatur (65, 66).

Der systemic immune-inflammation index (SII) setzt sich aus einer Kombination von NLR und PLR zusammen, wobei ein Produkt aus NLR und der Absolutzahl der Thrombozyten gebildet wird. In einer Metaanalyse von neun chinesischen und japanischen retrospektiven Studien konnte eine signifikante Korrelation des SII mit dem OS oder PFS gezeigt werden, jedoch nicht für NLR und PLR (67). Für den Zusammenhang zwischen SII und OS existieren auch Arbeiten für das SCLC (68, 69). Der verwendete Cut-Off für einen erhöhten SII war ≥ 1600 (70).

Schließlich setzt sich die monocyte to lymphocyte ratio (MLR) aus dem Quotienten der Monozyten und Lymphozyten im Differentialblutbild zusammen. In der asiatischen Forschung wird zumeist statt der MLR die lymphocytes to monocytes ratio (LMR) gebildet. Evidenz ist auch hier sowohl für das NSCLC (71) als auch das SCLC vorhanden (72). Eine erhöhte MLR ist in den Publikationen zumeist mit einem signifikant schlechteren OS verbunden. Die Grenze für eine erhöhte MLR beträgt in der vorliegenden Arbeit $\geq 0,5$, analog zu Kauffmann-Guerrero et al. (70).

2.2.4 Lung Immune Prognostic Index

Der Lung Immune Prognostic Index (LIPI) ist ein weiterer einfach aus Laborwerten zu erhebender Score. Er setzt sich aus der derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR) und dem LDH im Serum zusammen (siehe Tabelle 3). In einer ursprünglichen retrospektiven Analyse durch Mezquita et al. wurde zunächst lediglich ein Zusammenhang von LIPI und OS bei Patienten mit NSCLC beobachtet, welche mit ICIs behandelt wurden, während dies bei Patienten mit Chemotherapie als Behandlung nicht beobachtet wurde (73). Weitere Analysen konnten jedoch auch einen signifikanten Aussagewert zur Prognose für NSCLC-Patienten mit TKI-Therapie oder klassischer Chemotherapie finden (74, 75). Auch für das SCLC wurde der LIPI bereits als signifikanter Prognosefaktor gezeigt (76).

2.2.5 Prognostic Index Lung

Schließlich wird der Prognostic Index -Lung in dieser Arbeit mit einbezogen. Im Gegensatz zu den vorherigen Scores werden hier die klassischen Prognosetools TNM-Stadium und ECOG sowie das Alter des Patienten berücksichtigt. Ausschließlich das LDH verbleibt als Laborparameter (70).

In Tabelle 4 sind zur Übersicht die entsprechenden Formeln der unterschiedlichen prognostischen Scores zusammengefasst:

	Score
Neutrophil to Lymphocyte ratio (NLR)	
Neutrophilenzahl ($10^3/l$) / Lymphozytenzahl ($10^3/l$)	
Platelet to lymphocyte ratio (PLR)	
Thrombozytenzahl ($10^3/l$) / Lymphozytenzahl ($10^3/l$)	
Monocyte to lymphocyte ratio (MLR)	
Monozytenzahl ($10^3/l$) / Lymphozytenzahl ($10^3/l$)	
Systemic Immune-Inflammation Index (SII)	
Thrombozytenzahl ($10^3/l$) x NLR	
modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)	
C-reaktives Protein \leq 0.5 mg/dl und Serumalbumin \geq 3.5 g/dl	0
C-reaktives Protein $>$ 0.5 mg/dl und Serumalbumin \geq 3.5 g/dl	1
C-reaktives Protein $>$ 0.5 mg/dl und Serumalbumin $<$ 3.5 g/dl	2
CRP to albumin ratio (CAR)	
C-reaktives Protein/ Albumin im Serum	
Lung immune prognostic index (LIPI)	

derived Neutrophiles to Lymphocytes ratio (Neutrophilenzahl / Leukozytenzahl - Neutrophilenzahl) > 3, LDH > 250 U/l	0-2
Prognostic Nutritional Index (PNI)	
10 x Serumalbumin (mg/dl) + Lymphozytenzahl ($10^3/l$)	
Prognostic Index (PI) – lung	
Alter > 60 Jahre, metastasierte Erkrankung, ECOG-PS ≥ 2 , und LDH > 250 U/l	0-4

Tabelle 4: Formeln zur Berechnung der verwendeten prätherapeutischen Scores

3. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der klinischen Daten aller an Lungenkrebs neu-erkrankten Patienten des Lungentumorzentrums der LMU München der Jahre 2015 und 2016. In diesem Zeitraum wurden 274 Patienten an den Standorten Großhadern und Klinikum Innenstadt mit Lungenkrebs erstdiagnostiziert.

Es wurde untersucht, welche klinischen, inflammatorischen und nutritiven prätherapeutischen Parameter einen Einfluss auf das OS und PFS der Patienten hatten. In einem zweiten Schritt wurde die Auswirkung prognostischer Scores und Parameter auf das Ansprechen der Primärtherapie der Patienten analysiert. Schließlich wurde der Zusammenhang der erhobenen Daten zur Verteilung in den prädefinierten Gruppen Extensive Disease (ED), Limited Disease (LD) und Very Limited Disease (VLD) untersucht.

4. Methoden

Die erhobenen prätherapeutischen Daten umfassen Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Albumin, Gesamteiweiß, CRP, Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Natrium, MCV, LDH, ECOG, TNM-Stadium, Raucherstatus, Pack Years, Histologie, Grading, Mutationsstatus, Therapieform, Therapieansprechen, Progress oder Rezidiv der Erkrankung und Tod. Aus den Laborparametern wurden die in Tabelle 4 zusammengefasst und in der Einleitung erläuterten prognostischen Scores errechnet.

Die Daten wurden aus elektronischer und papiergebundener Patientendokumentation zusammengetragen und in einer Exceldatenbank zusammengefasst. Fehlende Daten wurden in externen Arztberichten, radiologischen oder pneumologischen Befunden sowie Laboranalysen erhoben.

Optimalerweise wurden aus einer Laboranalyse am Morgen des Therapiebeginns die eingehenden Laborparameter übertragen. Für das Differentialblutbild und LDH wurden ältere Werte bis maximal 14 Tage vor Therapiebeginn in die Arbeit eingeschlossen, für die restlichen Parameter wurden bis maximal 28 Tage zurückliegende Analysen vor Therapiebeginn akzeptiert.

Unter Hinzuziehen der radiologischen Befunde wurde das TNM - Stadium der Patienten aus der UICC 7 - Klassifikation in die seit 01.01.2017 gültige UICC 8 - Klassifikation übertragen.

Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS genutzt. Zur Analyse des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) der Patienten wurden die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank - Test verwendet.

PFS wurde definiert als Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Progress. Als Progress wurde in der vorliegenden Arbeit ein radiologisch nachgewiesenes, deutliches Tumorwachstum, neu aufgetretene Fernmetastasierung oder das Versterben des Patienten gewertet. OS wurde definiert als Zeitpunkt von der Erstdiagnose bis zum Versterben des Patienten. Die Patienten, bei denen bis zum 31.05.2019 keine Progression eingetreten war beziehungsweise die nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Kontaktes zu unserem interdisziplinären Tumorzentrum zensiert.

Metrische Variablen sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung dargestellt. Zum Vergleich von Gruppen wurde der t-Test bzw. bei nicht normalverteilten Variablen der Man-Whitney-U Test herangezogen. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi² Test verglichen.

Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ (zweiseitig) akzeptiert. Anschließend wurde eine multivariate Analyse mittels COX-Regression durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Von den 274 in die Analyse mit einbezogenen Patienten waren 164 (59,9%) männlich und 110 (40,1%) weiblich. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug 66,9 Jahre. Vor Therapiebeginn hatten 111 (40,5%) Patienten einen ECOG von 0, 85 (31,0%) einen ECOG von 1, 27 (9,9%) einen ECOG von 2, 18 (6,6%) einen ECOG von 3 sowie ein Patient (0,4%) einen ECOG von 4. Von 32 Patienten wurde der ECOG prätherapeutisch nicht dokumentiert.

Histologisch lag in 63,5 % der Fälle ein Adenokarzinom (174), in 17,2% ein Plattenepithelkarzinom (47), in 4,7% ein großzelliges Karzinom (13), und in 2,6% der Fälle ein Karzinoidtumor vor (7). Ein SCLC fand sich bei 11,7% (32) der Patienten. In einem Fall wurde die Diagnose allein radiologisch gestellt.

Therapeutisch erhielten 97 (35,4%) der Patienten primär eine Operation, 89 (32,5%) eine kombinierte Strahlenchemotherapie. 15 (5,5%) Patienten wurden nur bestrahlt, während 55 (20,1%) eine Chemotherapie erhielten. Bei 18 Patienten (6,6 %) war keine Therapie mehr möglich oder erwünscht.

Zu aktiven Rauchern zählten 73 (26,6%) und zu Ex-Rauchern 124 (45,3%) Patienten, während 24 (8,8%) Patienten Nieraucher waren. Bei 53 (19,3%) Patienten blieb der Raucherstatus unbekannt.

Zur Vereinfachung der Auswertung wurden die Patienten entsprechend ihres TNM-Stadiums in Anlehnung an die Einteilung der Veterans Administration Lung Study in die prädefinierten Untergruppen VLD (very limited disease, Stadium I-II), LD (limited disease, Stadium III) und ED (extensive disease, Stadium IV) unterteilt. Es befanden sich 74 Patienten in der Gruppe VLD, 70 Patienten in der Gruppe LD und 130 Patienten in der Gruppe ED. Da diese Gruppen sehr heterogen sind bezüglich Therapieoptionen und Krankheitsverlauf werden sie im folgenden Analyse teil der Arbeit getrennt voneinander betrachtet. In Tabelle 5 sind die Patientencharakteristika der Gesamtpatienten und der Untergruppen zusammengefasst.

	Gesamt N=274 (%)	VLD N=74 (%)	LD N=70 (%)	ED N=130 (%)
Geschlecht				
Männlich (%)	164 (59,9)	37 (50,0)	47 (67,1)	80 (61,5)
Weiblich (%)	110 (40,1)	37 (50,0)	23 (32,9)	50 (38,5)
Alter (±SD)	66,9 (10,0)	66,3 (11,6)	67,9 (8,6)	66,8 (9,8)
Männlich (±SD)	67,7 (9,7)	67,2 (12,4)	68,4 (8,9)	67,5 (8,9)
Weiblich (±SD)	65,8 (10,7)	65,4 (10,8)	66,8 (8,1)	65,6 (11,0)
ECOG				

	Gesamt N=274 (%)	VLD N=74 (%)	LD N=70 (%)	ED N=130 (%)
0 (%)	111 (40,5)	29 (39,2)	32 (45,7)	50 (38,5)
1 (%)	85 (31,0)	26 (35,1)	23 (32,9)	36 (27,7)
2 (%)	27 (9,9)	2 (2,7)	7 (10,0)	18 (13,8)
3 (%)	18 (6,6)	4 (5,4)	5 (7,1)	9 (6,9)
4 (%)	1 (0,4)	-	-	1 (0,8)
Unbekannt (%)	32 (11,7)	13 (17,6)	3 (4,3)	16 (12,3)
Histologie				
Adenokarzinom (%)	174 (63,5)	47 (63,5)	36 (51,4)	91 (70,0)
Plattenepithelkarzinom (%)	47 (17,2)	12 (16,2)	21 (30)	14 (10,8)
Großzelliges Karzinom (%)	13 (4,7)	5 (6,8)	3 (4,3)	5 (3,8)
Kleinzelliges Karzinom (%)	32 (11,7)	3 (4,1)	9 (12,9)	20 (15,4)
Karzinoid (%)	7 (2,6)	6 (8,1)	1 (1,4)	-
Unbekannt (%)	1 (0,4)	1 (1,4)	-	-
Erstlinientherapie				
Operation (%)	97 (35,4)	62 (83,8)	31 (44,3)	4 (3,1)
Strahlenchemotherapie (%)	89 (32,5)	3 (4,1)	18 (25,7)	68 (52,3)
Strahlentherapie (%)	15 (5,5)	7 (9,5)	4 (5,7)	4 (3,1)
Chemotherapie (%)	55 (20,1)	1 (1,4)	11 (15,7)	43 (33,1)
Keine Therapie (%)	18 (6,6)	1 (1,4)	6 (8,6)	11 (8,5)
Raucherstatus				
Aktivraucher (%)	73 (26,6)	18 (24,3)	19 (27,1)	36 (27,7)
Ex-Raucher (%)	124 (45,3)	27 (36,5)	36 (51,4)	61 (46,9)
Nie-Raucher (%)	24 (8,8)	6 (8,1)	4 (5,7)	14 (10,8)
Unbekannt (%)	53 (19,3)	23 (31,1)	11 (15,7)	19 (14,6)

Tabelle 5: Patientencharakteristika für die Gesamtkohorte sowie die Untergruppen VLD, LD und ED

5.2 Gesamtpatientenanalyse

Das Gesamtüberleben in den Gruppen VLD, LD und ED unterschied sich signifikant ($p < 0,001$), wobei das mediane Überleben in den Gruppen VLD und LD nicht erreicht wurde und in der Gruppe ED 54,3 Wochen (95%-KI: 24,8-83,8) betrug. Auch das progressionsfreie Intervall unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,001$) mit einem medianen PFS von 30,6 Wochen (95%-KI: 22,6-38,5) für Patienten mit ED. Die Patientengruppen VLD und LD erreichten auch das mediane PFS während der Analysedauer nicht.

Für die histologische Klassifikation konnte unter den Gesamtpatienten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des medianen OS gezeigt werden ($p=0,059$). Das mediane Gesamtüberleben betrug 81,6 Wochen (95%-KI: 22,5-140,6) für die 32 Patienten mit SCLC und wurde von den 234 Patienten mit NSCLC und sieben Patienten mit Karzinoid nicht erreicht. Das progressionsfreie Überleben nach Erstlinientherapie unterschied sich jedoch signifikant ($p=0,012$) mit einem medianen PFS von 69,7 Wochen (95%-KI: 54,7-84,8) für die Patienten mit NSCLC bzw. 44,1 Wochen (95%-KI: 32,4-55,9) für die Patienten mit SCLC. Für die Patienten mit Karzinoid wurde kein Progress dokumentiert.

Das OS der Männer im Kollektiv der Gesamtpatienten war mit 148,6 Wochen (95%-KI: 103,8-195,3) signifikant schlechter als das Gesamtüberleben der Frauen, bei denen das mediane OS nicht erreicht wurde. Das mediane PFS betrug bei den Männern 56,7 Wochen (95%-KI: 41,0-72,4) und bei den Frauen 78,6 Wochen (95%-KI: 33,5-123,6) und unterschied sich nicht signifikant, jedoch mit deutlicher Tendenz ($p=0,053$).

In den Abbildungen 2 und 3 und in Tabelle 6 und 7 sind die Auswirkungen der Unterschiede von Stadium, Histologie und Geschlecht auf OS und PFS zusammenfassend dargestellt.

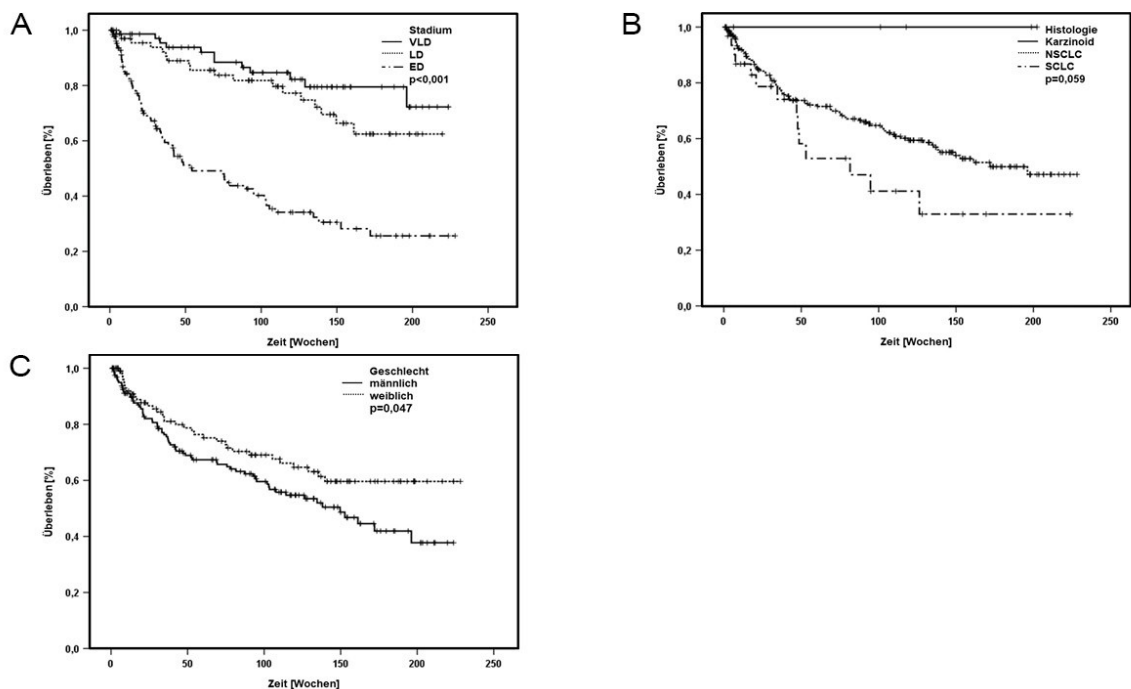


Abbildung 2: OS der Gesamtpatienten für Stadium, Histologie und Geschlecht

A (Stadium): Lokales Stadium (VLD und LD) mit signifikant besserem OS als ein metastasiertes Stadium. B (Histologie): Keine signifikante Auswirkung auf das OS. C (Geschlecht): Weibliches Geschlecht signifikant günstiger als männliches Geschlecht für OS.

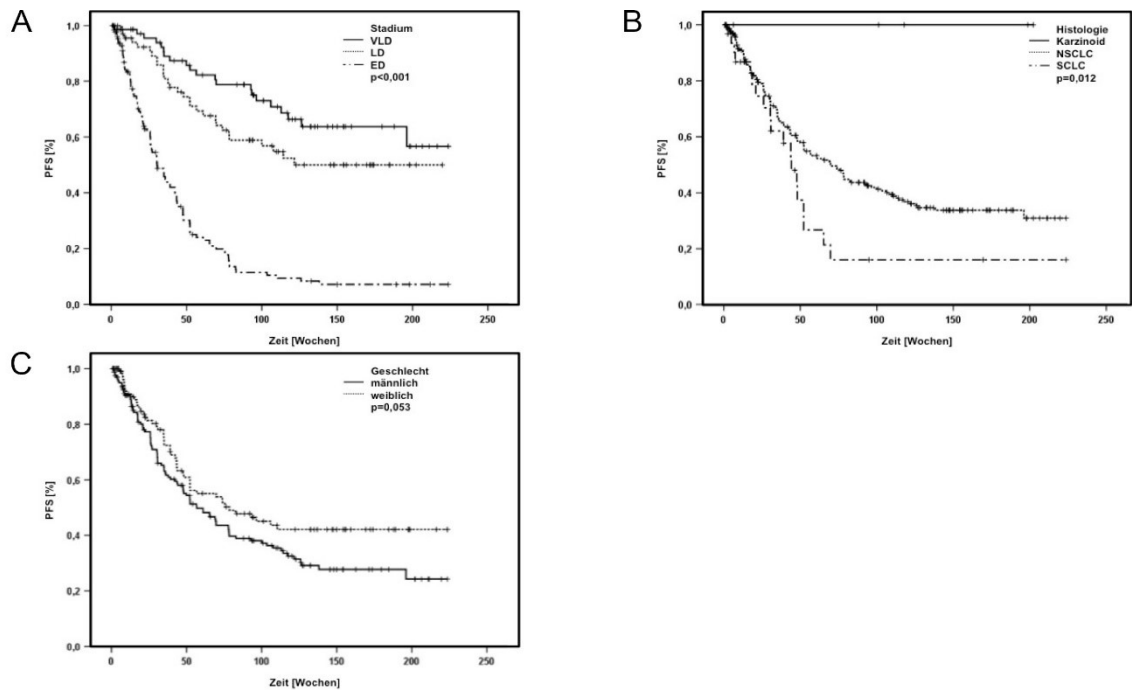


Abbildung 3: PFS der Gesamtpatienten für Stadium, Histologie und Geschlecht

A (Stadium): Lokales Stadium (VLD und LD) mit signifikant besserem PFS als ein metastasiertes Stadium.
 B (Histologie): Signifikant besseres PFS für Patienten mit Karzinoid als mit NSCLC oder SCLC. C (Geschlecht): Keine signifikante Auswirkung auf das PFS.

	Patientenanzahl	Medianes Überleben in Wochen (95% CI)	p-Wert
	N=274		
Stadium			
Very limited Disease	74	-	
Limited Disease	70	-	
Extensive Disease	130	54,3 (24,8 - 83,8)	<0,001
Histologie			
NSCLC	234	-	
SCLC	32	81,6 (22,5 - 140,6)	
Karzinoid	7	-	0,059
Geschlecht			
männlich	164	148,6 (103,8 - 195,3)	
weiblich	110	-	0,047

Tabelle 6: OS der Gesamtpatienten für Stadium, Histologie und Geschlecht

Stadium: Lokales Stadium (VLD und LD) mit signifikant besserem OS als ein metastasiertes Stadium. Histologie: Keine signifikante Auswirkung auf das OS. Geschlecht: Weibliches Geschlecht signifikant günstiger als männliches Geschlecht für OS.

	Patientenanzahl	Medianes Überleben in Wochen (95% CI)	p-Wert
	N=274		
Stadium			
Very limited Disease	74	-	
Limited Disease	70	-	
Extensive Disease	130	30,6 (22,6 - 38,5)	<0,001
Histologie			
NSCLC	234	69,7 (54,7 - 84,8)	
SCLC	32	44,1 (32,4 - 55,9)	
Karzinoid	7	-	0,012
Geschlecht			
männlich	164	56,7 (41,0 - 72,4)	
weiblich	110	78,6 (33,5 - 123,6)	0,053

Tabelle 7: PFS der Gesamtpatienten für Stadium, Histologie und Geschlecht

Stadium: Lokales Stadium (VLD oder LD) mit signifikant besserem PFS als ein metastasiertes Stadium. Histologie: Signifikant besseres PFS für Patienten mit Karzinoid als mit NSCLC oder SCLC. Geschlecht: Keine signifikante Auswirkung auf das PFS.

5.3 Analyse der prädefinierten Patientenkohorte Very Limited Disease (Stadium I und II)

In der Untergruppe der Patienten mit TNM-Stadium I-II befanden sich 74 Patienten, von denen 37 (50%) männlich und 37 weiblich waren. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 66,3 Jahre. Die häufigste Primärtherapie mit 83,8% (62) dieser Untergruppe war die kurative Resektion, die weiteren Therapieformen spielten in dieser Kohorte eine nur untergeordnete Rolle.

In der Gruppe VLD wurde für keinen prätherapeutischen Prädiktor ein signifikanter Zusammenhang zu OS oder PFS gefunden. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind im Anhang aufgeführt.

5.4 Analyse der prädefinierten Patientenkohorte Limited Disease (Stadium III)

Von den 70 Patienten dieser Untergruppe waren 47 (67,1%) männlich und 23 (32,9%) weiblich. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 67,9 Jahre. 31 Patienten (44,3%) konnten initial oder nach neoadjuvanter Therapie in kurativer Intention operiert werden. 18 (25,7%) erhielten eine Strahlenchemotherapie, 4 (5,7%) eine Radiotherapie, 11 (15,7%) eine Chemotherapie und 6 (8,6%) keine Therapie. Insgesamt stellt sich diese Untergruppe selbst als sehr heterogen dar.

5.4.1 Signifikante Prognosefaktoren des Overall Survival in der Untergruppe LD

Als signifikante Prognosefaktoren des OS bei Patienten im TNM-Stadium III zeigte sich in unserer Analyse der ECOG ($p < 0,001$), wobei ein guter ECOG einen Überlebensvorteil darstellte. Eine Hyponatriämie im Serum war mit einem schlechteren OS assoziiert ($p = 0,006$). Ein Unterschied in der gewählten Primärtherapie war ebenfalls ein signifikanter Prognosefaktor ($p = 0,009$). Insbesondere eine kurative Resektion stellte einen Überlebensvorteil dar. Auch ein niedriger PIL bedeutete durchschnittlich ein besseres OS ($p = 0,020$). Schließlich hatte auch das initiale Ansprechen auf die Primärtherapie eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben ($p < 0,001$). (siehe Abbildung 4 und Tabelle 8)

Der Median des OS bzw. PFS wurde für die Mehrheit der Prognosefaktoren in der Untergruppe LD nicht erreicht und wird daher nicht angegeben.

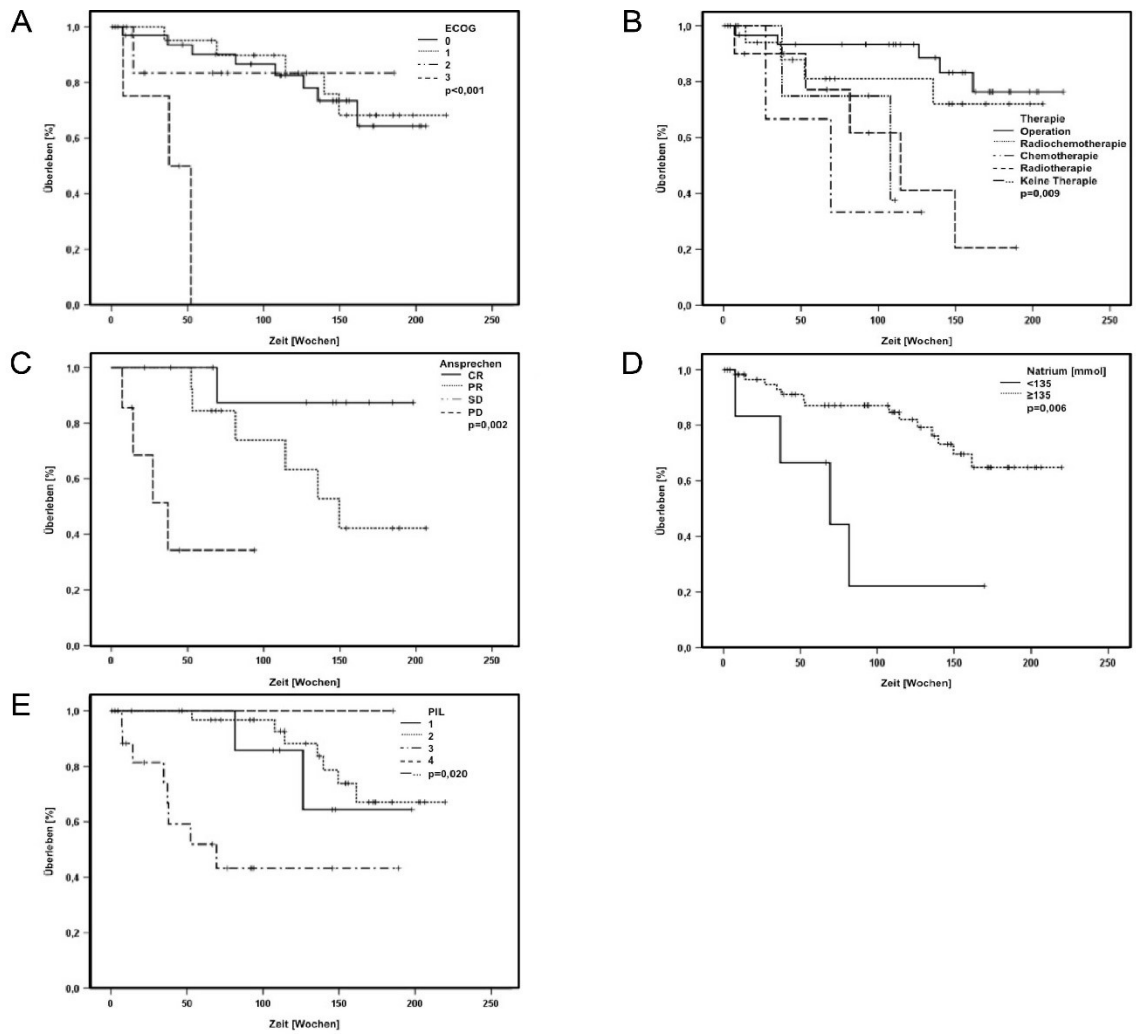


Abbildung 4: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Untergruppe LD

A (ECOG): Niedriger ECOG signifikant günstiger als hoher ECOG für das OS. B (Therapie) Signifikanter Unterschied zwischen den gewählten Primärtherapien, insbesondere kurative Resektion günstig. C: (Ansprechen) Gutes Ansprechen prognostisch günstig. D (Natrium): Erniedrigtes Serumnatrium mit negativer Auswirkung auf das OS. E: (PIL) Niedriger PIL prognostisch günstiger als ein hoher PIL.

	Patientenanzahl=70	p-Wert
ECOG		
0	32	
1	23	
2	7	
3	5	<0,001
Ansprechen		
CR	8	
PR	15	

	Patientenanzahl=70	p-Wert
MR	1	
PD	7	0,002
Natrium		
<135 mmol/l	7	
≥135 mmol/l	62	0,006
Therapie		
Operation	31	
Strahlenchemotherapie	18	
Strahlentherapie	4	
Chemotherapie	11	
keine Therapie	6	0,009
PIL		
0	8	
1	32	
2	18	
3	3	0,020

Tabelle 8: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Untergruppe LD

ECOG: Niedriger ECOG signifikant günstiger als hoher ECOG für das OS. Therapie: Signifikanter Unterschied zwischen den gewählten Primärtherapien, insbesondere kurative Resektion günstig. Ansprechen: Gutes Ansprechen prognostisch günstig. Natrium: Erniedrigtes Serumnatrium mit negativer Auswirkung auf das OS. PIL: Niedriger PIL prognostisch günstiger als ein hoher PIL.

5.4.2 Signifikante Prognosefaktoren des Progression Free Survival in der Untergruppe LD

Ein niedriger ECOG ($p < 0,001$), ein normwertiges Serumnatrium ($p = 0,017$), eine kurative Resektion ($p = 0,001$), ein niedriger PIL ($p = 0,009$) und ein gutes Ansprechen auf die Primärtherapie ($p = 0,010$) zeigten auch für das PFS in der Gruppe LD einen signifikanten Vorteil. Negativ auf das PFS wirkten sich hingegen eine erhöhte LDH ($p = 0,030$), eine erniedrigte Lymphozytenzahl im Differentialblutbild, eine erhöhte NLR ($p = 0,035$) sowie ein erniedrigtes Serumalbumin ($p = 0,047$). (Tabelle 9, Abbildung 5)

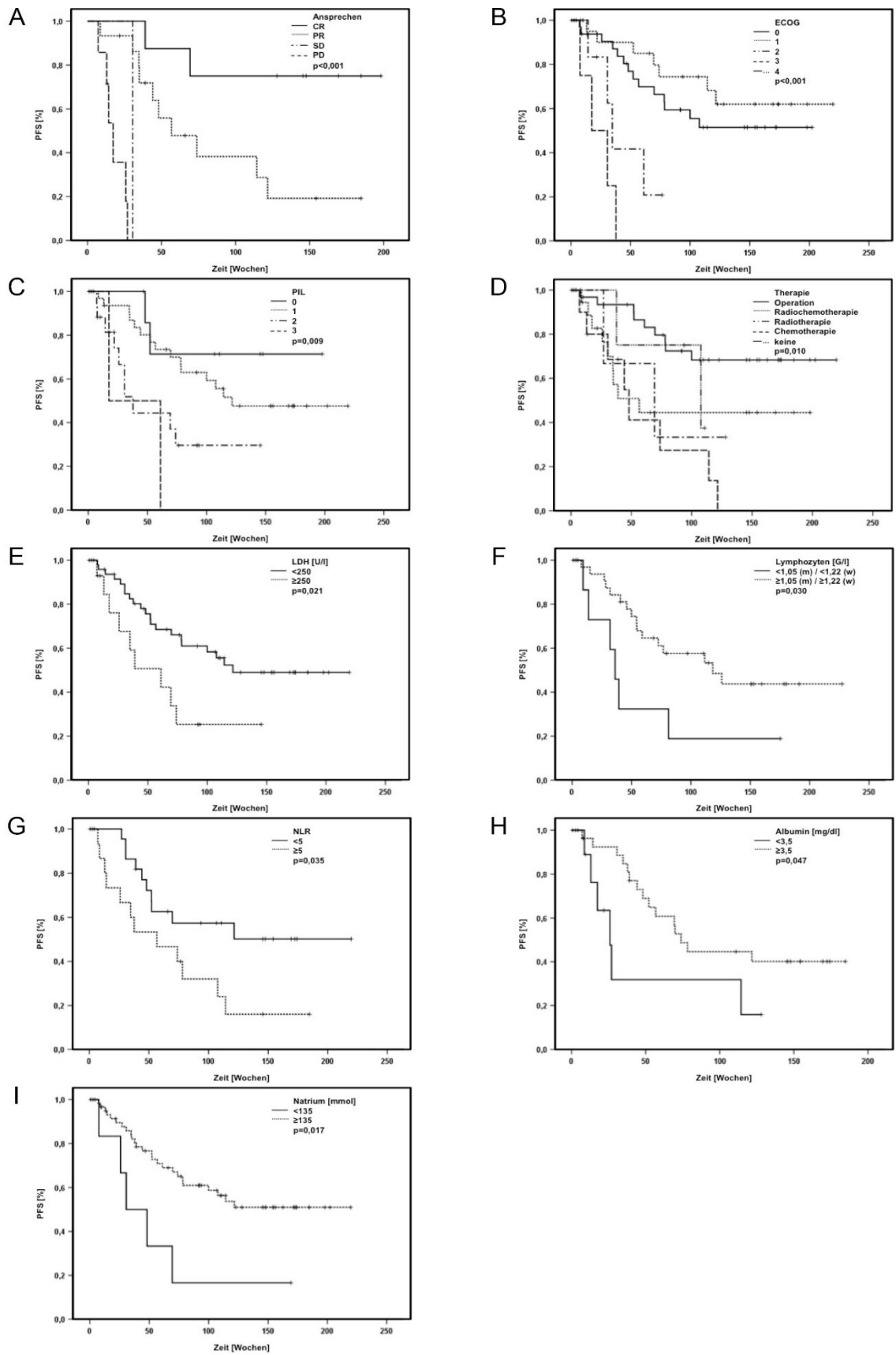


Abbildung 5: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Untergruppe LD

A (Ansprechen): Gutes Ansprechen prognostisch günstig. B (ECOG): Niedriger ECOG signifikant günstiger als hoher ECOG für das PFS. C (PIL): Niedriger PIL prognostisch günstiger als hoher PIL. D (Therapie): Signifikanter Unterschied zwischen den gewählten Primärtherapien, insbesondere kurative Resektion günstig. E (LDH): Erhöhtes LDH im Serum prognostisch ungünstig für PFS. F (Lymphozyten): Erniedrigte Lymphozyten im Blutbild prognostisch ungünstig. G (NLR): Erhöhte NLR prognostisch ungünstig für PFS. H (Albumin): Erniedrigtes Serumalbumin prognostisch ungünstig für PFS. I (Natrium): Erniedrigtes Serumnatrium mit negativer Auswirkung auf das PFS.

	Patientenanzahl=70	p-Wert
Ansprechen		
CR	8	
PR	15	
MR	1	
PD	7	<0,001
ECOG		
0	32	
1	23	
2	7	
3	5	<0,001
PIL		
0	8	
1	32	
2	18	
3	3	0,009
Therapie		
Operation	31	
Strahlenchemotherapie	18	
Strahlentherapie	4	
Chemotherapie	11	
keine Therapie	6	0,010
LDH		
<250 U/l	48	
≥250 U/l	16	0,021
Lymphozyten		
<1,05 G/l oder <1,22 G/l	9	
≥1,05 G/l oder ≥1,22 G/l	31	0,030
NLR		

	Patientenanzahl=70	p-Wert
<5	22	
≥5	18	0,035
Albumin		
<3,5 g/l	10	
≥3,5 g/l	29	0,047
Natrium		
<135 mmol/l	7	
≥135 mmol/l	62	0,017

Tabelle 9: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Untergruppe LD

Ansprechen: Gutes Ansprechen prognostisch günstig. ECOG: Niedriger ECOG signifikant günstiger als hoher ECOG für das PFS. PIL: Niedriger PIL prognostisch günstiger als hoher PIL. Therapie: Signifikanter Unterschied zwischen den gewählten Primärtherapien, insbesondere kurative Resektion günstig. LDH: Erhöhtes LDH im Serum prognostisch ungünstig für PFS. Lymphozyten: Erniedrigte Lymphozyten im Blutbild prognostisch ungünstig. NLR: Erhöhte NLR prognostisch ungünstig für PFS. Albumin: Erniedrigtes Serumalbumin prognostisch ungünstig für PFS. Natrium: Erniedrigtes Serumnatrium mit negativer Auswirkung auf das PFS.

Im Anhang sind die Berechnungen für die weiteren, nicht signifikanten klinischen und laborchemischen Prognoseparameter aufgeführt.

5.5 Analyse der prädefinierten Patientenkohorte Extensive Disease (Stadium IV)

Die Gruppe der Patienten im metastasierten Stadium machten mit 130 (47,4%) den größten Anteil der Erstdiagnostizierten in der Kohorte zwischen 2015 und 2016 aus. Es befanden sich deutlich mehr Männer (80 bzw. 61,5%) als Frauen (50 bzw. 38,5%) unter den Erkrankten. Das durchschnittliche Erkrankungsalter in dieser Untergruppe betrug 66,8 Jahre.

91 Patienten hatten ein Adenokarzinom (70%), 14 (10,8%) ein Plattenepithelkarzinom, 5 (3,8%) ein großzelliges Karzinom und 20 (15,4%) ein SCLC.

50 (38,5%) hatten einen ECOG von 0, 36 (27,7%) einen ECOG von 1, 18 (13,8%) einen ECOG von 2, 9 (6,9%) einen ECOG von 3 und ein Patient (0,8%) einen ECOG von 4. Bei 16 Patienten war der ECOG unbekannt (s. Tab. 1).

In vier Fällen (3,1%) konnte nach neoadjuvanter Chemotherapie eine kurative Operation mit Tumorsektion durchgeführt werden. 68 (46,9%) der Patienten erhielten eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie und weitere 43 (33,1%) eine Chemotherapie. Weitere vier (3,1%) Patienten erhielten eine alleinige Strahlentherapie und 11 (8,5%) keine Therapie.

5.5.1 Signifikante Prognosefaktoren des Overall Survival in der Untergruppe Extensive Disease

Von den 130 Patienten wurde prätherapeutisch bei 93 eine Analyse des Serumalbumins durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei 22 Patienten eine Hypalbuminämie und bei 71 Patienten ein normwertiges Albumin. Das mediane Überleben war in der Gruppe mit normwertigem Albumin mit 95 Wochen signifikant ($p < 0,001$) höher (95%-KI: 63,1-126,9) als die 17,4 Wochen (95%-KI: 3,6-31,3) in der Gruppe mit Hypalbuminämie.

Eine Laboruntersuchung des Gesamteiweiß wurde bei 95 Patienten durchgeführt und zeigte ebenfalls ein signifikant ($p = 0,002$) reduziertes medianes OS der 17 Patienten mit erniedrigtem Serumeiweiß von 17,4 Wochen (95%KI: 0,0-50,0) im Vergleich zu den 78 Patienten mit normwertigem Serumeiweiß mit einem medianen OS von 90,3 Wochen (95%-KI: 36,3-144,3).

Alle Patienten erhielten prätherapeutisch eine laborchemische Analyse des CRP. Hier hatten 28 Patienten ein normwertiges und 102 Patienten ein erhöhtes CRP. Es wurde ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen dem OS der Gruppe mit normwertigem CRP (medianes Überleben nicht erreicht) und der Gruppe mit erhöhtem CRP mit einem medianen Überleben von 36,1 Wochen (95%-KI: 25,5-46,8) festgestellt.

Bei den 118 Patienten mit Laboranalyse des LDH hatten 59 Patienten ein normwertiges LDH und 59 ein erhöhtes LDH. Das signifikant unterschiedliche OS ($p < 0,001$) betrug in der Gruppe mit normwertigem LDH 110 Wochen (95%-KI: 74,3-146,5) im Vergleich zu nur 27,1 Wochen (95%-KI: 14,1-40,1) der Patienten mit erhöhtem LDH.

Bei allen Patienten wurde prätherapeutisch das MCV ermittelt. Die 14 Patienten mit einem erniedrigten bzw. die sieben Patienten mit einem erhöhten MCV hatten mit 30,3 Wochen (95%-KI: 12,3-48,3) bzw. 8,7 Wochen (95%-KI: 6,8-10,8) ein signifikant niedrigeres OS ($p < 0,001$) als die 109 Patienten mit einem normwertigen MCV mit 77,9 Wochen (95%-KI: 39,1-116,6).

Die ebenfalls bei allen Patienten prätherapeutisch analysierte Thrombozytenzahl wirkte sich bei den 32 Patienten mit erhöhter Thrombozytenzahl bzw. bei den 8 Patienten mit erniedrigter Thrombozytenzahl mit einem medianen OS von 33,1 Wochen (95%-KI: 17,6-48,7) bzw. 52,9 Wochen (95%-KI: 1,6-104) signifikant ($p = 0,017$) negativ aus im Vergleich zu einem medianen OS von 94,7 Wochen (95%-KI: 68,8-120,6) der 90 Patienten mit normwertiger Thrombozytenzahl.

Für 91 Patienten konnte der LIPI bestimmt werden, wobei 33 Patienten einen LIPI von 0, 33 Patienten einen LIPI von 1 und 25 Patienten einen LIPI von 2 erreichten. Das Gesamtüberleben war signifikant ($p < 0,001$) verlängert in der Gruppe der Patienten mit einem LIPI von 0 mit einem medianen OS von 105,4 (95%-KI: 50,3-160,6) im Vergleich zu 33,1 Wochen (95%-KI: 17,9-48,4) bei einem LIPI von 1 beziehungsweise nur 15,1 Wochen (95%-KI: 10,7-19,6) bei einem LIPI von 2.

Für 93 Patienten ließen die prätherapeutischen Laboranalysen die Berechnung des mGPS zu, wobei 20 Patienten einen mGPS von 0, 55 einen mGPS von 1 und 18 Patienten einen mGPS

von 2 hatten. Das mediane OS war für Patienten mit niedrigem mGPS signifikant verbessert ($p < 0,001$). Die Gruppe mit einem mGPS von 0 erreichte das mediane Überleben in unserer Untersuchung nicht, während es für die Gruppe mit einem mGPS von 1 47 Wochen (95%-KI: 25,9-68,1) und für die Gruppe mit einem mGPS von 2 12,4 Wochen (95%-KI: 5,0-19,9) betrug.

Für 92 Patienten ließ sich prätherapeutisch der CAR errechnen. 25 Patienten hatten einen CAR kleiner als 0,195, während 67 Patienten einen höheren CAR aufwiesen. Ein niedriger CAR zeigte eine signifikante ($p = 0,002$) Korrelation mit einem besseren OS. Das mediane Gesamtüberleben betrug 172,1 Wochen (95%-KI: 55,3-289,0) für Patienten mit erniedrigtem CAR und 33,1 Wochen (95%-KI: 19,0-47,4) für Patienten mit erhöhtem CAR.

Für 96 Patienten ließ sich die MLR berechnen. 41 Patienten hatten eine MLR $< 0,5$ und 55 Patienten eine MLR $\geq 0,5$. Das mediane OS unterschied sich signifikant ($p = 0,009$) und betrug für Patienten mit MLR $< 0,5$ 105,4 Wochen (95%-KI: 57,8-153,0) und 34,6 Wochen (95%-KI: 18,8-50,3) für Patienten mit einer MLR $\geq 0,5$.

Der PNI war für 85 der 130 Patienten der Gruppe ED berechenbar. Für 68 Patienten lag dieser unter dem Grenzwert von 45 und für 17 Patienten darüber. Ein PNI ≥ 45 war mit 103,4 Wochen (95%-KI: 0,0-208,2) prognostisch signifikant ($p = 0,034$) günstiger als ein PNI < 45 mit 38,6 Wochen (95%-KI: 27,1-50,0).

Für 105 Patienten war es möglich einen PIL zu ermitteln. 12 beziehungsweise 47 Patienten hatten einen niedrigen PIL von 1 bzw. 2, 30 einen PIL von 3 und 16 Patienten einen PIL von 4. Das mediane OS dieser vier Untergruppen unterschied sich signifikant ($p < 0,001$). Patienten mit einem PIL von 1 hatten ein medianes Gesamtüberleben von 138,1 Wochen (95%-KI: 79,5-196,8), in der Patientengruppe der mit einem PIL von 2 wurde das mediane OS sogar nicht erreicht. Eine deutlich schlechtere Prognose hatten dagegen Patienten mit einem PIL von 3 mit 33,1 Wochen (95%-KI: 11,3-55,0) und einem PIL von 4 mit einem medianen OS von 12,4 Wochen (95%-KI: 4,5-20,3).

Auch ein niedriger ECOG war signifikant ($p < 0,001$) mit einem längeren OS verknüpft. So hatten die 50 Patienten mit einem ECOG von 0 mit 103 Wochen (95%-KI: 84,4-121,6) ein signifikant längeres medianes OS als die 36 Patienten mit einem ECOG von 1 mit 42,1 Wochen (95%-KI: 3,8-80,5), oder die 18 bzw. 9 Patienten mit einem ECOG von 2 bzw. 3 mit einem jeweiligen medianen OS von 13,9 Wochen (95%-KI: 4,2-23,6) bzw. 14,7 Wochen (95%-KI: 0,0-30,4).

Von den 91 Patienten mit einem Adenokarzinom wurde bei 90 Patienten eine molekularpathologische Begutachtung zum Vorliegen einer EGFR-Mutation, einer ALK- oder ROS-Translokation durchgeführt, wobei bei 25 Patienten eine Treibermutation vorlag. Diese Patienten wiesen ein signifikant ($p = 0,048$) besseres medianes OS (nicht erreicht) auf als die 65 Patienten ohne Treibermutation mit einem medianen OS von 42,3 Wochen (95%-KI: 32,6-148,0).

Von 91 Patienten, die nicht operiert wurden, konnte das Ansprechen auf die Primärtherapie bewertet werden. Bei 13 Patienten konnte eine CR (Complete Remission) erreicht werden, 53 Patienten wurden mit PR (Partial Remission) bewertet, 7 Patienten wiesen eine SD (Stable Disease) auf und 29 Patienten waren primär progredient. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied

($p < 0,001$) des medianen OS, wobei die Patienten mit CR das mediane OS nicht erreichten. Patienten mit PR hatten ein medianes OS von 103 Wochen (95%-KI: 66,0-140,0), Patienten mit MR ein medianes OS von 41,6 Wochen (95%-KI: 12,2-70,9) und Patienten mit PD (Progressive Disease) ein medianes OS von 18,6 Wochen (95%-KI: 13,2-24,0).

Schließlich zeigte auch die gewählte Primärtherapie einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) im medianen Gesamtüberleben. Die vier primär operierten Patienten erreichten das mediane OS nicht. Die 68 Patienten mit primärer Strahlenchemotherapie hatten mit 75,7 Wochen (95%-KI: 23,7-127,8) ein ähnliches medianes OS wie die 43 Patienten mit alleiniger Chemotherapie mit 79,4 Wochen (95%-KI: 16,4-142,5). Die vier Patienten mit primärer palliativer Bestrahlung hatten mit einem medianen OS von 17,4 Wochen (95%-KI: 9,7-25,2) ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben, ähnlich wie die elf Patienten, die keine Therapie erhielten mit einem medianen OS von 7,7 Wochen (95%-KI: 3,4-12,0).

In Tabelle 10 und Abbildung 6 sind die signifikanten Prognosefaktoren des OS sowie deren Kaplan-Meier-Kurven nochmals zusammengefasst. Im Anhang findet sich die statistische Aufbereitung der restlichen, nicht signifikanten prognostischen Marker.

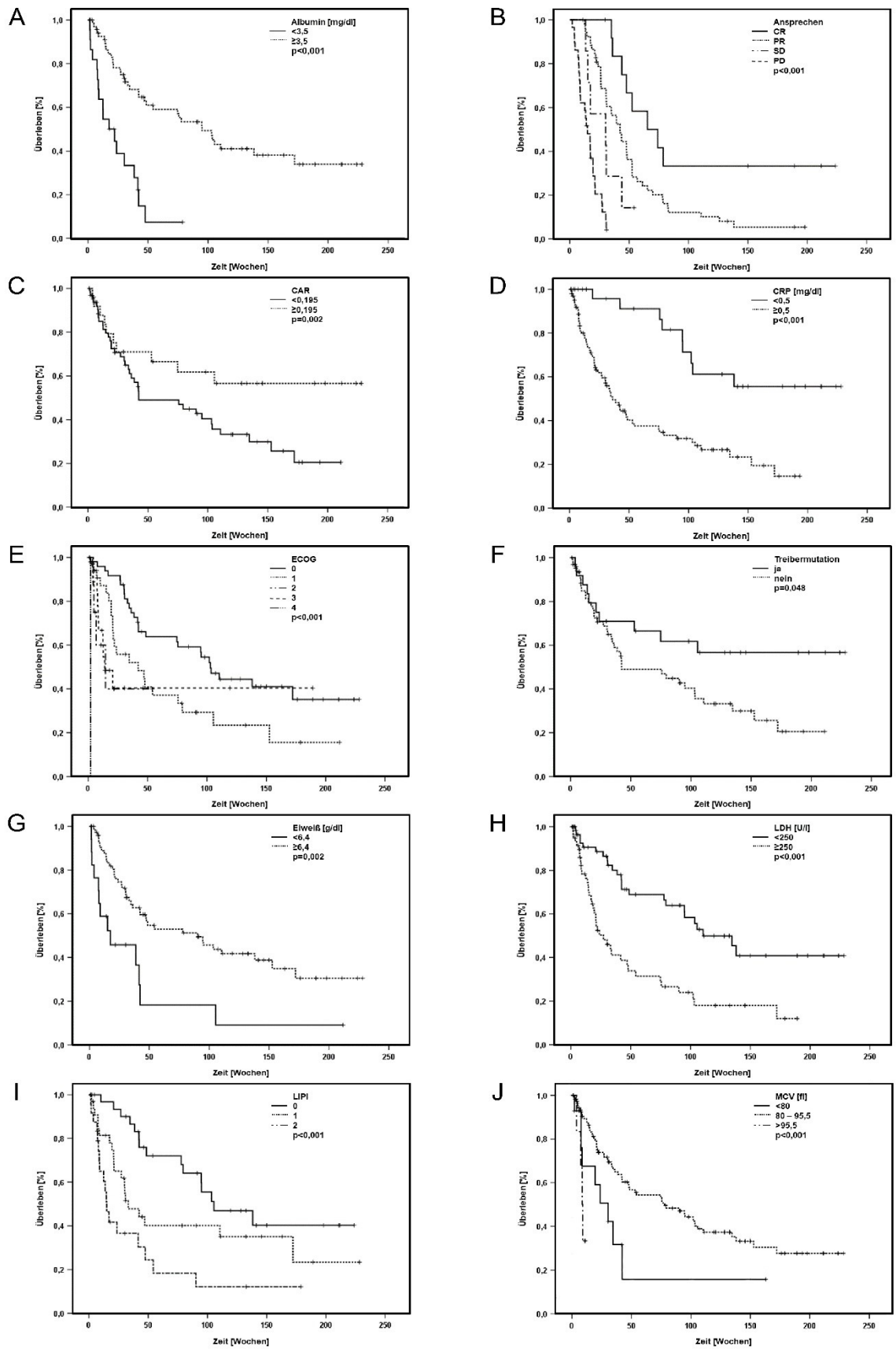


Abbildung 6: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Patientengruppe ED

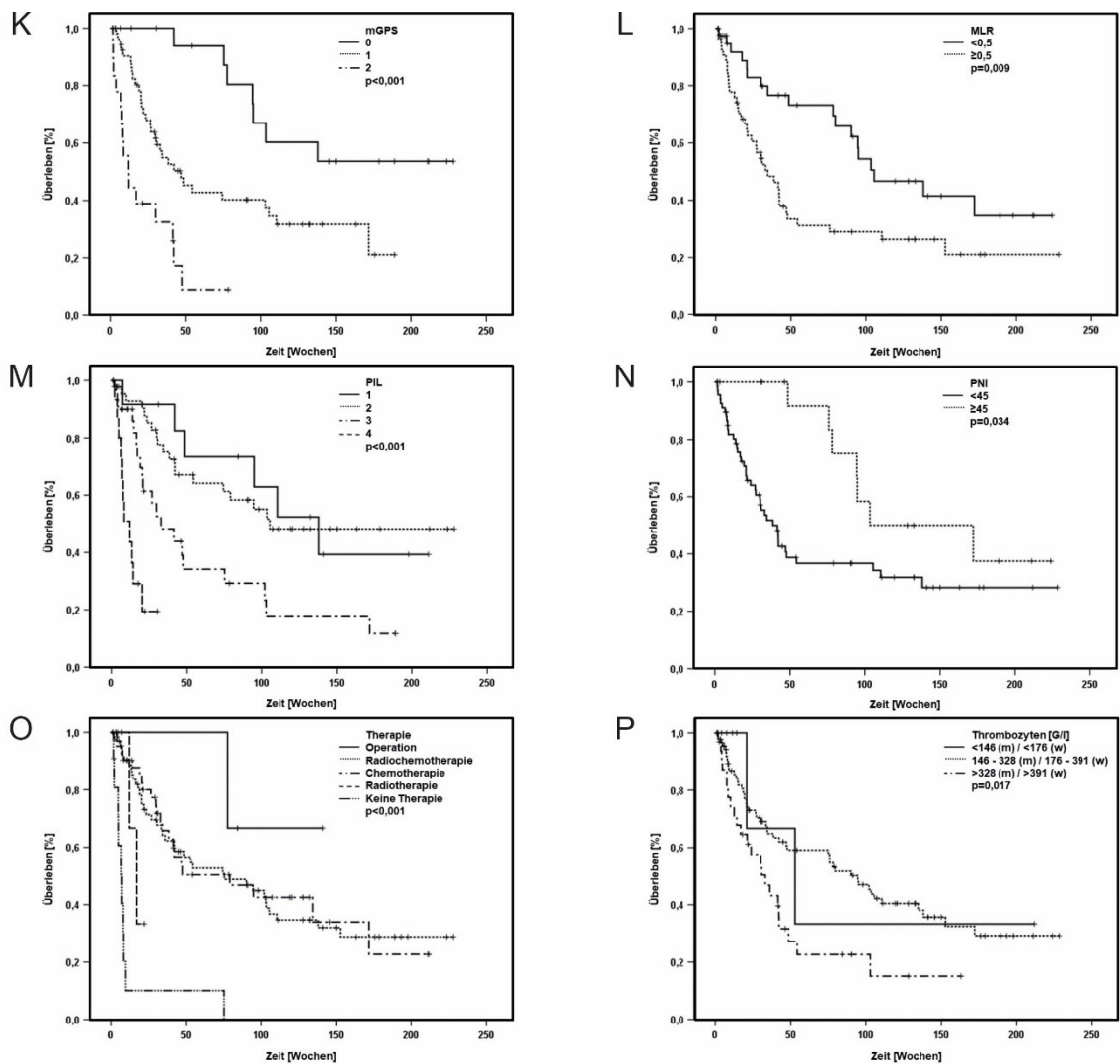


Abbildung 6: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Patientengruppe ED

A (Albumin): Erniedrigtes Albumin ungünstig für OS. B (Ansprechen): Gutes Ansprechen prognostisch günstig. C (CAR): Niedriger CAR prognostisch günstig für OS. D (CRP): Erhöhtes CRP prognostisch ungünstig. E (ECOG): Niedriger ECOG prognostisch günstiger für OS als erhöhter ECOG. F (Treibermutation): Identifizierte Treibermutation prognostisch günstig für OS. G (Eiweiß): Erniedrigtes Serumeiweiß prognostisch ungünstig für OS. H (LDH): Erhöhtes LDH im Serum ungünstig für OS. I (LIPI): Hoher LIPI prognostisch ungünstiger als niedriger LIPI für OS. J (MCV): Normwertiges MCV prognostisch günstiger als erhöhtes oder erniedrigtes MCV. K (mGPS): Niedriger mGPS günstiger als erhöhter mGPS. L (MLR): Erhöhter MLR prognostisch ungünstig. M (PIL): Hoher PIL prognostisch ungünstiger als niedriger PIL. N (PNI): Hoher PNI prognostisch günstiger als niedriger PNI. O (Therapie): (Radio-)Chemotherapie günstiger als alleinige Radiotherapie oder keine Therapie. P (Thrombozyten): Normwertige Thrombozyten prognostisch günstiger als Thrombozytose oder Thrombozytopenie.

	Patientenanzahl N=130	Medianes Überleben in Wochen (95% CI)	p-Wert
Albumin			
<3,5 g/l	22	17,4 (3,6 - 31,3)	
≥3,5 g/l	71	95,0 (63,1 - 126,9)	<0,001
Ansprechen			
CR	13	-	
PR	53	103,0 (66,0 - 140,0)	
MR	7	41,6 (12,2 - 70,9)	
PD	29	18,6 (13,2- 24,0)	<0,001
CRP			
≤0,5 mg/dl	28	-	
>0,5 mg/dl	102	36,1 (25,5 - 46,8)	<0,001
ECOG			
0	50	103,0 (84,4 - 121,6)	
1	36	42,1 (3,8 - 80,5)	
2	18	13,9 (4,2 - 23,6)	
3	9	14,7 (0,0 - 30,4)	
4	1	-	<0,001
LDH			
<250 U/l	59	110,0 (74,3 - 146,5)	
≥250 U/l	59	27,143 (14,1 - 40,1)	<0,001
LIPI			
0	33	105,4 (50,3 - 160,6)	
1	33	33,1 (17,9 - 48,4)	
2	25	15,1 (10,7 - 19,6)	<0,001
MCV			
<80 fl	14	30,3 (12,3 - 48,3)	
80 - 95,5 fl	109	77,9 (39,1 - 116,6)	
>95,5 fl	7	8,7 (6,8 - 10,6)	<0,001
mGPS			
0	20	-	
1	55	47,0 (25,9 - 68,1)	
2	18	12,4 (5,0 - 19,9)	<0,001

	Patientenanzahl N=130	Medianes Überleben in Wochen (95% CI)	p-Wert
PIL			
0	-		
1	12	138,1 (79,5 - 196,8)	
2	47	-	
3	30	33,1 (11,3 - 55,0)	
4	16	12,4 (4,5 - 20,3)	<0,001
Therapie			
Operation	4	-	
Strahlentherapie	68	75,7 (23,7 - 127,8)	
Strahlentherapie	4	17,4 (9,7 - 25,2)	
Chemotherapie	43	79,4 (16,4 - 142,5)	
keine Therapie	11	7,7 (3,4 - 12,0)	<0,001
CAR			
<0,195	25	172,1 (55,3 - 289,0)	
≥0,195	67	33,1 (19,0 - 47,4)	0,002
Eiweiß			
<6,4 g/dl	17	17,4 (0,0 - 50,0)	
≥6,4 g/dl	78	90,3 (36,3 - 144,3)	0,002
MLR			
<0,5	41	105,4 (57,8 - 153,0)	
≥0,5	55	34,6 (18,8 - 50,3)	0,009
Thrombozyten			
<146 G/l oder <176 G/l	8	52,9 (1,6 - 104,0)	
146 - 328 G/l oder 176 - 391 G/l	90	94,7 (68,8 - 120,6)	
>328 G/l oder >391 G/l	32	33,1 (17,6 - 48,7)	0,017
PNI			
<45	68	38,6 (27,1 - 50,0)	
≥45	17	103,4 (0,0 - 208,2)	0,034
Treibermutation			
ja	25	-	
nein	65	42,3 (32,6 - 148,0)	0,048

Tabelle 10: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Patientengruppe ED

Albumin: Erniedrigtes Albumin ungünstig für OS. Ansprechen: Gutes Ansprechen prognostisch günstig. CAR: Niedriger CAR prognostisch günstig für OS. CRP: Erhöhtes CRP prognostisch ungünstig. ECOG: Niedriger ECOG prognostisch günstiger für OS als erhöhter ECOG. Treibermutation: Identifizierte Treibermutation prognostisch günstig für OS. Eiweiß: Erniedrigtes Serumeiweiß prognostisch ungünstig für OS. LDH: Erhöhtes LDH im Serum ungünstig für OS. LIPI: Hoher LIPI prognostisch ungünstiger als niedriger LIPI für OS. MCV: Normwertiges MCV prognostisch günstiger als erhöhtes oder erniedrigtes MCV. mGPS: Niedriger mGPS günstiger als erhöhter mGPS. MLR: Erhöhter MLR prognostisch ungünstig. PIL: Hoher PIL prognostisch ungünstiger als niedriger PIL. PNI: Hoher PNI prognostisch günstiger als niedriger PNI. Therapie: (Radio-)Chemotherapie günstiger als alleinige Radiatio oder keine Therapie. Thrombozyten: Normwertige Thrombozyten prognostisch günstiger als Thrombozytose oder Thrombozytopenie

5.5.2 Signifikante Prognosefaktoren des PFS in der Untergruppe Extensive Disease

Ein erniedrigtes Serumalbumin hatte auch signifikant ($p < 0,001$) negative Auswirkungen auf das PFS. So hatten die 22 Patienten mit Hypalbuminämie mit 17,1 Wochen (95%-KI: 11,4-22,9) ein deutlich reduziertes PFS als die 71 Patienten mit normwertigem Albumin mit 42,3 Wochen (95%-KI: 28,9-55,7).

Auch die 17 Patienten mit erniedrigtem Serumeiweiß hatten mit median 17,4 Wochen (95%-KI: 0,0-37,3) ein signifikant ($p = 0,035$) kürzeres progressionsfreies Zeitintervall als die 78 Patienten mit normwertigem Serumeiweiß mit 30,7 (95%-KI: 18,9-42,5).

Ein erhöhter prätherapeutischer CRP-Wert war ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) mit einem schlechteren medianen PFS verbunden. So hatten die 102 Patienten mit CRP $> 0,5$ ein medianes PFS von 26,0 Wochen (95%-KI: 20,8-31,2) im Vergleich zu 68,7 Wochen (95%-KI: 32,8-106,6) für die 28 Patienten mit normwertigem CRP.

Weiterhin war auch ein erhöhtes Serum-LDH für die 59 Patienten mit LDH ≥ 250 U/l bei einem PFS von 21,1 Wochen (95%-KI: 16,8-25,5) mit einem signifikant ($p = 0,003$) schlechteren progressionsfreien Überlebensintervall verbunden im Vergleich zu den 59 Patienten mit einem Serum-LDH < 250 U/l mit einem PFS von 42,3 Wochen (95%-KI: 32,3-52,3).

Analog zum OS hatte ein erniedrigtes MCV mit 23,7 Wochen (95%-KI: 12,8 – 34,6) oder ein erhöhtes MCV mit 8,7 Wochen (95%-KI: 6,8 – 10,6) auch ein signifikant erniedrigtes PFS als ein normwertiges MCV mit 35 Wochen (95%-KI: 27,2 – 42,8).

Die Thrombozytenzahl hatte ebenfalls einen signifikanten ($p = 0,001$) Einfluss auf das PFS, wobei die acht Patienten mit erniedrigten Thrombozytenzahlen mit 48 Wochen (95%-KI: 4,6 – 91,4) das beste mediane PFS aufwiesen, im Vergleich mit einem PFS von 35 Wochen (95%-KI: 24,2 – 45,8) für die 90 Patienten mit normwertigen Thrombozyten oder mit einem PFS von 21,1 Wochen (95%-KI: 14,1 – 28,2) für die 32 Patienten mit erhöhter Thrombozytenzahl.

Für das progressionsfreie Überleben ließ sich auch ein signifikanter Einfluss ($p=0,018$) der Lymphozytenzahl im Differentialblutbild feststellen. Von den 96 Patienten mit vorliegendem Differentialblutbild hatten die 30 Patienten mit erniedrigter Lymphozytenzahl ein schlechteres PFS mit 19,4 Wochen (95%-KI: 2,2 – 36,7) als die 66 Patienten mit normwertiger Lymphozytenzahl mit 35 Wochen (95%-KI: 24,2 – 45,8)

Wie beim OS hatte auch ein niedriger LIPI-Score einen signifikant ($p=0,003$) positiven Einfluss auf das PFS mit einem mittleren progressionsfreien Intervall von 43,7 Wochen (95%-KI: 36,4 – 50,9) für Patienten mit einem LIPI von 0, 25,9 Wochen (95%-KI: 14,0 – 37,7) bei einem LIPI von 1 und 15,1 Wochen (95%-KI: 10,7 – 19,6) bei einem LIPI von 2.

Auch ein erniedrigter mGPS hatte wie beim Gesamtüberleben einen signifikanten Einfluss ($p<0,001$) auf das PFS. So hatten die Patienten mit einem mGPS von 0 mit 69,7 Wochen (95%-KI: 39,4 – 100,0) ein besseres PFS als die Patienten mit einem mGPS von 1 mit 27,1 Wochen (95%-KI: 22,1 – 32,2) oder mit einem mGPS von 2 mit 12,4 Wochen (95%-KI: 5,0 – 19,9).

Ein $CAR < 0,195$ zeigte sich mit 52,3 Wochen (95%-KI: 27,2 – 77,4) auch für das PFS signifikant ($p<0,001$) günstiger als ein $CAR \geq 0,195$ mit einem medianen progressionsfreien Intervall von 23,7 Wochen (95%-KI: 15,4 – 32,0).

Patienten mit einer niedrigen MLR hatten mit 43,7 Wochen (95%-KI: 33,8 – 53,6) ein signifikant längeres PFS ($p<0,001$) als die Patienten mit erhöhter MLR mit 25,9 Wochen (95%-KI: 19,3–32,4).

Im Gegensatz zum OS konnte für die NLR beim medianen progressionsfreien Überleben ein signifikanter Unterschied ($p=0,023$) beobachtet werden. Von den 96 Patienten mit berechneter NLR hatten die 46 Patienten mit einer $NLR < 5$ ein längeres PFS mit 35,9 Wochen (95%-KI: 20,2–51,5) als die 50 Patienten mit einer $NLR \geq 5$ mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 25,9 Wochen (95%-KI: 16,4–35,3).

Ebenfalls für 96 Patienten ließ sich die PLR berechnen. Auch hier konnte ein signifikanter Unterschied für das PFS ($p=0,026$) zwischen den 23 Patienten mit $PLR < 150$ mit einem PFS von 43,7 Wochen (95%-KI: 21,9–65,5) und den 73 Patienten mit $PLR \geq 150$ mit einem PFS von 30,1 Wochen (95%-KI: 24,3–36,0) festgestellt werden.

Weiterhin konnte für 96 Patienten der SII ermittelt werden. Dabei unterschied sich das mittlere PFS der 49 Patienten mit einem SII von < 1600 mit 35,9 Wochen (95%-KI: 22,5–49,2) signifikant ($p=0,044$) vom PFS der 47 Patienten mit einem SII ≥ 1600 mit 23,7 Wochen (95%-KI: 14,7–32,8).

In Analogie zum OS ließ sich auch für den PIL ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) für das PFS zeigen. Ein niedriger Risikoscore war hier mit einem längeren PFS verbunden. So hatte die Patientengruppe mit einem PIL von 1 ein medianes PFS von 35 Wochen (95%-KI: 13,2–56,8) und die Patientengruppe mit einem PIL von 2 ein medianes PFS von gar 42,3 Wochen (95%-KI: 32,8–51,8), während die Patienten mit einem PIL von 3 ein PFS von 22,3 Wochen (95%-KI: 12,7–31,9)

und die Patienten mit einem PIL von 4 nur ein PFS von 12,4 Wochen (95%-KI: 4,5-20,3) aufwiesen.

In unserer Analyse zeigte sich zudem ein signifikanter Unterschied (0,035) des PFS zwischen den Geschlechtern. So hatten die 50 Frauen in der Patientenkohorte ED ein mittleres PFS von 43,3 Wochen (95%-KI: 33,6-53,0), die 80 Männer hingegen nur ein PFS von 26 Wochen (95%-KI: 18,9-33,1).

Auch das radiologische Ansprechen auf die Primärtherapie war ein signifikanter Prädiktor ($p < 0,001$) für die progressionsfreie Überlebenszeit. Patienten mit CR wiesen ein PFS von 65,3 Wochen (95%-KI: 28,4-102,1), Patienten mit PR ein PFS von 42,3 Wochen (95%-KI: 32,6-51,9), Patienten mit SD 30,1 Wochen (95%-KI: 0,0-62,8) und Patienten mit PD nur ein PFS von 14,7 Wochen (95%-KI: 8,5-21,0) auf.

Letztlich hatte natürlich auch die gewählte Primärtherapie einen signifikanten Einfluss auf das PFS. Die Patienten mit einer Operation hatten das längste PFS mit 43,3 Wochen (95%-KI: 15,6-70,9), gefolgt von primärer Strahlenchemotherapie mit 35 Wochen (95%-KI: 20,6-49,4) und alleiniger Chemotherapie mit 30,6 Wochen (95%-KI: 30,0-31,2). Deutlich ungünstiger waren die alleinige Strahlentherapie mit einem PFS von 17,4 Wochen (95%-KI: 9,7-25,2) und keine Therapie mit einem PFS von 7,7 Wochen (95%-KI: 3,4-12,0).

In Tabelle 11 sind die oben genannten Ergebnisse nochmals zusammengefasst. Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der verschiedenen prädiktiven Marker.

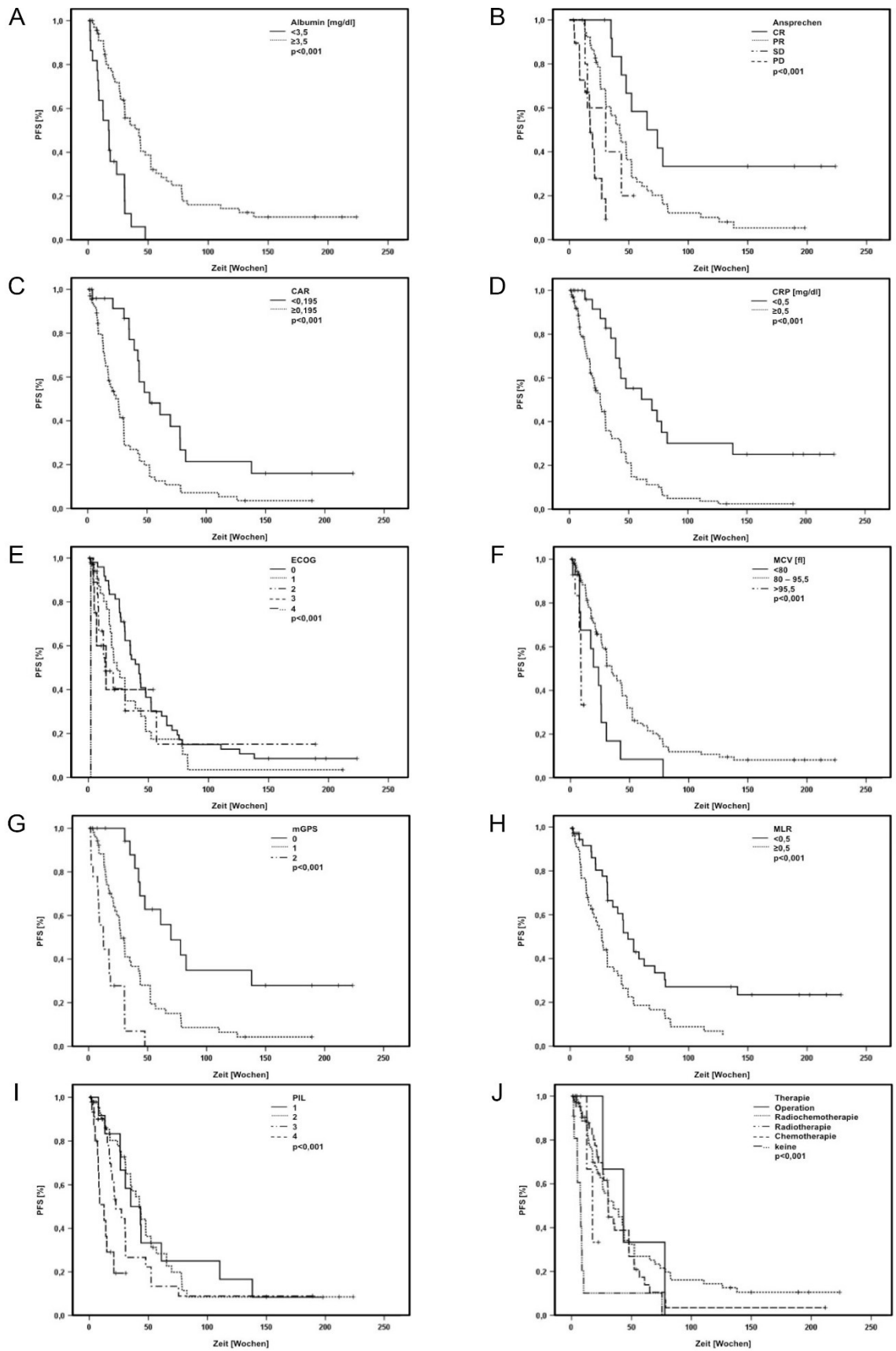


Abbildung 7: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Patientengruppe ED

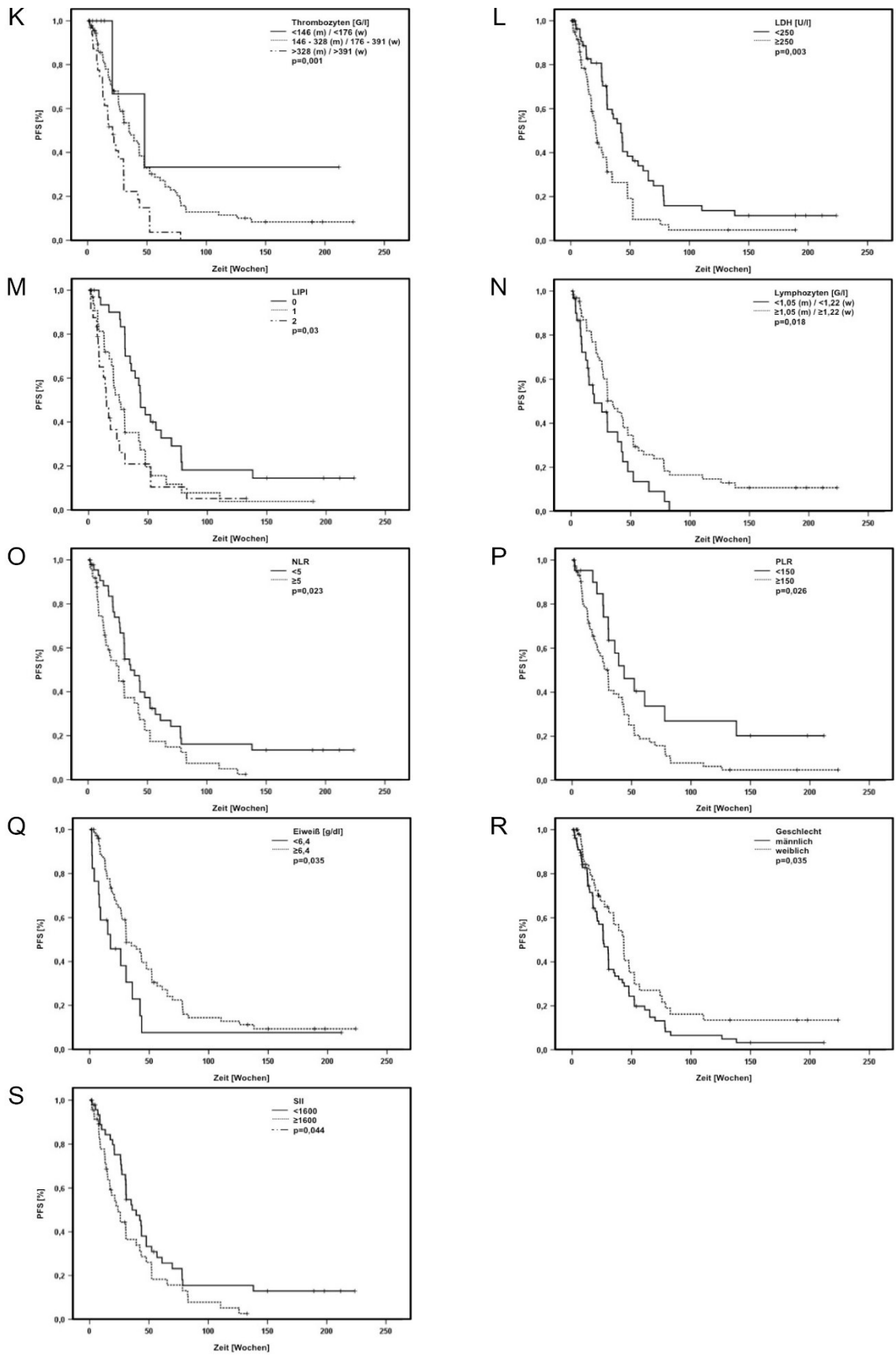


Abbildung 7: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Patientengruppe ED

A (Albumin): Erniedrigtes Albumin ungünstig für PFS. B (Ansprechen): Gutes Ansprechen prognostisch günstig. C (CAR): Niedriger CAR prognostisch günstig für PFS. D (CRP): Erhöhtes CRP prognostisch ungünstig. E (ECOG): Niedriger ECOG prognostisch günstiger für PFS als erhöhter ECOG. F (MCV): Normwertiges MCV prognostisch günstiger als erhöhtes oder erniedrigtes MCV. G (mGPS): Niedriger mGPS günstiger als erhöhter mGPS für PFS. H (MLR): Erhöhter MLR prognostisch ungünstig. I (PIL): Hoher PIL prognostisch ungünstiger als niedriger PIL für PFS. J (Therapie): (Radio-)Chemotherapie günstiger als alleinige Radiatio oder keine Therapie. K (Thrombozyten): Thrombozytopenie prognostisch günstiger als Thrombozytose oder normwertige Thrombozyten. L (LDH): Erhöhtes LDH im Serum ungünstig für PFS. M (LIPI): Hoher LIPI prognostisch ungünstiger als niedriger LIPI für PFS. N (Lymphozyten): Lymphozytopenie ungünstig für PFS. O (NLR): Niedriger NLR mit positiver Auswirkung auf PFS. P (PLR): Niedriger PLR mit positiver Auswirkung auf PFS. Q (Eiweiß): Erniedrigtes Serumeiweiß prognostisch ungünstig für PFS. R (Geschlecht): Weibliches Geschlecht mit positiver Auswirkung auf PFS. S (SII) Hoher SII ungünstig für PFS.

	Patientenanzahl N=130	Medianes PFS in Wochen (95% CI)	p-Wert
Albumin			
<3,5 g/l	22	17,1 (11,4 - 22,9)	
≥3,5 g/l	71	42,3 (28,9 - 55,7)	<0,001
Ansprechen			
CR	13	65,3 (28,4 - 102,1)	
PR	53	42,3 (32,6 - 51,9)	
MR	7	30,1 (0,0 - 62,8)	
PD	29	14,7 (8,5 - 21,0)	<0,001
CAR			
<0,195	25	52,3 (27,2 - 77,4)	
≥0,195	67	23,7 (15,4 - 32,0)	<0,001
CRP			
≤0,5 mg/dl	28	68,7 (32,8 - 106,6)	
>0,5 mg/dl	102	26,0 (20,8 - 31,2)	<0,001
ECOG			
0	50	42,3 (33,0 - 51,6)	
1	36	23,7 (13,7 - 33,7)	
2	18	13,9 (4,2 - 23,6)	
3	9	14,7 (0,0 - 30,7)	
4	1	-	<0,001
MCV			
<80 fl	14	23,7 (12,8 - 34,6)	
80 - 95,5 fl	109	35,0 (27,2 - 42,8)	
>95,5 fl	7	8,7 (6,8 - 10,6)	<0,001

	Patientenanzahl N=130	Medianes PFS in Wochen (95% CI)	p-Wert
mGPS			
0	20	69,7 (39,4 - 100,0)	
1	55	27,1 (22,1 - 32,2)	
2	18	12,4 (5,0 - 19,9)	<0,001
MLR			
<0,5	41	43,7 (33,8 - 53,6)	
≥0,5	55	25,9 (19,3 - 32,4)	<0,001
PIL			
0	-	-	
1	12	35,0 (13,2 - 56,8)	
2	47	42,3 (32,8 - 51,8)	
3	30	22,3 (12,7 - 31,9)	
4	16	12,4 (4,5 - 20,3)	<0,001
Therapie			
Operation	4	43,3 (15,6 - 70,9)	
Strahlenchemotherapie	68	35,0 (20,6 - 49,4)	
Strahlentherapie	4	17,4 (9,7 - 25,2)	
Chemotherapie	43	30,6 (30,0 - 31,2)	
keine Therapie	11	7,7 (3,4 - 12,0)	<0,001
Thrombozyten			
<146 G/l oder <176 G/l	8	48,0 (4,6 - 91,4)	
146 - 328 G/l oder 176 - 391 G/l	90	35,0 (24,2 - 45,8)	
>328 G/l oder >391 G/l	32	21,1 (14,1 - 28,2)	0,001
LDH			
<250 U/l	59	42,3 (32,3 - 52,3)	
≥250 U/l	59	21,1 (16,8 - 25,5)	0,003
LIPI			
0	33	43,7 (36,4 - 50,9)	
1	33	25,9 (14,0 - 37,7)	
2	25	15,1 (10,7 - 19,6)	0,003
Lymphozyten			
<1,05 G/l oder <1,22 G/l	30	19,4 (2,2 - 36,7)	
≥1,05 G/l oder ≥1,22 G/l	66	35,0 (24,2 - 45,8)	0,018

	Patientenanzahl N=130	Medianes PFS in Wochen (95% CI)	p-Wert
NLR			
<5	46	35,9 (20,2 - 51,5)	
≥5	50	25,9 (16,4 - 35,3)	0,023
PLR			
<150	23	43,7 (21,9 - 65,5)	
≥150	73	30,1 (24,3 - 36,0)	0,026
Eiweiß			
<6,4 g/dl	17	17,4 (0,0 - 37,3)	
≥6,4 g/dl	78	30,7 (18,9 - 42,5)	0,035
Geschlecht			
männlich	80	26,0 (18,9 - 33,1)	
weiblich	50	43,3 (33,6 - 53,0)	0,035
SII			
<1600	49	35,9 (22,5 - 49,2)	
≥1600	47	23,7 (14,7 - 32,8)	0,044

Tabelle 11: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Patientengruppe ED

Albumin: Erniedrigtes Albumin ungünstig für PFS. Ansprechen: Gutes Ansprechen prognostisch günstig. CAR: Niedriger CAR prognostisch günstig für PFS. CRP: Erhöhtes CRP prognostisch ungünstig. ECOG: Niedriger ECOG prognostisch günstiger für PFS als erhöhter ECOG. MCV: Normwertiges MCV prognostisch günstiger als erhöhtes oder erniedrigtes MCV. mGPS: Niedriger mGPS günstiger als erhöhter mGPS für PFS. MLR: Erhöhter MLR prognostisch ungünstig. PIL: Hoher PIL prognostisch ungünstiger als niedriger PIL für PFS. Therapie: (Radio-)Chemotherapie günstiger als alleinige Radiatio oder keine Therapie. Thrombozyten: Thrombozytopenie prognostisch günstiger als Thrombozytose oder normwertige Thrombozyten. LDH: Erhöhtes LDH im Serum ungünstig für PFS. LIPI: Hoher LIPI prognostisch ungünstiger als niedriger LIPI für PFS. Lymphozyten: Lymphozytopenie ungünstig für PFS. NLR: Niedriger NLR mit positiver Auswirkung auf PFS. PLR: Niedriger PLR mit positiver Auswirkung auf PFS. Eiweiß: Erniedrigtes Serumeiweiß prognostisch ungünstig für PFS. Geschlecht: Weibliches Geschlecht mit positiver Auswirkung auf PFS. SII: Hoher SII ungünstig für PFS.

Alle weiteren erhobenen Parameter wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied im Log-Rank-Test auf. Die entsprechenden Ergebnisse sind im Anhang zu finden.

5.5.3 Multivariate Analyse des OS in der Patientengruppe ED

In einer multivariaten Analyse zeigten sich MCV, Eiweiß, MLR und PIL als unabhängige Prädiktoren für das OS der Patienten.

Variablen	p-Wert
Eiweiß	<0,001
MCV	0,024
MLR	0,012
PIL	<0,001

Tabelle 12: Signifikante Faktoren in der multivariaten Analyse

Die Variablen Eiweiß, MCV, MLR und PIL stellten sich als unabhängige Variablen in der multivariaten Analyse heraus.

5.5.4 Signifikante Prognosefaktoren des Ansprechens in der Gruppe ED

Nicht nur für das OS und PFS konnten signifikante Zusammenhänge zu verschiedenen prätherapeutischen Scores gezeigt werden. Auch für das Ansprechen auf die Primärtherapie wurden deutliche Zusammenhänge sichtbar in der Patientenkohorte ED. Hierzu wurden die Patienten zur Übersicht in zwei Gruppen unterteilt. Die 73 Patienten, die mindestens eine SD im ersten Staging nach Primärtherapie erreicht haben, wurden den 29 Patienten mit einer Progression nach Ersttherapie gegenübergestellt.

Signifikant unterschiedliche Verteilungen zwischen den Patienten mit PD und den Patienten ohne Progression konnten für Albumin ($p=0,016$), CRP ($p=0,019$), CAR ($p=0,041$), LDH ($p=0,022$), Lymphozytenzahl ($p=0,012$), MLR ($p=0,043$), PLR ($p=0,030$) und PNI ($p=0,043$) festgestellt werden. Während in der Untergruppe der Patienten mit Progression Albumin im Serum, Lymphozytenzahl und PNI niedriger war als in der Patientengruppe ohne Progression, zeigten sich CRP, CAR, LDH, MLR und PLR erhöht. In Abbildung 8 sind die Zusammenhänge der verschiedenen Variablen in Boxplots zusammengefasst.

Es wurden für den ECOG ($p<0,01$), den mGPS ($p=0,015$) sowie für den PIL ($p=0,02$) signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen mit, beziehungsweise ohne Progression gefunden - jeweils mit erhöhtem durchschnittlichem Score in der Patientengruppe mit Progression. Die Untergruppen werden hierfür zur besseren Veranschaulichung in der Abbildung 8 in Säulendiagrammen gegenübergestellt.

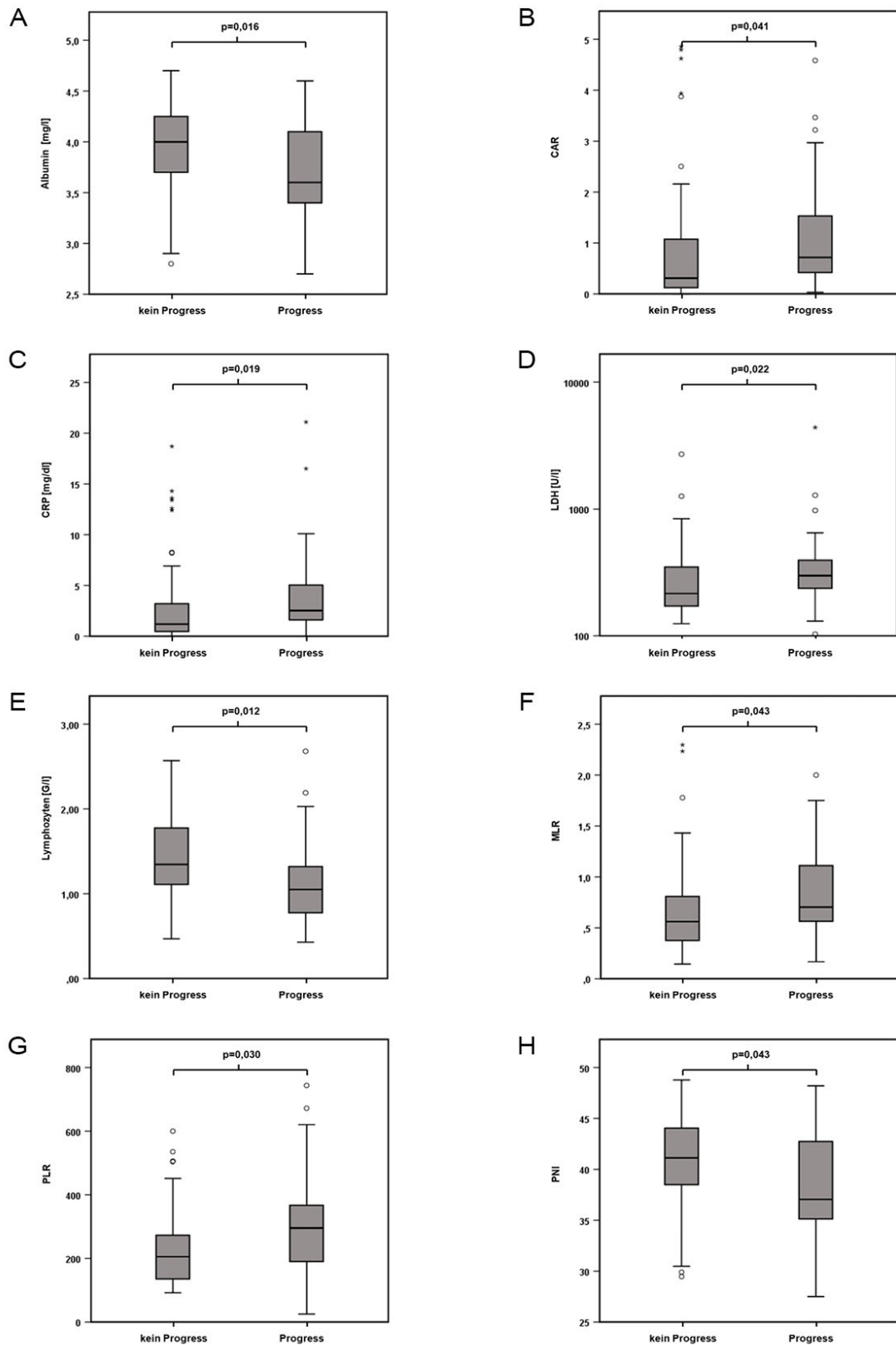


Abbildung 8: Signifikante Prädiktoren des Ansprechens in der Untergruppe ED

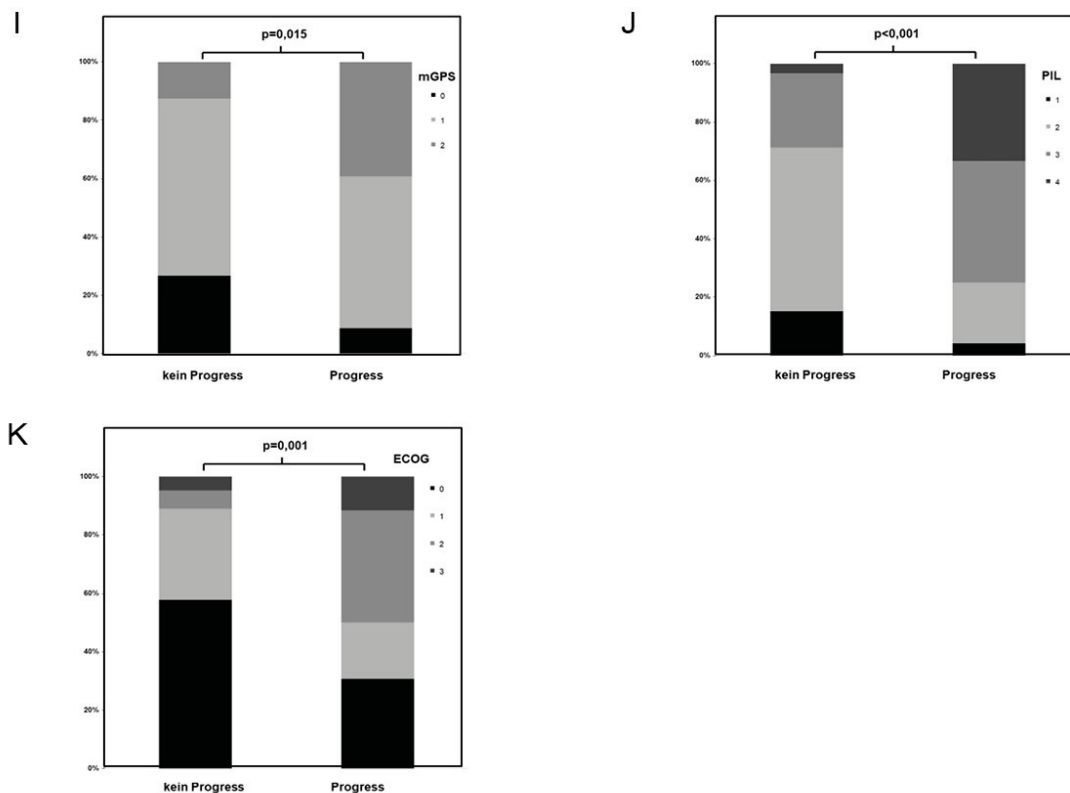


Abbildung 8: Signifikante Prädiktoren des Ansprechens in der Untergruppe ED

A (Albumin): Schlechteres Ansprechen bei Patienten mit Hypalbuminämie. B (CAR): Patienten mit niedrigem CAR mit besserem Ansprechen. C (CRP): Patienten mit hohem CRP mit schlechterem Ansprechen. D (LDH): Patienten mit erhöhtem LDH mit schlechterem Ansprechen. E (Lymphozyten) Eine Lymphozytopenie ungünstig für das Ansprechen. F (MLR): Patienten mit Progress mit höherer MLR als Patienten ohne Progress. G (PLR): Patienten mit Progress mit höherer PLR. H (PNI) Patienten mit Progress mit niedrigerem PNI. I (mGPS) Mehr Patienten mit niedrigem mGPS unter der Patientengruppe ohne Progress. J Anteilig mehr Patienten mit hohem PIL unter der Patientengruppe mit Progress. K (ECOG) Patienten mit hohem ECOG häufiger mit Progress.

5.5.5 Subgruppenanalyse der Patienten mit SCLC in der Subgruppe ED

Als nächster Schritt wurde die Kohorte der 20 Patienten mit SCLC in der Untergruppe ED untersucht. Hierzu wurden die Scores und prätherapeutischen Laborparameter aus der Untergruppe ED mit einem p-Wert $<0,001$ für OS oder PFS nur für diese Untergruppe untersucht, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtgruppe ED auf Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im metastasierten Stadium zu testen.

Der überwiegende Teil dieser Patienten war männlich (90%). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug in dieser Subgruppe 69,4 Jahre. Während vier (20%) einen ECOG von 0 und 6 (30%) mit ECOG 1 eingeschätzt wurden, hatten jeweils 4 Patienten (je 20%) einen ECOG von 2 und drei. Ein Patient wies zur Erstdiagnose einen ECOG von 4 auf. Für einen Patienten war der ECOG unbekannt. Die Hälfte der Patienten erhielten eine palliative Chemotherapie, wobei 7 (35%) zu-

sätzlich bestrahlt wurden. Ein Patient erhielt lediglich eine palliative Radiatio und zwei Patienten erhielten keine Tumortherapie. Alle Patienten, von denen der Raucherstatus bekannt war, waren Raucher, wobei 7 (35%) zu Diagnosestellung noch aktiv rauchten und 11 (55%) Exraucher waren.

In Tabelle 13 werden diese Patientencharakteristika veranschaulicht.

		Patienten mit SCLC und ED N=20 (%)
Geschlecht		
	Männlich (%)	18 (90)
	Weiblich (%)	2 (10)
Alter (±SD)		69,4 (8,1)
ECOG		
	0 (%)	4 (20)
	1 (%)	6 (30)
	2 (%)	4 (20)
	3 (%)	4 (20)
	4 (%)	1 (5)
	Unbekannt (%)	1 (5)
Erstlinientherapie		
	Strahlenchemotherapie (%)	7 (35)
	Strahlentherapie (%)	1 (5)
	Chemotherapie (%)	10 (50)
	Keine Therapie (%)	2 (10)
Raucherstatus		
	Aktivraucher (%)	7 (35)
	Ex-Raucher (%)	11 (55)
	Nie-Raucher (%)	0 (0)
	Unbekannt (%)	2 (10)

Tabelle 13: Patientencharakteristika der Patienten in der Untergruppe ED mit SCLC

Als hochsignifikante prätherapeutische, klinische und laborchemische Marker für das OS oder PFS der Lungenkrebspatienten mit ED wurden Albumin, CRP, der ECOG, der LIPI, LDH, MCV, die MLR, der mGPS und der PIL identifiziert.

Bezüglich des OS war ein niedriger ECOG auch in dieser Subgruppe mit einem signifikant ($p < 0,001$) längeren Überleben assoziiert, wie für die 4 Patienten mit einem ECOG von 0 mit einem medianen OS von 94,7 Wochen (Konfidenzintervall nicht berechnet) oder einem Überleben von 54,7 Wochen (95%-KI 3,2-65,9) für die 6 Patienten mit einem ECOG von 1 im Vergleich zu den

4 Patienten einem ECOG von 3 mit einem OS von 6,9 Wochen (95%-KI 3,7-10,1) oder dem Patienten mit ECOG 4, der nach 2,1 Wochen verstarb. Für die 4 Patienten mit ECOG 2 wurde das mediane Überleben nicht erreicht bei drei Zensierungen.

Auch die 7 Patienten mit niedriger prätherapeutischer LDH hatten, wie in der gesamten Untergruppe ED, ein signifikant ($p=0,033$) günstigeres medianes OS mit 94,7 Wochen (95%-KI 0,0-191,0) als die 13 Patienten mit erhöhter LDH und einem Gesamtüberleben von 20,9 Wochen (95%-KI 0,0-54,0).

Weiterhin war das Gesamtüberleben für die Patienten mit niedrigem PIL signifikant günstiger ($p=0,034$), wie für den Patienten mit einem PIL von 1 mit 48,6 Wochen (Konfidenzintervall nicht berechnet) oder für die vier Patienten mit einem PIL von 2 mit 94,7 Wochen (Konfidenzintervall nicht berechnet) im Vergleich zu den 7 Patienten mit einem PIL von 3 mit 47 Wochen (95%-KI 0,0-98,2) beziehungsweise den 7 Patienten mit PIL von 4 mit 6,9 Wochen (95%-KI 3,8-9,9) Gesamtüberleben.

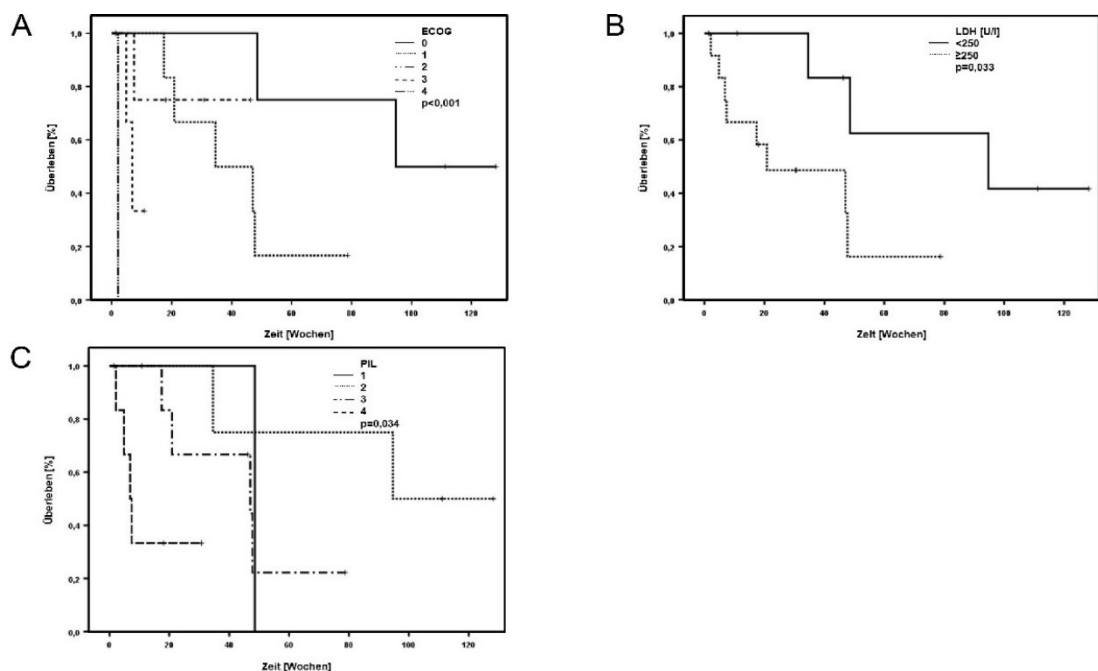


Abbildung 9: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Patienten mit SCLC aus der Patientengruppe ED

A (ECOG): Niedriger ECOG prognostisch günstiger für OS als erhöhter ECOG. B (LDH): Erhöhte LDH im Serum ungünstig für OS. C (LPI): Hoher LPI prognostisch ungünstiger als niedriger LPI für OS.

	Patientenanzahl N=20	Medianes Überleben in Wochen (95% CI)	p-Wert
ECOG			
0	4	94,7 (n.b.)	
1	6	34,6 (3,2 - 65,9)	
2	4	-	
3	4	6,9 (3,7 - 10,1)	
4	1	2,1 (n.b.)	<0,001
LDH			

<250 U/l	7	94,7 (0,0 - 191,0)	
≥250 U/l	13	20,9 (0,0 - 54,0)	0,033
PIL			
0	-	-	
1	1	48,6 (n.b.)	
2	4	94,7 (n.b.)	
3	7	47,0 (0,0 - 98,2)	
4	7	6,9 (3,8 - 9,9)	0,034

Tabelle 14: Signifikante Prognosefaktoren des OS der Patienten mit SCLC aus der Patientengruppe ED

ECOG: Niedriger ECOG prognostisch günstiger für OS als erhöhter ECOG. LDH: Erhöhte LDH im Serum ungünstig für OS. LIPI: Hoher LIPI prognostisch ungünstiger als niedriger LIPI für OS.

Bezüglich des PFS war ein niedriger ECOG in Analogie zum OS mit einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben verbunden ($p < 0,001$). So hatten die Patienten mit einem ECOG von 0 ein mittleres PFS von 52,1 Wochen (95%-KI 31,0-73,3). Dagegen hatten Patienten mit einem ECOG von 1 nur ein medianes PFS 20,9 Wochen (95%-KI 6,4-35,5), Patienten mit ECOG von 2 30,6 Wochen (95%-KI 0,0-65,2). Patienten mit ECOG 3 hatten nur ein PFS von 6,9 Wochen (95%-KI 3,7-10,1), während der Patient mit ECOG 4 nach 2,1 Wochen verstarb.

Weiterhin war eine niedrige LDH prognostisch signifikant günstiger ($p = 0,010$), mit einem medianem PFS von 43,7 Wochen (95%-KI 18,0-69,4) für Patienten mit normwertiger LDH im Vergleich mit 18,4 Wochen (95%-KI 13,3-23,5) medianem PFS für Patienten mit erhöhter LDH.

Für die drei Patienten mit normwertigem CRP war das mediane PFS mit 69,7 Wochen (Konfidenzintervall nicht berechnet) signifikant besser ($p = 0,031$) als für die 17 Patienten mit erhöhtem CRP mit 26,0 Wochen (95%-KI (8,5-43,5)).

Schließlich war auch ein niedriger mGPS signifikant günstiger für das PFS der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im metastasierten Stadium ($p = 0,041$). So hatten die beiden Patienten mit einem mGPS von 0 ein medianes PFS von 69,7 Wochen (Konfidenzintervall nicht berechnet). Dagegen hatten die 11 Patienten mit einem mGPS von 1 nur ein medianes PFS von 30,6 Wochen (95%-KI 30,2-31,0) und die 5 Patienten mit einem mGPS von 2 sogar lediglich ein mittleres progressionsfreies Überleben von 17,4 Wochen (95%-KI 0,0-38,9)

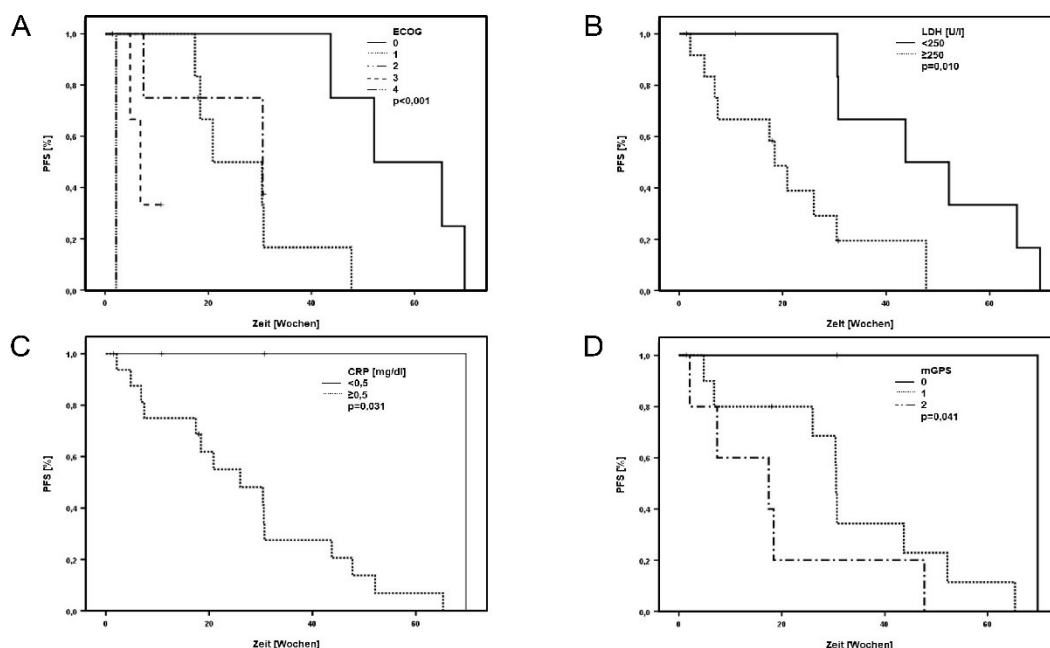


Abbildung 10: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Patienten mit SCLC aus der Patientengruppe ED

A (ECOG): Niedriger ECOG prognostisch günstiger für PFS als erhöhter ECOG. B (LDH): Erhöhte LDH im Serum ungünstig für PFS. C (CRP): Erhöhtes CRP prognostisch ungünstig. D (mGPS): Niedriger mGPS günstiger als erhöhter mGPS für PFS

	Patientenanzahl N=20	Medianes Überleben in Wochen (95% CI)	p-Wert
ECOG			
0	4	52,1 (31,0 - 73,3)	
1	6	20,9 (6,4 - 35,3)	
2	4	30,6 (0,0 - 65,2)	
3	4	6,9 (3,7 - 10,1)	
4	1	2,1 (n.b.)	<0,001
LDH			
<250 U/l	7	43,7 (18,0 - 69,4)	
≥250 U/l	13	18,4 (13,3 - 23,5)	0,010
CRP			
≤0,5 mg/dl	3	69,7 (n.b.)	
>0,5 mg/dl	17	26,0 (8,5 - 43,5)	0,031
mGPS			
0	2	69,7 (n.b.)	
1	11	30,6 (30,2 - 31,0)	
2	5	17,4 (0,0 - 38,9)	0,041

Tabelle 15: Signifikante Prognosefaktoren des PFS der Patienten mit SCLC aus der Patientengruppe ED

ECOG: Niedriger ECOG prognostisch günstiger für PFS als erhöhter ECOG. LDH: Erhöhte LDH im Serum ungünstig für PFS. CRP: Erhöhtes CRP prognostisch ungünstig. mGPS: Niedriger mGPS günstiger als erhöhter mGPS für PFS.

Schließlich wurde auch die prognostische Aussagekraft der oben genannten Scores auf das Ansprechen auf die Primärtherapie untersucht, wobei hier kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden konnte.

5.6 Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit lokalem vs. fortgeschrittenem Tumorstadium

Weiterhin wurden die Unterschiede der prätherapeutischen Marker zwischen den Patienten mit einem lokalen oder fortgeschrittenen Tumorstadium analysiert. Hierfür wurden die 144 Patienten der Kohorten VLD und LD den 130 Patienten der Kohorte ED gegenübergestellt.

Signifikant erhöht waren in der Gruppe ED CRP ($p < 0,001$), LDH ($p = 0,001$) Leukozytenzahl ($p = 0,001$), die MLR ($p = 0,029$), die Neutrophilenzahl ($p = 0,043$), die NLR ($p = 0,037$) und der SII ($p = 0,042$). Allein der BMI war im Vergleich zur Kohorte mit lokalem Tumorstadium signifikant niedriger ($p = 0,006$). In Abbildung 9 sind diese Ergebnisse nochmals graphisch in Boxplots zusammengefasst.

Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen den ordinalen Parametern und den beiden Patientenkohorten erneut mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert. Neben Grading ($p = 0,001$) und Histologie ($p = 0,002$) unterschieden sich wenig überraschend auch OS, PFS und die Primärtherapie (jeweils $p < 0,001$) in den beiden Untergruppen signifikant. Die Tumoren waren in der Gruppe ED deutlich entdifferenzierter. Histologisch fiel auf, dass Karzinoide lediglich im lokalen Stadium diagnostiziert wurden. Plattenepithelkarzinome traten häufiger im lokalen Stadium auf (33 zu 14), während das SCLC eher im fortgeschrittenen Stadium erstdiagnostiziert wurde (20 zu 12). In Abbildung 11 sind diese Erkenntnisse nochmals graphisch aufgearbeitet.

Da der PIL ein fortgeschrittenes Stadium als einen Unterpunkt seiner Score-Berechnung mit einbezieht, wird er hier nicht berücksichtigt.

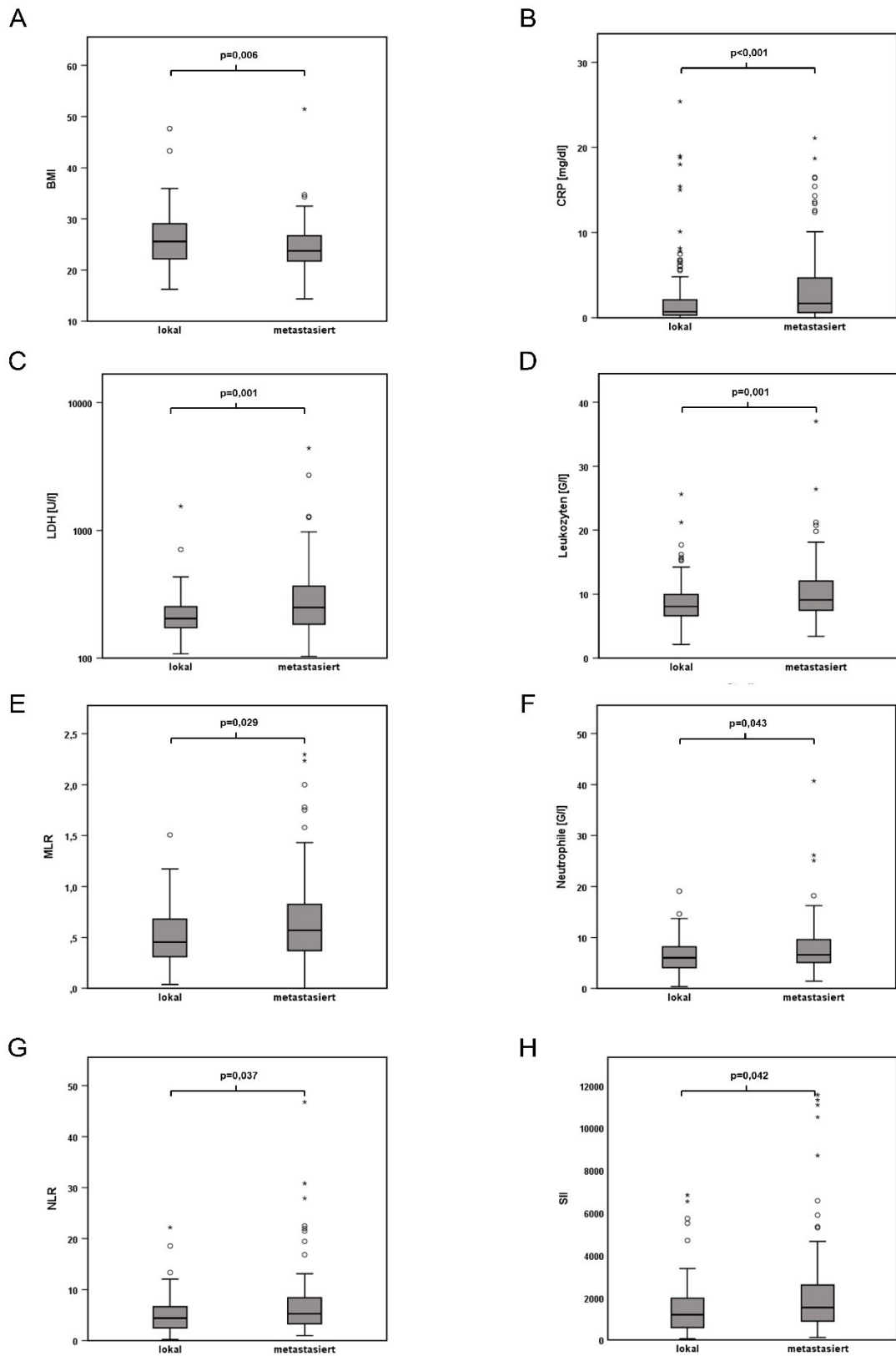


Abbildung 11: Signifikante Prädiktoren des Stadiums der Gesamtpatienten

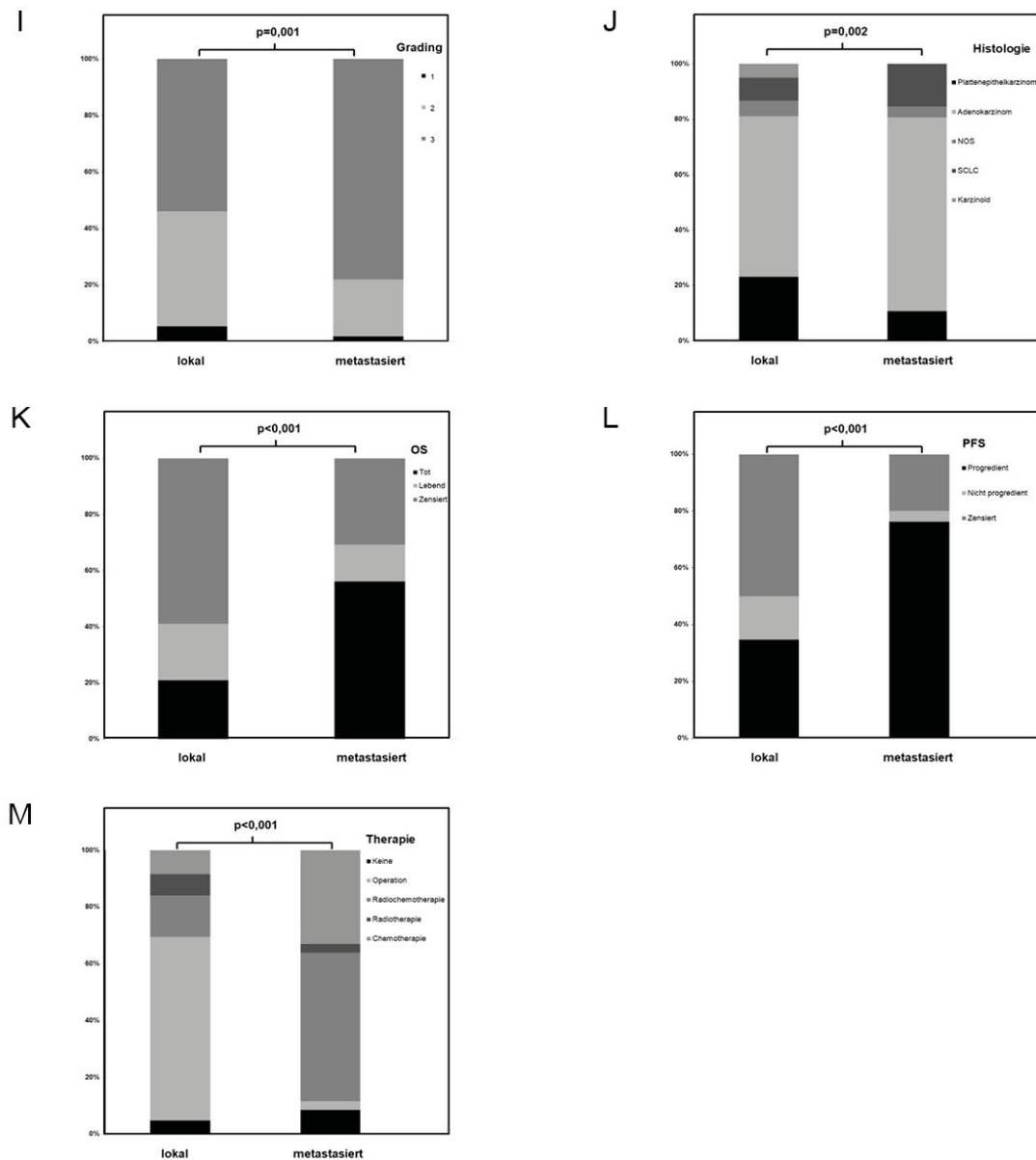


Abbildung 11: Signifikante Prädiktoren des Stadiums der Gesamtpatienten

A (BMI): BMI in Patientenkohorte mit Lokalstadium höher. B (CRP): Erhöhtes CRP als Prädiktor für metastasierte Erkrankung. C (LDH): Erhöhtes LDH im Serum als Prädiktor für metastasiertes Stadium. D (Leukozyten): Leukozytose als Prädiktor für metastasierte Erkrankung. E (MLR): Erhöhte MLR als Prädiktor für metastasierte Erkrankung. F (Neutrophile): Neutrophilie als Prädiktor für metastasierte Erkrankung. G (NLR): Erhöhte NLR als Prädiktor für metastasierte Erkrankung. H (SII): Erhöhter SII als Prädiktor für metastasiertes Stadium. I (Grading) Niedrigeres Grading in der Patientenkohorte im Lokalstadium. J (Histologie): Signifikant unterschiedliche Tumorentitäten in den Subgruppen, mit mehr Karzinoiden und weniger SCLCs in der Patientengruppe mit lokalem Tumorstadium. K (OS): Besseres OS im Lokalstadium. L (PFS) Besseres PFS im Lokalstadium. M (Therapie): Deutlich mehr Operationen und Radiotherapie im lokalen Tumorstadium.

6. Diskussion

Die Beziehung zwischen Tumor und Inflammation ist nicht neu. Ein besseres Verständnis der tumorspezifischen Inflammation im unmittelbaren Umfeld des Tumors hat zwar die Grundlage für neue Therapieansätze auch beim Lungenkarzinom geschaffen, dennoch ist der klinische Wert systemischer Inflammation und Patientencharakteristika als prädiktive und prognostische Faktoren bei Lungenkarzinomen nur unzureichend untersucht. Daher war es Ziel dieser Forschungsarbeit in einer nicht selektierten Lungenkrebskohorte eben diese Marker und Scores zu untersuchen und vielversprechende Kandidaten für weitere Forschung zu identifizieren.

Tumorerkrankungen verursachen eine generalisierte Inflammationsreaktion im Körper, bestehend aus Zytokinen, kleinen inflammatorischen Proteinen, zirkulierenden Immunzellen und Akute-Phase-Proteinen (34), welche unter anderem die klinischen Symptome der Tumorpräsenz verursachen (77). Ein Beispiel für diese generalisierte Entzündungsreaktion ist das Akute-Phase-Protein CRP, welches von Hepatozyten als Antwort auf proinflammatorische Zytokine, insbesondere Interleukin 6, ausgeschüttet wird (78). CRP hat seine Rolle zur Früherkennung von Krebserkrankungen und als deren potenzieller prognostischer Marker in einer Metaanalyse von über 90 Studien bewiesen (34, 79, 80). Auch in dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang von CRP für Patienten mit Lungenkrebs und dem OS beziehungsweise PFS dargestellt werden (jeweils $p < 0,001$).

Weitere die generalisierte Entzündungsreaktion anzeigende Faktoren sind die Blutzellen im Differentialblutbild. Zirkulierende neutrophile Granulozyten werden in ihren Vorstufen normalerweise nicht in die Blutbahn abgegeben. Allerdings können Myelozyten und Promyelozyten durch systematische Inflammation freigegeben werden (81, 82). Hier setzt der in dieser Arbeit verwendete NLR beispielsweise an. Auch eine erhöhte Monozytenzahl im Differentialblutbild war für Patienten mit Kolonkarzinom mit einer schlechteren Prognose assoziiert (83). Die Rolle von Monozyten im Zusammenspiel mit Tumoren, insbesondere im Tumorumfeld nach Differenzierung in dendritische Zellen oder tumor-associated macrophages ist auch Gegenstand der aktuellen Forschung (84). Schließlich kann auch eine erhöhte Thrombozytenanzahl oder reaktive Thrombozytose im Differentialblutbild Anzeichen einer generalisierten Entzündungsreaktion sein (85). Für Patienten mit operablem Kolonkarzinom war eine präoperative Thrombozytose mit einem schlechteren Cancer Specific Survival assoziiert (86).

Albumin ist das am häufigsten vorkommende Protein im Plasma des Menschen. Die Synthese von Albumin in der Leber wird durch Unterernährung und durch systemische Inflammation unterdrückt (87). Klassischerweise stellt der Albumin-Wert im Serum einen Marker für den Nutritionstatus des Patienten dar, ist also ein weit verbreiteter Marker für den Ernährungszustand des Patienten (88, 89). Ein aktuelles Positionspapier des ASPEN Malnutrition Committees sieht jedoch bei Hypalbuminämie die durch systemisch inflammatorische Prozesse bedingte Repriorisierung der Proteinsynthese der Leber als führenden Grund einer Hypalbuminämie an und empfiehlt daher, Albumin nicht mehr zur Abschätzung des Nutritionstatus zu verwenden. Zwar bestehe

ein Zusammenhang zwischen Unterernährung und systemischer Inflammation, allerdings kein Zusammenhang zwischen Unterernährung und Albuminlevel im Serum (90).

Aus diesen Bestandteilen des Differentialblutbildes und des Plasmas werden die nutritiv-inflammatorischen Scores gebildet, welche in der Einleitung eingeführt wurden und im Folgenden genauer betrachtet werden.

Hierbei wurde die Einteilung entsprechend der Veterans Administration Lung Study Group die drei Untergruppen VLD (Stadium I und II), LD (Stadium III) sowie ED (Stadium IV). Diese Unterteilung wurde für alle Patienten verwendet – auch wenn sie normalerweise für Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom verwendet wird – um die Gesamtkohorte in drei große Patientenkohorten mit akzeptabler Patientenzahl zu untergliedern.

6.1 Bewertung der Ergebnisse in der Patientengruppe VLD

Für die Untergruppe VLD wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden. Die meisten Patienten wurden einer kurativen Operation unterzogen. Präoperativ hat die prätherapeutische Laborabnahme von Markern wie LDH, Albumin und Eiweiß oder eines Differentialblutbildes eine geringere Verbreitung, wodurch nicht genügend auswertbare Patientendaten in die Analyse miteinbezogen werden konnten. Allerdings kann bei anderem Studiendesign auch für diese Patientenkohorte prognostische Aussagekraft aus nutritiv-inflammatorischen Markern gewonnen werden, wie beispielsweise bei Pinato et al. (91) oder Watanabe et al. (92). Zudem wies diese Patientengruppe erfreulicherweise ein so gutes Überleben auf, dass das mediane Überleben noch nicht erreicht wurde. Daher ist ein statistischer Vergleich auch nur unzureichend möglich.

6.2 Bewertung der Ergebnisse in der Patientengruppe LD

Die Ergebnisse dieser Patientenkohorte sind auf Grund der Heterogenität der Patienten in dieser Gruppe nur eingeschränkt auf die ganze Patientengruppe zu übertragen. Durch die Anbindung der nicht primär operablen Patienten an die Pneumologie des Klinikums wurde für diese deutlich häufiger auf die in dieser Arbeit insbesondere verwendeten prätherapeutischen Biomarker in Laboranalysen zurückgegriffen. Hierdurch sollten die signifikanten Ergebnisse in dieser Patientenkohorte vor allem auf diese Patienten bezogen werden. Als signifikant stellten sich dann der PIL für OS ($p=0,020$) und für PFS ($p=0,009$), der ECOG für OS und PFS (jeweils $p<0,001$) und die NLR für das PFS ($p=0,035$) heraus.

6.3 Nutritiv-inflammatorische Marker als signifikante Prognosefaktoren für OS und PFS bei Patienten mit ED

Die Ergebnisse dieser Analyse legen nahe, wie groß das prognostische Potential einfacher Laborparameter und klinischer Informationen ist. So wurden insgesamt 16 signifikante Parameter für das OS und 19 signifikante Parameter für das PFS gefunden.

Als signifikante nutritiv-inflammatorische Scores für OS und PFS konnten der mGPS, CAR, MLR, LIPI und PIL identifiziert werden. Der PNI sagte das OS signifikant voraus, während SII, PLR und NLR einen signifikanten Zusammenhang zum PFS hatten. In der multivariaten Analyse bleiben die MLR und der PIL als unabhängige Variablen für das OS unter den prognostischen Scores übrig.

Während der PNI das OS signifikant ($p=0,034$) vorhersagte, konnte für das PFS kein signifikanter Zusammenhang erreicht werden ($p=0,087$). In der chinesischen Metaanalyse von Hu et al. wird sowohl für das OS als auch das PFS prognostischer Wert gefunden (55). Allerdings wurden in dieser Metaanalyse lediglich drei Studien für das PFS mit einbezogen. Weiterhin waren in den einbezogenen Studien zumeist präoperative und nicht metastasierte Patienten Gegenstand der Forschung. Die Vergleichbarkeit zu der in dieser Arbeit berücksichtigten Patientenkohorte bleibt daher überschaubar. Schließlich stellt der uneinheitlich verwendete Cut-off-Wert von 45 bis >50 in der aktuellen Forschung ein Hindernis für ihre Vergleichbarkeit dar (55, 93, 94). Eine weitere Aussagekraft des PNI auf das PFS bleibt also zu untersuchen.

Die MLR ist von den vier rein Leukozyten-basierten Scores in dieser Arbeit der einzige hochsignifikante Parameter für sowohl OS als auch PFS. Außerdem lässt sich die MLR in der multivariaten Analyse als einer der wenigen unabhängigen Prädiktoren identifizieren. Die NLR ($p=0,023$), PLR ($p=0,026$) und SII ($p=0,044$) hatten zwar eine signifikante Aussagekraft bezüglich des PFS. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang des OS für SII ($p=0,099$), PLR ($p=0,105$) und NLR ($p=0,096$) gefunden werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen von Minami et al. in zwei retrospektiven Arbeiten zu Lungenkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium mit Adenokarzinom ohne Treibermutation (95) und Plattenepithelkarzinom (96). Für Patienten mit Adenokarzinom konnte keine signifikante Verbindung für den NLR hergestellt werden, während die MLR als signifikante, unabhängige Variable verblieb (95). In der Studie zum Plattenepithelkarzinom konnte zwar ein signifikanter Zusammenhang des NLR und des MLR in der univariaten Analyse für das OS gezeigt werden. Allerdings war die NLR im Gegensatz zum MLR keine unabhängige Variable in der multivariaten Analyse (96). Demgegenüber steht für den NLR eine 3656 Patienten mit NSCLC umfassende Metaanalyse, die über unterschiedliche Primärtherapien und Stadien hinweg einen signifikanten Zusammenhang des NLR auf OS und PFS zeigte (62). Allerdings weisen die Autoren hier auf eine deutliche Heterogenität der unterschiedlichen Studien hin, welche sich trotz Suche nach Confoundern mit Untergruppenanalyse, Metaregression und Sensitivitätsanalyse nicht erklären ließ. Eine dänische Metaanalyse zu Patienten mit SCLC konnte ebenfalls eine signifikante Prognoseaussage bei erhöhtem NLR feststellen, wogegen die

PLR keinen signifikanten Einfluss auf das OS hatte (61). Eine chinesische Metaanalyse von 2015 zur Bedeutung des PLR beim NSCLC kam zu einem signifikanten Einfluss des PLR auf das OS. Allerdings kamen zwei von drei eingeschlossenen Studien mit Patienten im fortgeschrittenen Stadium zu keinem signifikanten Ergebnis: Ein Hinweis darauf, dass für diese Patienten – wie auch in dieser Arbeit bestätigt – die PLR keine entscheidende Rolle als Prognosefaktor bei metastasierter Erkrankung spielt. Der SII wurde in einer ebenfalls chinesischen Metaanalyse aus dem Jahr 2019 dem PLR und NLR gegenüber als prognostisch überlegen bei Patienten mit NSCLC erwiesen (67). Diese Metastudie ist jedoch aufgrund von lediglich sieben einbezogenen Studien ebenfalls nur bedingt mit der Untergruppe ED in dieser Arbeit vergleichbar, vor allem weil nur zwei Studien Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einbezogen und insgesamt nur mit japanischen und chinesischen Patienten gearbeitet wurde. Letztendlich hat sich von den Leukozyten-basierten Scores in dieser Arbeit die MLR für Patienten der Untergruppe ED als überlegen gezeigt. In Analogie hierzu erwies auch eine große asiatische Metaanalyse mit 23 einbezogenen Studien und 8361 einbezogenen Lungenkrebspatienten einen signifikanten prognostischen Wert der MLR für OS und PFS (97). Jedoch ist auch hier in Analogie zu Studien von SII, PLR und NLR zu erwähnen, dass die Patientenkohorten zum großen Teil zur ostasiatischen Bevölkerung gehörten (bei lediglich einer italienischen Studie). Außerdem wurde in einer Subgruppenanalyse festgestellt, dass sich die genannte Signifikanz nicht auf Patienten mit SCLC übertragen ließ. An dieser Stelle erkennt man die Notwendigkeit weiterer klinischer Studien – vorzugsweise im prospektiven Modus.

Wie auch in der Einleitung beschrieben haben ICIs die Therapiewege beim Lungenkarzinom grundlegend verändert. Ein wichtiger Parameter zur Abschätzung des Ansprechens ist hierbei das PD-L1-Expressionsmuster eines Tumors (98, 99). Bei hohem Expressionsanteil empfiehlt sich analog zu nationalen und internationalen Leitlinien der Einsatz von ICIs wie Pembrolizumab. Auch bei Patienten mit niedrigerem Expressionsmuster haben die ICIs bereits Einzug in die alltägliche Therapie des NSCLC und SCLC gehalten. Dennoch bleibt trotz dieses etablierten Orientierungsmittels der überwiegende Anteil der behandelten Patienten ohne ein adäquates Ansprechen auf die ICI Therapie (40). Die Ursachen dieser Diskrepanz sind von höchster klinischer Bedeutung und weiterhin Gegenstand der Forschung. Ein interessanter Lösungsansatz für dieses Problem wurde 2018 von Mezquita et al. mit dem LIPI eingeführt (73). In einer retrospektiven Studie mit Patienten, die mit ICIs behandelt wurden, konnte ein signifikanter Abfall des OS bei Patienten mit erhöhtem LIPI beobachtet werden; bei Patienten mit klassischer Chemotherapie blieb dieser Effekt hingegen aus. Darauf basierend wurde von den Autoren die Vermutung aufgestellt, dass ein mögliches spezifisches Prognosetool für Patienten mit ICIs in der Therapie gefunden sei. Allerdings entkräfteten nachfolgende Studien diese Hypothese aufgrund eines signifikanten Zusammenhangs zwischen LIPI und OS von mit konventioneller Chemotherapie behandelten Patienten mit NSCLC und SCLC (74-76, 100). Auch die vorliegende Arbeit, welche sich primär mit konventionell chemotherapierten Patienten beschäftigt, stellte einen signifikanten Zusammenhang des LIPI zu OS und PFS bei Patienten mit ED des Lungenkarzinoms fest. Daher

scheint der LIPI ein nützlicher Prognosefaktor für Patienten mit Lungenkarzinom bei jedweder Therapie zu sein (74).

Auch der PIL stellte sich als prognostischer Score mit Einbezug des Alters, des ECOG, des Stadiums und der LDH heraus. Strenggenommen gehört er allerdings nicht zum Formenkreis inflammatorisch-nutritiver Marker, sondern stellt eher eine Kombination klassischer Prognosefaktoren dar.

Weiterhin zeigt auch der CAR, der vornehmlich in der asiatischen Literatur zu finden ist, in dieser Arbeit einen statistisch hoch signifikanten Zusammenhang mit OS und PFS. Allerdings besteht er analog zum mGPS aus den Variablen CRP und Albumin. Aufgrund der stärkeren Trennschärfe des mGPS und des deutlich breiteren Einsatzes in der Forschung erscheint er diesem gegenüber vernachlässigbar, wenngleich seine Signifikanz auch in zahlreichen anderen Arbeiten erwiesen ist (50, 53).

Schließlich wies auch der am weitesten verbreitete inflammatorisch-nutritive Marker, der mGPS, in der Patientengruppe ED signifikante Bedeutung bezüglich OS und PFS auf. Zahlreiche Metaanalysen zu unterschiedlichen Tumorentitäten auch des Lungenkarzinoms bestätigen dies. Daher erscheint er als besonders geeignet zur Ergänzung klassischer Prognoseinstrumente wie dem ECOG. Hierzu wird im Ausblick dieser Diskussion Stellung genommen.

6.4 Subgruppenanalyse der Patienten mit SCLC im Stadium IV

Bewusst wurde sich in dieser Arbeit dazu entschieden für alle Patienten mit Erstdiagnose Lungenkrebs in den Jahren 2015 und 2016 unseres Lungentumorzentrum die Bedeutung der erho-benen prätherapeutischen Marker zu untersuchen. So gibt es auch in der gängigen Literatur, wie in der Einleitung gezeigt, Hinweise auf Übertragbarkeit der Aussagekraft prognostischer Scores auf Patienten mit NSCLC oder SCLC.

Allerdings gibt es mit den Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom eine Subgruppe an Patienten, deren Prognose sich deutlich von der von Patienten mit NSCLC unterscheidet, wie im Ergebnisteil gezeigt wurde. Auch die Therapie für die Kleinzeller ist deutlich unterschiedlich, was in der Einleitung dargelegt wurde. Daher wurde abschließend noch untersucht, inwiefern die Ergebnisse der Gesamtkohorte auf diese Untergruppe übertragbar sind. Dabei zeigten sich, trotz der geringen Patientenzahl von in dieser Subgruppe, der ECOG, LDH, und der PIL als signifikante Prognosefaktoren für das OS und CRP, LDH, der mGPS und der ECOG als signifikante Prognosefaktoren für das PFS. Dies deutet die Übertragbarkeit auch für die Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom an, gerade wenn man die mit 20 Patienten doch recht kleine Kohorte mit metastasiertem, kleinzelligem Lungenkarzinom betrachtet. Allerdings kann eine signifikante Aussagekraft für einen eigentlich für die restliche Kohorte zuverlässigen prognostischen Parameter wie

beispielsweise die MLR nicht bestätigt werden. Es bedarf also einer größeren Kohorte, um hier verlässlichere Aussagen auch für diese Tumorentität treffen zu können.

6.5 Nutritiv-inflammatorische Marker als Prädiktoren für Therapieansprechen in der Gruppe ED

In einem weiteren Schritt der Datenauswertung sollte beobachtet werden, ob Prognosefaktoren vorliegen, die zuverlässig das Ansprechen der begonnenen Therapie voraussagen können. Hier wurde also nicht die Überlebenszeit oder das PFS der Patienten betrachtet; vielmehr konzentrierte man sich auf die radiologische Befundveränderung nach Primärtherapie.

Von den 130 Patienten in der Kohorte ED wurden 4 mit kurativer Intention operiert und 11 erhielten keine Therapie, zu weiteren 13 brach der Kontakt zum Lungentumorzentrum vor einem ersten Restaging ab. Somit verbleiben 102 Patienten, wobei die 73 Patienten, die mindestens eine SD erreichten, den 29 Patienten mit progredientem Verlauf gegenübergestellt wurden. Hierbei konnten der CAR ($p=0,041$) und mGPS ($p=0,015$) sowie der PNI ($p=0,043$), die MLR ($p=0,043$) und die PLR ($p=0,030$) als signifikante Prädiktoren identifiziert werden.

Interessanterweise wirkte sich der LIPI nicht signifikant auf das radiologische Therapieansprechen der Patienten aus. Hier ergibt sich in Zusammenhang mit der oben beschriebenen veränderten Betrachtungsweise ein neuer quantitativer Blickwinkel auf die ursprünglich von Mezquita et al. aufgestellte Hypothese, dass sich der LIPI nur signifikant auf Patienten mit ICIs auswirke (73). Hatten wir oben in Bezug auf das OS und das PFS dem Widerspruch gegen die von Mezquita et al. aufgestellte Hypothese zugestimmt, so werfen die in dieser Teilanalyse erhobenen Daten neue Fragen auf, da sie die Autoren in ihrer Grundaussage zumindest teilweise zu bestätigen scheinen. Weitere Kontrollen mit mehr Patienten bzw. anderen Patientendaten erscheinen hier sinnvoll (101).

6.6 Zusammenhang zwischen prognostisch inflammatorischen Markern und dem Stadium bei Patienten mit ED

Schließlich wurde auch untersucht, welche Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägtheit der Tumorerkrankung hatten. Eine erhöhte MLR ($p=0,029$), NLR ($p=0,037$) oder SII ($p=0,042$) waren hier signifikant häufiger mit einer metastasierten Erkrankungssituation assoziiert. Diese Scores können also ein Hinweis auf mögliche Metastasen vor kompletten Stagings per PET-CT und cMRT betrachtet werden und gerade bei stark reduziertem Allgemeinzustand als Entscheidungshilfe für oder gegen weitere, möglicherweise den Patienten belastende, Diagnostik eingesetzt werden.

6.7 Schwächen der Arbeit

Durch das retrospektive Vorgehen der wissenschaftlichen Untersuchung sind deutliche Datenlücken entstanden. Dadurch, dass einige Laborparameter nicht standardmäßig vor Beginn einer Therapie abgenommen werden, konnte nahezu kein Score in einer der Untergruppen mit der vollständigen Patientenanzahl errechnet werden. Insbesondere die Untergruppen VLD und LD, in denen viele Patienten primär chirurgisch betreut wurden, sind hier hervorzuheben, da beispielsweise die Laboranalyse des LDH im Serum oder ein Differentialblutbild eher selten zur klinischen Routine in diesem Bereich zählten.

Hierdurch wird auch das OS und PFS der heterogenen Gruppe LD eher in Richtung der primär inoperablen Patienten verschoben. Die ermittelten Ergebnisse des mGPS oder der leukozytenbasierten Scores beziehen sich insbesondere auf Patienten mit chemotherapeutischer Primärtherapie, deren prätherapeutische Laboranalysen deutlich breiter ausfallen.

Ein weiterer Grund für die dünneren statistischen Analysen der Gruppen VLD und LD liegt darin begründet, dass in diesen Gruppen posttherapeutische Nachsorge häufig primär durch die ambulante Versorgung stattfindet und sich nur selten innerhalb der klinikinternen Datensysteme widerspiegelt.

Ein prospektives, standardisiertes Vorgehen wäre aus empirischer Sicht sicherlich von Vorteil gewesen.

Weiterhin wurde durch den Autor dieser Arbeit das Ansprechen auf die Primärtherapie ausgewertet. Hier kann es teilweise zu einer zu positiven Bewertung des Ansprechens kommen, was sich in einer erhöhten Ansprechrate der Patienten niederschlägt. Da hier jedoch ein systematischer Fehler vor Ermittlung der prognostischen Scores vorliegt, hält sich der Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse in Grenzen.

Schließlich ist der Anteil unabhängiger Variablen in der multivariaten Analyse mit MCV, Eiweiß, MLR und PIL eher gering. Hier muss jedoch miteinbezogen werden, dass die vielen prätherapeutischen Scores sich teilweise stark ähneln. So sind beispielsweise der mGPS und der CAR aus jeweils Albumin und CRP zusammengesetzt. NLR, PLR, SII und MLR haben allesamt die Lymphozytenzahl im Nenner. Somit ergeben sich natürlich Abhängigkeiten unter den Scores, welche in der multivariaten Analyse nicht berücksichtigt werden konnten. Daher ist diese Vergleichsarbeit ähnlicher Scores nur in begrenztem Maße für eine multivariate Analyse geeignet.

6.8 Ausblick

Der ECOG hat bereits vielfach seine Aussagekraft bezüglich der Prognose bewiesen und ist wesentlicher Bestandteil des klinischen Alltags (102). In der Regel wird er in interdisziplinären Tumorkonferenzen als Anhaltspunkt benutzt, welche Form der Therapie noch angeboten werden sollte, so wie auch im Lungentumorzentrum der LMU. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde ein

hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem ECOG und OS sowie PFS gefunden (jeweils $p < 0,001$). Hiermit wird die herausragende Rolle des ECOG für die Prognoseeinschätzung nochmals unterstrichen. Allerdings hat der ECOG auch einen Schwachpunkt, nämlich die subjektive Einschätzung des Ersterhebenden (102). Unterschiedliche Ärzte kommen möglicherweise beim selben Patienten zu unterschiedlichen ECOG-Werten. Außerdem bestehen teilweise Probleme mit der Trennschärfe des Scores. Bereits eine Studie aus dem Jahr 2005 kritisierte beispielsweise den weiten Rahmen für ECOG=2 (30). An diesen Schwachpunkten können die objektiv laborchemisch erfassten, nicht von subjektiven Schwankungen in der Erhebung betroffenen inflammatorischen und nutritiven Scores ergänzend ansetzen.

In diesem Zusammenhang schlagen beispielsweise die Autoren um Simmons et al. vor, den ECOG und den mGPS in einem Score zu vereinen. In einer prospektiven Kohortenstudie wurde die Kombination von ECOG und mGPS als überlegen gegenüber ECOG oder mGPS alleine herausgestellt. Diese Kombination beider Scores sollten als Entscheidungshilfe in der weiteren Therapieplanung und frühzeitiger palliativer Anbindung verwendet werden (26). In Analogie dazu legen die Daten in dieser retrospektiven Analyse einen zusätzlichen Einbezug des MLR nahe. Dieser hat sich von den vier einbezogenen Leukozyten-basierten prognostischen Scores als überlegen gezeigt und sich auch in der multivariaten Analyse als unabhängig bestätigt. Außerdem sagte er auch signifikant ein radiologisch validiertes Therapieansprechen voraus.

In Kombination könnten also die drei Scores, ECOG, mGPS und MLR prätherapeutisch erhoben werden. Eine erhöhte MLR könnte dann in Analogie zu den numerischen Skalen des ECOG und mGPS als 1 und eine MLR unterhalb des Cut-off Wertes von $\leq 0,5$ als 0 bewertet werden. Dieses Prognosewerkzeug könnte Ärztinnen und Ärzten eine Entscheidung zur Therapieform erleichtern. Beispielsweise könnte entschieden werden, ob eine Therapie noch sinnvoll erscheint oder ob der Patient eher von einer raschen, rein palliativen Versorgung profitieren würde, wobei im klinischen Alltag die Entscheidungsgrenze hier oft sehr fließend ist. Zur abschließenden Einschätzung einer solchen Kombination von Scores bedürfte es allerdings weiterer, groß angelegter prospektiver Studien.

Insgesamt betrachtet diese Arbeit für die Patientengruppe ED vor allem Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom, die primär eine konventionelle Chemotherapie (68 oder 52,3%) oder Radiochemotherapie (43 oder 33,1%) erhalten haben. Allerdings erlebt auch die Behandlung des Lungenkarzinoms – wie bereits in der Einleitung beschrieben – beispielsweise mit TKIs oder ICIs große Veränderungen. Inwiefern die hier und in der angegebenen Literatur angegebene Evidenz sich auch auf diese neuen Therapieansätze übertragen lässt, bleibt abzuwarten. Allerdings deuten einige Studienergebnisse darauf hin, dass die prognostische Nutzbarkeit nutritiv-inflammatorischer Scores auch auf diese Patienten übertragen werden kann (100, 101, 103).

6.9 Fazit

Klassische Prognoseparameter wie der ECOG sind fester Bestandteil bei der Entscheidungsfindung adäquater Therapien für Patienten mit Lungenkrebs und werden durch nutritive und inflammatorische Scores nicht ersetzt werden können. Allerdings stellen einige dieser Scores eine sinnvolle Ergänzung zur Gewinnung weiterer prognostischer Informationen dar, die nicht zuletzt auf Grund ihrer kostengünstigen und einfachen Erhebung stärker in den klinischen Alltag miteinbezogen werden sollten. Dies gilt insbesondere bei schwierigen Entscheidungen zwischen palliativer System- oder Symptomtherapie. Mit Hilfe von prospektiven Studien sollte das Wissen zu nutritiven und inflammatorischen Biomarkern vertieft werden, um so als evidenzbasierte Entscheidungshilfe bei der sich immer weiter verfeinernden personalisierten Tumorthherapie dienen zu können. Eine weitere Vereinheitlichung von Cut-off-Werten und das Nutzen eines universellen Scores wäre wünschenswert und würde die internationale Forschung zu diesem Thema weiter vereinfachen. Hierzu stehen in vorliegender Arbeit insbesondere der ECOG, mGPS und MLR hervor.

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>, (Zugriff am 03.06.2019).
 2. Onkopedia Leitlinie der DGHO L, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand Juli 2021 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>, (Zugriff am 12.04.2022).
 3. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016. p. 153-5.
 4. Robert-Koch-Institut, e.V. GdeKiD. Krebs in Deutschland 2015/2016. p. 60-3.
 5. Lampert T, Kuntz B (2015) Tabak - Zahlen und Fakten zum Konsum. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V. (Hrsg) Jahrbuch Sucht 2015. Pabst, Lengerich, p. 72-101.
 6. Herold G ea. Innere Medizin. Köln 2019. p. 400-6.
 7. Duale Reihe Innere Medizin, 4. Auflage. 2018. p. 433 - 441.
 8. Hill W, Lim EL, Weeden CE, Lee C, Augustine M, Chen K, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature*. 2023;616(7955). p. 159-67.
 9. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. p. 106-12.
 10. R. Hatz HW, J. Bodner, M. Lindner, C. Schneider. Chirurgische Therapie des Lungenkarzinoms 2017. p. 106-20
In: Huber RM, editor. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 11. Auflage ed. 2017. p. 106-20.
 11. R. M. Huber GH, A. Schalhorn, A. Tufman. Therapieplan für das Lungenkarzinom. In: Huber RM, editor. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Tumorzentrum München; 2017.
 12. 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.
 13. Network NCC. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4.2021) [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
 14. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2021;16(5):860-7.
 15. Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Lung Cancer Genomic Testing (EGFR K, ALK). <https://www.mskcc.org/cancer-care/types/lung/diagnosis/genetic-testing>, (Zugriff am 13.07.2021).
 16. Bolt TA, Kauffmann-Guerrero D. Therapielandschaft des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms: Umgang mit Komorbiditäten. 2022; 48: 124-129.
 17. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Jr SB, Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(9):1040-91.
 18. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo, *J Clin Oncol* 2020; 38(14): 1505–1517.
 19. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, 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. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198-211.
 20. Socinski MA et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288-2301.
 21. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The New Tumor, Node, and Metastasis Staging System. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(01):044-51.
 22. Onkopedia Leitlinie der DGHO L, kleinzellig (SCLC), Stand September 2019 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>, (Zugriff am 12.04.2022).
 23. Kauffmann-Guerrero D, Walter J, Kovács 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. *Clinical lung cancer*. 2022;23(3):244-52.
 24. Network NCC. Small Cell Lung Cancer (Version 3.2021).
-

25. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(7):839-53.
 26. Simmons C, McMillan DC, Tuck S, Graham C, McKeown A, Bennett M, et al. "How Long Have I Got?"-A Prospective Cohort Study Comparing Validated Prognostic Factors for Use in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2019;24(9):960-67
 27. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
 28. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1(4):634-56.
 29. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1996;32a(7):1135-41.
 30. Hollen PJ, Gralla RJ, Stewart JA, Chin C, Bizette GA, Leigh NB, et al. A prospective comparison of Karnofsky (KPS) with ECOG performance status in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): A COMET group study investigating sensitivity and specificity issues important in clinical decision making. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16_suppl):8134-.
 31. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet (London, England)*. 2001;357(9255):539-45.
 32. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073-81.
 33. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
 34. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):493-503.
 35. Mei Z, Liu Y, Liu C, Cui A, Liang Z, Wang G, et al. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*. 2014;110(6):1595-605.
 36. Desai H, Eschberger K, Wrona C, Grove L, Agrawal A, Grant B, et al. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):303-9.
 37. Liu CH, Chen Z, Chen K, Liao FT, Chung CE, Liu X, et al. Lipopolysaccharide-Mediated Chronic Inflammation Promotes Tobacco Carcinogen-Induced Lung Cancer and Determines the Efficacy of Immunotherapy. *Cancer Res*. 2021;81(1):144-57.
 38. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
 39. Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56(5):739-45.
 40. Lievens LA, Sterman DH, Cornelissen R, Aerts JG. Checkpoint Blockade in Lung Cancer and Mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(3):274-82.
 41. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(5):534-40.
 42. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer*. 2003;89(6):1028-30.
 43. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer*. 2004;90(9):1704-6.
 44. Fan H, Shao ZY, Xiao YY, Xie ZH, Chen W, Xie H, et al. Comparison of the Glasgow Prognostic Score (GPS) and the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in evaluating the prognosis of patients with operable and inoperable non-small cell lung cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2016;142(6):1285-97.
 45. Jin J, Hu K, Zhou Y, Li W. Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in lung cancer: A meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(9):e0184412.
 46. Yotsukura M, Ohtsuka T, Kaseda K, Kamiyama I, Hayashi Y, Asamura H. Value of the Glasgow Prognostic Score as a Prognostic Factor in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer.
-

- Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(8):1311-8.
47. Leung EY, Scott HR, McMillan DC. Clinical utility of the pretreatment glasgow prognostic score in patients with advanced inoperable non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2012;7(4):655-62.
48. Minami S, Ogata Y, Ihara S, Yamamoto S, Komuta K. Pretreatment Glasgow prognostic score and prognostic nutritional index predict overall survival of patients with advanced small cell lung cancer. *Lung Cancer (Auckland, NZ).* 2017;8:249-57.
49. Zhou T, Hong S, Hu Z, Hou X, Huang Y, Zhao H, et al. A systemic inflammation-based prognostic scores (mGPS) predicts overall survival of patients with small-cell lung cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 2015;36(1):337-43.
50. Yang JR, Xu JY, Chen GC, Yu N, Yang J, Zeng DX, et al. Post-diagnostic C-reactive protein and albumin predict survival in Chinese patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study. *Scientific reports.* 2019;9(1):8143.
51. Yamauchi Y, Safi S, Muley T, Warth A, Herth FJF, Dienemann H, et al. C-reactive protein-albumin ratio is an independent prognostic predictor of tumor recurrence in stage IIIA-N2 lung adenocarcinoma patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2017;114:62-7.
52. Ni XF, Wu J, Ji M, Shao YJ, Xu B, Jiang JT, et al. Effect of C-reactive protein/albumin ratio on prognosis in advanced non-small-cell lung cancer. *Asia-Pacific journal of clinical oncology.* 2018;14(6):402-9.
53. Koh YW, Lee HW. Prognostic impact of C-reactive protein/albumin ratio on the overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancers receiving palliative chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):e6848.
54. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai zasshi.* 1984;85(9):1001-5.
55. Hu Y, Shen J, Liu R, Feng Z, Zhang C, Ling L, et al. Prognostic value of pretreatment prognostic nutritional index in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Biological Markers.* 2018;33(4):372-8.
56. Nakahara K, Monden Y, Ohno K, Fujii Y, Hashimoto J, Kitagawa Y, et al. Importance of biologic status to the postoperative prognosis of patients with stage III nonsmall cell lung cancer. *J Surg Oncol.* 1987;36(3):155-60.
57. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):425-8.
58. Scilla KA, Bentzen SM, Lam VK, Mohindra P, Nichols EM, Vyfhuis MA, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy. *Oncologist.* 2017;22(6):737-42.
59. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martínez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(11):864-9.
60. Kang MH, Go SI, Song HN, Lee A, Kim SH, Kang JH, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *British journal of cancer.* 2014;111(3):452-60.
61. Winther-Larsen A, Aggerholm-Pedersen N, Sandfeld-Paulsen B. Inflammation scores as prognostic biomarkers in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021;10(1):40.
62. Gu XB, Tian T, Tian XJ, Zhang XJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Scientific reports.* 2015;5:12493.
63. Galvan-Roman JM, Curbelo J, Aspa J. Inflammatory status and prognosis of locally advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease.* 2017;9(9):2782-5.
64. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Wang ZK, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients. *Int J Cancer.* 2016;139(1):164-70.
65. Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, Ahn C, Westover KD, Choy H, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2015;10(2):280-5.
-

66. Liu H, Wu Y, Wang Z, Yao Y, Chen F, Zhang H, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictor of response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5(6):783-9.
 67. Wang Y, Li Y, Chen P, Xu W, Wu Y, Che G. Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index (SII) in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2019;7(18):433.
 68. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2015;236(4):297-304.
 69. Wang C, Jin S, Xu S, Cao S. High Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Represents an Unfavorable Prognostic Factor for Small Cell Lung Cancer Treated with Etoposide and Platinum-Based Chemotherapy. *Lung.* 2020;198(2):405-14.
 70. 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.
 71. Wang L, Si H, Wang J, Feng L, Zhai W, Dong S, et al. Blood cell parameters as prognostic predictors of disease development for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2020;20(2):1101-10.
 72. Go SI, Kim RB, Song HN, Kang MH, Lee US, Choi HJ, et al. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with small cell lung cancer. *Med Oncol.* 2014;31(12):323.
 73. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA oncology.* 2018;4(3):351-7.
 74. Sorich MJ, Rowland A, Karapetis CS, Hopkins AM. Evaluation of the lung immune prognostic index for prediction of survival and response in patients treated with atezolizumab for non-small cell lung cancer: pooled analysis of clinical trials. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2019.
 75. Kazandjian D, Gong Y, Keegan P, Pazdur R, Blumenthal GM. Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index for Patients Treated for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA oncology.* 2019;5(10):1481-5.
 76. Sonehara K, Tateishi K, Komatsu M, Yamamoto H, Hanaoka M. Lung immune prognostic index as a prognostic factor in patients with small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(6):1578-86.
 77. Laird BJ, McMillan DC, Fayers P, Fearon K, Kaasa S, Fallon MT, et al. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist.* 2013;18(9):1050-5.
 78. Guthrie GJ, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC. Does interleukin-6 link explain the link between tumour necrosis, local and systemic inflammatory responses and outcome in patients with colorectal cancer? *Cancer treatment reviews.* 2013;39(1):89-96.
 79. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(9):824-33.
 80. Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA. C-reactive protein and colorectal cancer risk: A systematic review of prospective studies. *International Journal of Cancer.* 2008;123(5):1133-40.
 81. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol.* 2010;31(8):318-24.
 82. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(4):253-68.
 83. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *British journal of cancer.* 2007;97(9):1266-70.
 84. Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC. Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol.* 2019;106(2):309-22.
 85. Rokkam VR, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2022.*
-

86. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World J Surg.* 2012;36(1):192-200.
 87. Yeun JY, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(6 Suppl 4):S118-25.
 88. Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. *J Clin Med.* 2019;8(6).
 89. D'Angio RG. Is there a role for albumin administration in nutrition support? *Ann Pharmacother.* 1994;28(4):478-82.
 90. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(1):22-8.
 91. Pinato DJ, Shiner RJ, Seckl MJ, Stebbing J, Sharma R, Mauri FA. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *British journal of cancer.* 2014;110(8):1930-5.
 92. Watanabe K, Noma D, Masuda H, Masuda M. Preoperative inflammation-based scores predict early recurrence after lung cancer resection. *J Thorac Dis.* 2021;13(5):2812-23.
 93. Shen Y, Li H, Yuan ZQ, Ren MY, Yu SL, Liao YD, et al. Low pretreatment PNI correlates with worse survival in patients with stage III/IV NSCLC who received chemotherapy. *Neoplasma.* 2020;67(2):394-401.
 94. Wang Z, Wang Y, Zhang X, Zhang T. Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;486:303-10.
 95. Minami S, Ihara S, Kim SH, Yamamoto S, Komuta K. Lymphocyte to Monocyte Ratio and Modified Glasgow Prognostic Score Predict Prognosis of Lung Adenocarcinoma Without Driver Mutation. *World journal of oncology.* 2018;9(1):13-20.
 96. Minami S, Ihara S, Komuta K. Pretreatment Lymphocyte to Monocyte Ratio as a Prognostic Marker for Advanced Pulmonary Squamous Cell Carcinoma Treated With Chemotherapy. *Journal of clinical medicine research.* 2018;10(8):657-64.
 97. Jin J, Yang L, Liu D, Li WM. Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:1533033820983085.
 98. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* 2016;375(19):1823-33.
 99. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(21):2018-28.
 100. Minami S, Ihara S, Komuta K. Pretreatment Lung Immune Prognostic Index Is a Prognostic Marker of Chemotherapy and Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. *World journal of oncology.* 2019;10(1):35-45.
 101. Aldea M, Benitez JC, Mezquita L. The Lung Immune Prognostic Index (LIPI) stratifies prognostic groups in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(4):967-70.
 102. Dall'Olio FG, Maggio I, Massucci M, Mollica V, Fragomeno B, Ardizzoni A. ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors-A systematic review and meta-analysis of real world data. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2020;145:95-104.
 103. Fiala O, Pesek M, Finek J, Racek J, Minarik M, Benesova L, et al. Serum albumin is a strong predictor of survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Neoplasma.* 2016;63(3):471-6.
-

Anhang:

männlich	Patientenanzahl	p-Wert
Albumin		
<3,5 g/l	2	
≥3,5 g/l	13	0,333
Alter		
<60	19	
≥60	55	0,943
BMI		
<18,5	4	
≥18,5 - 24,9	27	
≥25 - 29,9	20	
≥30	20	0,882
CAR		
<0,195	10	
≥0,195	5	0,185
CRP		
≤0,5	42	
>0,5	28	0,534
ECOG		
0	29	
1	26	
2	2	
3	4	0,675
Treibermutation		
ja	8	
nein	31	0,977
Eiweiß		
<6,4 g/dl	4	
≥6,4 g/dl	13	0,464
Gewicht		
≤76 kg	38	
>76 kg	33	0,112
Grading		
1	7	

	2	30	
	3	30	0,065
Größe			
	≤169 cm	36	
	>169 cm	35	0,371
Histologie			
	NSCLC	64	
	SCLC	3	
	Karzinoid	6	0,509
LDH			
	<250 U/l	45	
	≥250 U/l	18	0,497
Leukozyten			
	≤9,8 G/l oder ≤10,4 G/l	55	
	>9,8 G/l oder >10,4 G/l	12	0,997
LIPI			
	0	10	
	1	7	
	2	2	0,201
Lymphozyten			
	<1,05 G/l oder <1,22 G/l	7	
	≥1,05 G/l oder ≥1,22 G/l	13	0,367
Geschlecht			
	männlich	37	
	weiblich	37	0,491
MCV			
	<80 fl	5	
	80 - 95,5 fl	61	
	>95,5 fl	5	0,453
mGPS			
	0	7	
	1	6	
	2	2	0,089
MLR			
	<0,5	11	
	≥0,5	9	0,495

Neutrophile		
≤6,23 G/l oder ≤7,37 G/l	15	
>6,23 G/l oder >7,37 G/l	5	0,785
NLR		
<5	13	
≥5	7	0,367
Pack Years		
≤40	18	
>40	14	0,662
PIL		
0	10	
1	28	
2	10	
3	1	0,831
PLR		
<150	8	
≥150	12	0,799
PNI		
<45	10	
≥45	4	0,108
Raucherstatus		
Nie-Raucher	6	
Ex-Raucher	27	
aktive Raucher	18	0,876
SII		
<1600	15	
≥1600	4	0,180
Therapie		
Operation	62	
Strahlenchemotherapie	3	
Strahlentherapie	7	
Chemotherapie	1	0,991
keine Therapie	1	
Thrombozyten		
<146 G/l oder <176 G/l	5	
146 - 328 G/l oder 176 - 391 G/l	57	

>328 G/l oder >391 G/l	9	0,347
------------------------	---	-------

OS der Untergruppe VLD

männlich	Patientenanzahl	p-Wert
Albumin		
<3,5 g/l	2	
≥3,5 g/l	13	0,597
Alter		
<60	19	
≥60	55	0,978
BMI		
<18,5	4	
≥18,5 - 24,9	27	
≥25 - 29,9	20	
≥30	20	0,865
CAR		
<0,195	10	
≥0,195	5	0,922
CRP		
≤0,5	42	
>0,5	28	0,104
ECOG		
0	29	
1	26	
2	2	
3	4	0,226
Treibermutation		
ja	8	
nein	31	0,364
Eiweiß		
<6,4 g/dl	4	
≥6,4 g/dl	13	0,635
Gewicht		
≤76 kg	38	
>76 kg	33	0,291

Grading		
1	7	
2	30	
3	30	0,050
Größe		
≤169 cm	36	
>169 cm	35	0,586
Histologie		
NSCLC	64	
SCLC	3	
Karzinoid	6	0,286
LDH		
<250 U/l	45	
≥250 U/l	18	0,186
Leukozyten		
≤9,8 G/l oder ≤10,4 G/l	55	
>9,8 G/l oder >10,4 G/l	12	0,238
LIPI		
0	10	
1	7	
2	2	0,209
Lymphozyten		
<1,05 G/l oder <1,22 G/l	7	
≥1,05 G/l oder ≥1,22 G/l	13	0,400
Geschlecht		
männlich	37	
weiblich	37	0,569
MCV		
<80 fl	5	
80 - 95,5 fl	61	
>95,5 fl	5	0,188
mGPS		
0	7	
1	6	
2	2	0,803
MLR		

	<0,5	11	
	≥0,5	9	0,550
Neutrophile			
	≤6,23 G/l oder ≤7,37 G/l	15	
	>6,23 G/l oder >7,37 G/l	5	0,532
NLR			
	<5	13	
	≥5	7	0,932
Pack Years			
	≤40	18	
	>40	14	0,813
PIL			
	0	10	
	1	28	
	2	10	
	3	1	0,690
PLR			
	<150	8	
	≥150	12	0,952
PNI			
	<45	10	
	≥45	4	0,992
Raucherstatus			
	Nie-Raucher	6	
	Ex-Raucher	27	
	aktive Raucher	18	0,983
SII			
	<1600	15	
	≥1600	4	0,455
Therapie			
	Operation	62	
	Strahlenchemotherapie	3	
	Strahlentherapie	7	
	Chemotherapie	1	
	keine Therapie	1	0,934
Thrombozyten			

<146 G/l oder <176 G/l	5	
146 - 328 G/l oder 176 -391 G/l	57	
>328 G/l oder >391 G/l	9	0,870

PFS der Untergruppe VLD

männlich	Patientenanzahl=70	p-Wert
Albumin		
<3,5 g/l	10	
≥3,5 g/l	29	0,151
Alter		
<60	11	
≥60	59	0,435
BMI		
<18,5	3	
≥18,5 - 24,9	28	
≥25 - 29,9	28	
≥30	9	0,538
CAR		
<0,195	14	
≥0,195	25	0,428
CRP		
≤0,5	23	
>0,5	46	0,150
Treibermutation		
ja	5	
nein	28	0,982
Eosinophile		
<0,03 G/l	5	
0,03 - 0,44 G/l	32	
>0,44 G/l	3	0,373
Gewicht		
≤76 kg	35	
>76 kg	33	0,989
Grading		
2	22	

	3	39	0,998
Größe			
	≤173 cm	40	
	>173 cm	28	0,600
Histologie			
	NSCLC	60	
	SCLC	9	
	Karzinoid	1	0,462
LDH			
	<250 U/l	48	
	≥250 U/l	16	0,713
Leukozyten			
	≤9,8 G/l oder ≤10,4 G/l	50	
	>9,8 G/l oder >10,4 G/l	19	0,340
LIPI			
	0	20	
	1	13	
	2	7	0,735
Lymphozyten			
	<1,05 G/l oder <1,22 G/l	9	
	≥1,05 G/l oder ≥1,22 G/l	31	0,768
Geschlecht			
	männlich	47	
	weiblich	23	0,162
MCV			
	<80 fl	7	
	≥80 fl	62	0,373
mGPS			
	0	10	
	1	18	
	2	10	0,352
MLR			
	<0,5	23	
	≥0,5	17	0,336
Monozyten			

$\leq 0,87$ G/l	26	
$> 0,87$ G/l	14	0,754
Neutrophile		
$\leq 6,23$ G/l oder $\leq 7,37$ G/l	20	
$> 6,23$ G/l oder $> 7,37$ G/l	20	0,633
NLR		
< 5	22	
≥ 5	18	0,183
Pack Years		
$\leq 40,5$	22	
$> 40,5$	22	0,485
PLR		
< 150	10	
≥ 150	30	0,342
PNI		
< 45	28	
≥ 45	9	0,847
Raucherstatus		
Nie-Raucher	4	
Ex-Raucher	36	
aktive Raucher	19	0,994
SII		
< 1600	25	
≥ 1600	15	0,542
Thrombozyten		
≤ 328 G/l oder ≤ 391 G/l	52	
> 328 G/l oder > 391 G/l	17	0,202

Nicht signifikante Variablen des OS der Untergruppe LD

männlich	Patientenanzahl	p-Wert
Alter		
< 60	11	
≥ 60	59	0,939
BMI		

<18,5	3	
≥18,5 - 24,9	28	
≥25 - 29,9	28	
≥30	9	0,755
CAR		
<0,195	14	
≥0,195	25	0,096
CRP		
≤0,5	23	
>0,5	46	0,061
Treibermutation		
ja	5	
nein	28	0,897
Eosinophile		
<0,03 G/l	5	
0,03 - 0,44 G/l	32	
>0,44 G/l	3	0,051
Gewicht		
≤76 kg	35	
>76 kg	33	0,984
Grading		
2	22	
3	39	0,546
Größe		
≤173 cm	40	
>173 cm	28	0,367
Histologie		
NSCLC	60	
SCLC	9	
Karzinoid	1	0,353
Leukozyten		
≤9,8 G/l oder ≤10,4 G/l	50	
>9,8 G/l oder >10,4 G/l	19	0,130
LIPI		
0	20	
1	13	

	2	7	0,093
Geschlecht			
	männlich	47	
	weiblich	23	0,493
MCV			
	<80 fl	7	
	≥80 fl	62	0,629
mGPS			
	0	10	
	1	18	
	2	10	0,141
MLR			
	<0,5	23	
	≥0,5	17	0,263
Monozyten			
	≤0,87 G/l	26	
	>0,87 G/l	14	0,818
Neutrophile			
	≤6,23 G/l oder ≤7,37 G/l	20	
	>6,23 G/l oder >7,37 G/l	20	0,325
NLR			
	<5	22	
	≥5	18	0,035
Pack Years			
	≤40,5	22	
	>40,5	22	0,245
PLR			
	<150	10	
	≥150	30	0,746
PNI			
	<45	28	
	≥45	9	0,457
Raucherstatus			
	Nie-Raucher	4	
	Ex-Raucher	36	

aktive Raucher	19	0,195
SII		
<1600	25	
≥1600	15	0,393

Nicht signifikante Variablen für PFS in der Untergruppe LD

Danksagung

Als erstes danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor Doktor Huber. Weiterhin danke ich meinem großartigen, immer ansprechbaren Betreuer Herrn Doktor Kauffmann für dessen unermüdliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft. Schließlich danke ich auch insbesondere meiner Frau Elisabeth und meinem Vater Andre für deren große Geduld und Hilfe auch in schwierigen Zeiten.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Habisch, Philipp

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Identifikation inflammatorischer und nutritiver Marker als Prädiktoren für Prognose und Therapieansprechen bei Patienten mit 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, 23.01.2024
Ort, Datum

Philipp Habisch
Unterschrift Doktorand

Publikationsliste

Poster: Inflammatory Scores predict survival in Advanced Lung Cancer patients, Posterbegehung Lungenkarzinom, DKK 2020, 20.02.2020. Vorsitzender: Wilfried Eberhardt