

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



**Die prognostische Bedeutung der Lungenfunktionsuntersuchung bei
Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom**

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

vorgelegt von
Lilli Maria Lempert

aus
Darmstadt

Jahr
2025

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

Erstes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Diego Kauffmann-Guerrero

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Dominik Modest

Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Thomas Düll

weitere Gutachten:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2025

Inhalt

1. Einleitung	9
1.1. Epidemiologie des Lungenkarzinoms	9
1.1.1. Risikofaktoren:.....	10
1.1.2. Klinik:	11
1.1.3. Histopathologie (20, 21):.....	12
1.2. Das kleinzellige Lungenkarzinom.....	13
1.2.1. Epidemiologie:.....	13
1.2.2. Genetik:	14
1.2.3. Makroskopie:.....	14
1.2.4. Histologie:.....	15
1.2.5. Staging:	16
1.2.6. Diagnostik (21, 39) :.....	19
1.2.7. Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms	23
1.2.8. Stadium I-III (Very Limited / Limited Disease)	24
1.2.9. Stadium IV (Extensive Disease).....	25
1.2.10. Zweitlinientherapie	26
1.3. Lungenfunktionsdiagnostik	28
1.3.1. Spirometrie.....	28
1.3.2. Bodyplethysmographie	29
1.3.3. Diffusionsmessung	30
1.3.4. Blutgasanalyse	30
1.3.5. Interpretation lungenfunktioneller Parameter	30
1.3.6. Obstruktive Atemwegserkrankungen	30
1.4. Restriktive Ventilationsstörung	32
1.5. Etablierte prognostische Faktoren	33
1.6. Prädikatives Potential von Lungenfunktionsparametern.....	34
1.7. Abschätzen der funktionalen Operabilität	34
2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	36
3. Material und Methoden	37
3.1. Patienten Kohorte	37
3.1.1. Erfasste Patientendaten	37
3.2. Statistische Verfahren	39
4. Ergebnisteil	41

4.1.	Repräsentative SCLC-Patientenkohorte	41
4.2.	Geschlecht:	43
4.3.	Alter:	44
4.4.	Raucherstatus:	46
4.5.	Metastasen:	48
4.6.	ECOG:	49
4.7.	Tumorstadium:	52
4.8.	Analyse der bronchialen Obstruktion	54
4.9.	Analyse der Lungenüberblähung	59
4.10.	Kürzeres Gesamtüberleben bei reduzierter Diffusionskapazität	62
4.11.	Emphysematische Lungenfunktion	63
4.12.	Prognostische Bedeutung des Lungenemphysems	66
5.	Diskussion	68
5.1.	Prädikatives Potenzial der bronchialen Obstruktion	68
5.2.	Prädikatives Potenzial der Diffusionsmessung	70
6.	Zusammenfassung	74
7.	Literaturverzeichnis	76

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Histologisches Präparat des SCLC, Quelle: Pathologie LMU	15
Abbildung 2 : Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Geschlecht	43
Abbildung 3: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Geschlecht	44
Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose	45
Abbildung 5: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Alter	45
Abbildung 6: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Alter	46
Abbildung 7: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Raucherstatus	47
Abbildung 8: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Raucherstatus.....	47
Abbildung 9: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Vorhandensein von Fernmetastasen	48
Abbildung 10: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Vorhandensein von Fernmetastasen	49
Abbildung 11: ECOG-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	50
Abbildung 12: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom ECOG-Status.....	51
Abbildung 13: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom ECOG- Status.....	51
Abbildung 14: UICC-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	52
Abbildung 15: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom UICC - Status	53
Abbildung 16: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom UICC - Status.....	53
Abbildung 17: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig von der bronchialen Obstruktion	55
Abbildung 18: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig von der bronchialen Obstruktion	55
Abbildung 19: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom forcierten expiratorischen Volumen.....	56
Abbildung 20: : Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom forcierten expiratorischen Volumen FEV1 – PFS	56
Abbildung 21: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom expiratorischen Spitzenfluss	57
Abbildung 22: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom expiratorischen Spitzenfluss	57
Abbildung 23: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Atemwegswiderstand.....	58

Abbildung 24: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Atemwegswiderstand.....	58
Abbildung 25: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Residualvolumen	59
Abbildung 26: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Residualvolumen	60
Abbildung 27: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom RV / TLC Quotienten	61
Abbildung 28: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom RV / TLC - Quotienten.....	61
Abbildung 29: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig von der Diffusionskapazität	62
Abbildung 30: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig von der Diffusionskapazität	63
Abbildung 31: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig von der Emphysemgruppen	66
Abbildung 32: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig von der Emphysemgruppen	67

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Typisierung des Lungenkarzinoms.....	12
Tabelle 2: TNM-Klassifikation SCLC (21).....	18
Tabelle 3: Häufigkeiten der Erstsymptome beim SCLC.....	19
Tabelle 4: ECOG Stadien.....	21
Tabelle 5: Schweregrad der Obstruktion bei COPD nach GOLD.....	31
Tabelle 6: Schweregrad restriktiver Ventilationsstörungen.....	33
Tabelle 7: Erfasste Patientendaten.....	39
Tabelle 8: Ausgangswerte für die Lungenfunktion.....	41
Tabelle 9: Ausgangscharakteristika der Patientenkohorte.....	42
Tabelle 10: Merkmale und Vergleich der Patienten, klassifiziert hinsichtlich ihres emphysematischen Phänotyps.....	65

Abkürzungsverzeichnis

Abs	Absolut
BGA	Blutgasanalyse
cKit	Tyrosinkinase KIT
CO	Kohlenmonoxid
CT	Computertomographie
ECOG	Performance Status nach Karnofsky
FDG	Fluordeoxyglucose
Fev1	Forcierte Kapazität in der ersten Sekunde (Einsekundenkapazität)
FeV1/VCmax	Tiffeneau-Index
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASCL	International Association for the Study of Lung Cancer Internationale Vereinigung gegen Krebs
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
OS	Gesamtüberleben
P	Wahrscheinlichkeit
PARP1	Poly (ADP-Ribose)-Polymerase
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	progressionsfreies Überleben
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RV	Residualvolumen
SCLC	Small Cell Lung Cancer, kleinzelliges Lungenkarzinom
Srtot	Atemwegswiderstand
TLC	Totale Lungenkapazität
TNM	T=Tumor, N=Nodes=Lymphknoten, M=Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer,
VALG	Veterans Administration Lung Group
VCmax	Maximale Ventilation
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom ist eine bösartige Tumorerkrankung der Lunge und zählt zu den häufigen Krebserkrankungen in Deutschland (1). Bei Männern steht das Lungenkarzinom nach dem Prostatakrebs an zweiter Stelle aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland und bei den Frauen nach Brust- und Darmkrebs an dritter Stelle. Lungenkrebs ist bei Männern mit 24,4% die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung, bei Frauen mit 15,3% die zweithäufigste. Im Jahr 2014 erkrankten 34.560 Männer und 19.280 Frauen an Lungenkrebs. Die durch diese Erkrankung verursachten Todesfälle betragen bei den Männern 29.560 und bei Frauen 15.524 (2). Die Prognose für erkrankte Personen mit Lungenkrebs ist schlecht, dies zeigt sich an der niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate. Bei Männern betrug sie 2014 15% und bei Frauen 20% (2, 3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 70 Jahren bzw. für Frauen bei 69 Jahren (2, 3).

Aufgrund des ansteigenden Konsums von Zigaretten unter Jugendlichen konnte man eine kontinuierliche Verringerung des Erkrankungsalters erkennen (4). Seit einigen Jahren zeigt sich ein umgekehrter Trend der Inzidenz und Mortalitätsraten bei Männern und Frauen. Die Mortalitätsraten wurden bei Männern rückläufig, wohingegen die Lungenkrebshäufigkeit bei Frauen um 30% anstieg (5), was auf das geänderte Rauchverhalten in beiden Geschlechtern zurückgeführt werden kann.

Aus Gesundheitsberichterstattungen geht hervor, dass die Krankheitskosten für Tumorerkrankungen im Jahr 2002 in Deutschland insgesamt 14,7 Mrd. Euro betragen. Davon fielen 1,1 Mrd. Euro auf Lungenkrebs (6). Es wird deutlich, dass Lungenkrebs eine nicht unwesentliche ökonomische Bedeutung aufweist.

Das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken, steht in einem umgekehrten Zusammenhang mit dem Bildungsstand sowie dem Einkommen. Beispielsweise zeigt eine Studie aus Kanada, dass Lungenkrebs häufiger bei Personen vorkommt, die ein geringes Einkommen aufweisen, weniger gebildet sind, Alkohol trinken, sich ungesund ernähren und einen erhöhten BMI haben sowie sich wenig bewegen (7, 8).

1.1.1. Risikofaktoren:

Das Rauchen ist mit 90% der bedeutendste Risikofaktor, der zur Entstehung von Lungenkrebs führt (2).

Dass es einen Zusammenhang zwischen Krebs und Rauchen gibt, wurde bis in die 1950er Jahre kaum beachtet. Eine erste Fall-Kontroll-Studie wurde im Jahr 1939 durchgeführt. In den 1950er Jahren folgten dann weitere Studien in England und den USA. Erst danach wurde die Annahme, dass Rauchen als Risikofaktor für Lungenkrebs gilt, bestätigt (9, 10).

Zwischen 1988 und 1994 wurde eine multizentrische Studie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Lungenkrebsrisiko zu analysieren. In diese Studie waren sechs europäische Länder involviert. Es wurde u.a. deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit an Lungenkrebs zu erkranken für Raucher um das 24 fache erhöht ist (11).

Das Lungenkrebsrisiko wird wesentlich beeinflusst durch das Alter zu Beginn des Tabakkonsums, durch den Zigaretten Typ, den Tabak Typ (hell, dunkel), die Inhalationsart, die Pack Years und die Benutzung von Filtern. Auch die Zeitspanne nach Rauchstopp beeinflusst das Risiko (11).

Nicht nur das aktive Inhalieren von Tabakrauch, sondern auch die passive Aufnahme aus der Umgebungsluft (Environmental Tobacco Smoke) muss als Risikofaktor hinzugezogen werden (12).

Der Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Lungenkrebs wurde schon früh vermutet und in einer Studie in Japan zwischen 1966 und 1979 analysiert. In dieser Studie wurden Frauen, deren Ehemänner rauchten, untersucht (13). In den 1990er Jahren gab es beispielsweise eine weitere Studie, die die unfreiwillige Exposition gegenüber Tabakrauch untersuchte. Dabei wurde nicht nur die Exposition im häuslichen Umfeld, sondern auch in der Kindheit, am Arbeitsplatz und in der Öffentlichkeit untersucht. Somit ist davon auszugehen, dass eine dauerhafte Rauchbelastung aus der Umwelt, z.B. am Arbeitsplatz oder zu Hause, zu einem erhöhten Lungenkrebsrisiko führt (14).

Einen weiteren, aber geringeren Risikofaktor stellt die Exposition gegenüber Schadstoffen am Arbeitsplatz dar, beispielsweise ionisierte Strahlung, Diesel, Asbest, künstliche Mineralfasern, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Aromate,

Arsen, Nickel, Beryllium und Cadmium. Auch wirkt sich die Ernährung auf das Risiko aus (15). Des Weiteren hat die Belastung durch Radon einen Effekt auf das Lungenkrebsrisiko. Radon ist ein radioaktives Edelgas, welches als Zerfallsprodukt von Uran und Thorium natürlich vor allem in Gesteinen vorkommt. Tritt Radon aus den Gesteinen und Bodenschichten in die Umgebung aus, kann es besonders in geschlossenen Räumen, wie z. B. im Keller und Wohnungen, zu einer signifikant hohen Radonbelastung kommen (15, 16).

1.1.2. Klinik:

Ungefähr 90% der Patienten mit Lungenkrebs sind bei der Vorstellung beim Arzt symptomatisch. Patienten, die initial keine Symptome zeigen, haben eine bessere 5-Jahres Überlebensrate (17). Die häufigsten durch den Tumor verursachten Symptome sind Husten, Dyspnoe, Schmerzen im Thorax, blutiges Sputum, Hämoptysen, Dysphagie, Heiserkeit (Recurrensparese) und Stridor.

Durch intrathorakale Ausbreitung des Tumors (Metastasierung) kann es zu weiteren Symptomen kommen. Diese äußern sich durch Armschwäche (Infiltration des Plexus Brachialis), durch das Horner - Syndrom (Infiltration des Ganglion Stellatum) und durch obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom). Eine extrathorakale Metastasierung wird durch Knochen- oder Kopfschmerzen, Schwindel, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, Lymphknotenschwellung und Ikterus auffällig.

Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Schwäche und Gewichtsverlust können ebenfalls auftreten (18).

Das kleinzellige Lungenkarzinom zeigt gelegentlich paraneoplastische Syndrome. Dazu zählen das Schwarz-Bartter-Syndrom mit Hyponatriämie, das Cushing Syndrom, das Lambert-Eaton Syndrom, Gynäkomastie, Gerinnungsstörungen, Encephalomyelitis, Retinopathie, Acanthosis Palmaris und das Nephrotische Syndrom (17-19).

1.1.3. Histopathologie (20, 21):

Die histologische Einteilung von Lungenkarzinomen erfolgt nach den Kriterien der WHO (World Health Organisation), die den Tumor in verschiedene Typen unterteilt. Die neueste Unterteilung basiert auf der 5. Auflage der Bestimmungen der WHO und der IARC (International Agency for Research on Cancer) aus dem Jahr 2022 (22). Die Histologie ist von besonderer Bedeutung, da sie die Grundlage der individualisierten Therapie bildet.

Die Typisierung des Lungenkarzinom beinhaltet folgende Arten:

Epitheliale Tumore	<ul style="list-style-type: none"> - Adenokarzinom - Plattenepithelkarzinom - Neuroendokrine Tumore <ul style="list-style-type: none"> ➔ Kleinzelliges Karzinom ➔ Großzelliges neuroendokrines Karzinom ➔ Karzinoide ➔ Präinvasive Läsion - Großzelliges Karzinom - Adenosquamöses Karzinom - Pleomorphes Karzinom - Riesenzelliges Karzinom - Karzinosarkom - Pulmonales Blastom - Tumoren vom Speichedrüsentyp - Papillome - Adenome
Mesenchymale Tumore	
Lymphohistiozytäre Tumore	
Tumore mit ektopem Ursprung	
Metastatische Tumore ²	

Tabelle 1: Typisierung des Lungenkarzinoms

1.2. Das kleinzellige Lungenkarzinom

1.2.1. Epidemiologie:

Pro Jahr erkranken ca. 7.500 Patienten erstmalig an einem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC - Small cell lung cancer). 60% davon sind mittlerweile Frauen (23-25). Das kleinzellige Lungenkarzinom macht 15% bis 17% aller Lungenkarzinome aus (19, 26). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt zwischen 66 und 68 Jahren (25). Das Rauchen zählt zu dem Hauptrisikofaktor des kleinzelligen Lungenkarzinoms, nahezu alle betroffenen Patienten waren oder sind starke Raucher. Kein anderer Lungenkrebs ist so stark mit dem Rauchen assoziiert wie das kleinzellige Lungenkarzinom (19, 23, 27).

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist einer der aggressivsten bösartigen Tumore der Lunge mit schlechter Prognose (28). Ohne Behandlung führt es in unter 3 Monaten zum Tod (21). Mit einer Chemotherapie erhöht sich das mediane Überleben auf 7 bis 10 Monate. Nach einem Jahr leben nur noch 20%-40% der Patienten (19, 29).

Das kleinzellige Lungenkarzinom metastasiert früh und zeigt eine schnelle Progression. Nur 5% der Patienten werden in einem frühen Stadium diagnostiziert. In 80% der Fälle ist der Krebs bereits metastasiert und die Patienten zeigen durch Metastasen bedingte Symptome (bevorzugt in Lunge, Leber, Gehirn, Nebenniere und Knochen) (19, 30).

Das kleinzellige Lungenkarzinom zählt mit dem großzelligen neuroendokrinen Lungenkarzinom und den Karzinoiden zur Gruppe der neuroendokrinen Tumore. Neuroendokrine Tumore machen 20-25% aller Lungentumore aus (19, 27).

Es exprimiert epitheliale Marker, welche gut mit Pankreatin angefärbt und nachgewiesen werden können (28). Des Weiteren können die neuroendokrinen Marker CD56 und Synaptophysin nachgewiesen werden und in den meisten Fällen exprimieren sie den thyroidalen Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1) (19).

Kleinzellige Lungenkarzinome sezernieren das regulatorische Peptid Bombesin (BN), sowie das Gastrin - Releasing - Peptide (GRP) (31). Diese können als autokrine oder parakrine Wachstumsfaktoren wirken (19).

1.2.2. Genetik:

Bis heute konnten nur wenige beim kleinzelligen Lungenkarzinom veränderte Gene gefunden werden (19). In 75 - 90% der Fälle ist ein Funktionsverlust im Tumorsuppressorgen für p53 (Tp53) nachweisbar. In nahezu 100% der Fälle führt eine genetische Veränderung zum Funktionsverlust des Tumorsuppressorgens RB1 (Retinoblastoma Transcriptional Corepressor 1) (19, 23).

Durch die frühe Deaktivierung dieser Tumorsuppressorgene lässt sich das schnelle Wachstum sowie die Aggressivität des kleinzelligen Lungenkarzinoms erklären. Wichtige Schritte im Zellzyklus können nicht mehr reguliert werden (Erkennen von DNA - Schäden, Apoptose) (19).

20-30% der kleinzelligen Lungenkarzinome weisen eine Alteration im MYC Protoonkogen auf (23). Mitglieder der MYC Familie sind an der Progression des Zellzyklus beteiligt und steuern Entwicklungsvorgänge. MYC Veränderungen führen zu erschwerter Proteinsynthese, einem verkürzten Zellzyklus und erleichtern die Metastasenbildung (19). In wenigen Fällen zeigt sich beim kleinzelligen Lungenkarzinom eine Überexpression von cKit und PARP1 oder der Verlust von PTEN (32).

1.2.3. Makroskopie:

Makroskopisch zeigt sich das kleinzellige Lungenkarzinom als eine große Tumormasse, die das Mediastinum obstruieren kann. In der Regel befindet es sich in den zentralen Abschnitten der Lunge. Häufig schließt es Lymphknotenmetastasen mit ein. Des Weiteren können große Nekroseareale vorliegen. In seltenen Fällen (< 5%) findet man das kleinzellige Lungenkarzinom als einen einzeln vorliegenden Lungenrundherd vor. In 10% der Fälle ist die Vena Cava bei Diagnosestellung obstruiert (33).

1.2.4. Histologie:

Nach den Kriterien der WHO ist das kleinzellige Lungenkarzinom definiert durch kleine Zellen mit wenig Zytoplasma, feinkörnigem Chromatin im Zellkern und fehlenden bzw. undeutlich sichtbaren Nukleolen. Zu den Definitionskriterien zählen darüber hinaus eine hohe mitotische Teilungsrate (11 oder mehr pro 2mm^2) sowie große Nekrosezonen (34).

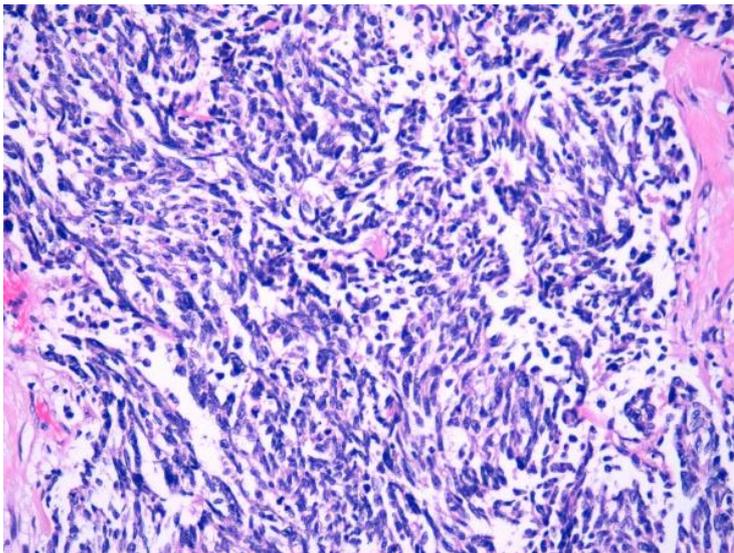


Abbildung 1: Histologisches Präparat des SCLC, Quelle: Pathologie LMU

Innerhalb der Gruppe der neuroendokrinen Tumore bestehen zum einen Gemeinsamkeiten hinsichtlich pathologischer und molekularer Merkmale, zum anderen bestehen biologische Unterschiede. Auch die jeweiligen Prognosen weichen stark voneinander ab.

Neuroendokrine Tumore können anhand der mitotischen Teilungsrate sowie den Nekrosezonen voneinander unterschieden werden (19):

Typische Karzinoide weisen weniger als zwei Mitosen pro 2mm^2 auf, atypische Karzinoide 2-10 Mitosen. Die großzelligen neuroendokrinen Tumore weisen wie das kleinzellige Lungenkarzinom eine sehr hohe Teilungsrate auf (34).

Um die Zellgröße des kleinzelligen Lungenkarzinoms zu objektivieren, vergleicht man die Zellen mit ruhenden Lymphozyten. Zellen des kleinzelligen Lungenkarzinoms sind in der Regel kleiner als der Durchmesser von drei ruhenden Lymphozyten.

Die Tumorzellen sind normalerweise rund bis spindelförmig und liegen dicht aneinander.

Wenn das kleinzellige Lungenkarzinom mit einer nicht kleinzelligen Komponente auftritt, spricht man von einer kombinierten Form. Die nicht kleinzellige Komponente kann dabei ein Adenokarzinom, ein Plattenepithelkarzinom, ein riesenzelliges Karzinom oder ein großzelliges Lungenkarzinom sein. Um diese Diagnose zu stellen, müssen mindestens 10% des Tumors aus einer kleinzelligen Komponente bestehen (33).

1.2.5. Staging:

Für die Therapieplanung sowie für eine prognostische Abschätzung ist die Stadieneinteilung eines Lungenkarzinoms unabdingbar. Bei den Patienten ist die Tumorgöße, die Tumorausbreitung, der Befall von Lymphknoten und das Vorhandensein von Metastasen entscheidend für die Therapie. Das Lungenkarzinom wird heute nach der TNM - Klassifikation eingeteilt (35).

Diese wurde erstmals 1946 von Denoix eingeführt und klassifiziert bösartige solide Tumore nach der Tumorausdehnung (T), dem Lymphknotenbefall (N) und den Fernmetastasen (M) (36).

Die aktuelle Version wurde von der „International Association for the Study of Lung Cancer“ (IASLC) und der UICC ausgearbeitet und beruht auf einer Analyse von 100.000 Patienten (21, 35).

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	T1a	
	T1b	größter Durchmesser \leq 1 cm
	T1c	größter Durchmesser > 1 oder ≤ 2 cm größter Durchmesser > 2 oder ≤ 3 cm
	T2	größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5 cm <u>oder</u> Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	größter Durchmesser > 3 ≤ 4 cm
	T2b	größter Durchmesser > 4 ≤ 5 cm
	T3	größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, <u>oder</u> parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	größter Durchmesser > 7 cm oder <u>mit</u> direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
	N0	keine Lymphknotenmetastasen

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
N (Lymphknoten)	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss
	M1b	isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation SCLC (21)

Neben der TNM-Klassifikation ist für das kleinzellige Lungenkarzinom die Einteilung in Limited Disease und extensive Disease klinisch relevant. Diese Einteilung wurde von der Veterans Administration Lung Group entwickelt (VALG)(37).

Limited Disease beinhaltet die Stadien I-IIIb nach TNM, wobei der Tumor auf einen Hemithorax begrenzt ist und die regionären Lymphknoten betroffen sind. Extensive

Disease umfasst Stadium IV nach TNM, wobei der ursprünglich betroffene Hemithorax vom Tumor überschritten wird und es zur Metastasierung außerhalb dieses Bereichs kommt. Stadium IA nach TNM wird auch als Very limited Disease bezeichnet. Für den Therapieansatz ist diese Unterscheidung hilfreich, da sich die VALG - Klassifikation an der Durchführbarkeit einer Bestrahlung orientiert. Im Limited - Disease Stadium passt der Tumor noch in ein Bestrahlungsfeld (35, 38).

1.2.6. Diagnostik (21, 39) :

90% der Patienten, die an einem Lungenkarzinom erkrankt sind, weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Symptome auf. Diese sind zu einem Drittel durch den Primärtumor verursacht.

Einen Überblick über die Häufigkeit von Erstsymptomen gibt die folgende Tabelle:

Symptom	Häufigkeit
Husten	8-75%
Gewichtsverlust	0-68%
Luftnot	3-60%
Brustschmerzen	20-49%
Hämoptyse	6-35%
Knochenschmerzen	6-25%
Trommelschlägelfinger	0-20%
Fieber	0-20%
Schwächegefühl	0-10%

Tabelle 3: Häufigkeiten der Erstsymptome beim SCLC

Die Basisdiagnostik beim Lungenkarzinom umfasst die Anamnese inklusive klinischer Untersuchung, eine Laboruntersuchung, eine Röntgenthorax Untersuchung (p.a und seitlich), eine Spiral - CT Untersuchung (Oberbauch bis Nebennieren), die Bronchoskopie und die Sonografie des Abdomens.

Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom sollte zunächst eine ausgiebige Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung erfolgen.

Anamnestisch sollte auf die klinischen Beschwerden, die Vorgeschichte und die Begleiterkrankungen eingegangen werden. Zudem muss nach dem Raucherstatus

(Pack-Years), nach einer eventuell beruflichen Schadstoffexposition sowie nach Krebserkrankungen in der Familie gefragt werden.

Bei der klinischen Untersuchung sollten in erster Linie die Thoraxorgane und die verschiedenen Lymphknoten Stationen beurteilt werden. Auf Zeichen eines Horner Syndroms sowie einer oberen Einflusstauung sollte geachtet werden.

Paraneoplastische Syndrome wie neuromuskuläre Erkrankungen, Knochen- und Hautveränderungen, endokrinologische Erkrankungen und angiologische Symptome sollten berücksichtigt werden.

Um den Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit des Patienten zu erfassen, dienen der Karnofsky Index und der ECOG/WHO Performance Status:

ECOG-/EHO- Performance- Status (PS)	Grad	Karnofsky	Index (%)
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Hinweise auf Tumorleiden	100
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	90 80
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes	2	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig	70 60

Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig		Gelegentlich Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig	3	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50
		Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30
		Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20
		Moribund	10

Tabelle 4: ECOG Stadien

Die Basislaboruntersuchung umfasst ein Blutbild mit Differenzialblutbild, die Bestimmung der Elektrolyte, der Leber- und Nierenwerte sowie die Gerinnungsparameter.

Als erste radiologische Diagnostik und zur Abklärung eines Lungenkarzinoms dient die Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen. Ein Karzinom kann sich als Rundherd,

Raumforderung, Atelektase, verbreitertem Mediastinum oder als Pleuraerguss darstellen.

Die Transthorakale Sonografie ist geeignet zur Beurteilung von Ergüssen, sowie Strukturen, die nah an der Thoraxwand liegen. Thoraxwand, Interkostalmuskeln und Interkostalgefäße, ossäre Strukturen und die Lymphknotenstationen können so dargestellt werden.

Zur weiteren Abklärung pulmonaler und mediastinaler Raumforderungen stellt die Thorax Computertomographie das wichtigste radiologische Untersuchungsverfahren dar. Sie liefert genaue Informationen über die Form, Lokalisation und Größe des Tumors. Zudem gibt sie Aufschluss über die Lagebeziehung des Tumors zu den umgebenden Strukturen wie Bronchien, Blutgefäße, Pleura, Lungenspitze und Zwerchfell. Auch das Skelett, Organe nahe dem Zwerchfell und Lymphknoten können so dargestellt werden. Morphologische Hinweise für eine maligne Raumforderung sind Spikulae, Gefäßzeichen, Nekrosen, Pleuraverdickung, pleurale Retraktion, Bronchuszeichen und Inhomogenität. Diese lassen sich im CT-Bild erkennen.

Eine CT-Untersuchung sollte immer vor der invasiven Diagnostik (Mediastinoskopie, Bronchoskopie) erfolgen.

Mittels Magnetresonanztomografie (MRT) kann die Lagebeziehung der Raumforderung zum Mediastinum und zur Thoraxwand besser dargestellt werden als mit der CT. Es wird empfohlen, cerebrale Metastasen mittels MRT zu diagnostizieren.

Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglucose (FDG) lassen sich Gewebe mit vermehrtem Glucose-metabolismus (Tumore, Lymphome) identifizieren.

Für die diagnostische Genauigkeit haben sich integrierte PET/CT-Geräte als Goldstandard für das Staging, insbesondere zur Detektion befallener Lymphknoten etabliert. Die Diagnose eines Lungenkarzinoms wird nur durch positive histologische und zytologische Befunde gesichert. Mittel der ersten Wahl zur Gewinnung von Proben ist die Bronchoskopie, ggf. kombiniert mit endobronchialen Ultraschall. Unter Lokalanästhesie und Sedierung wird hierzu ein Bronchoskop (flexibel oder starr) eingesetzt.

Die diagnostische Sicherheit ist besonders bei zentral gelegenen Tumoren hoch.

Wurde mittels CT ein vergrößerter Lymphknoten erfasst, sollte während der Bronchoskopie eine transbronchiale Nadelaspiration durchgeführt werden.

Die vorangegangene bildgebende Diagnostik sollte nicht älter als drei Wochen sein.

Bei Tumoren, die durch das Bronchoskop sichtbar sind, werden mittels Zangenbiopsie 3-5 Biopsien entnommen. Anschließend kann eine Bronchiallavage erfolgen. Bei endoskopisch nicht sichtbaren Tumoren müssen mindestens 5-10 Biopsien entnommen werden.

Die am wenigsten invasive Methode zur Diagnostik des Lungenkarzinoms stellt die zytologische Untersuchung des Sputums dar. Sie kann die Diagnose eines bösartigen Tumors sichern. Für die diagnostische Genauigkeit ist die Anzahl der Proben, deren Aufbereitung sowie die Lage und Größe des Tumors von Bedeutung.

Zeigt sich in der bildgebenden Diagnostik eine nahe Lage des Tumors zur Pleura, wird eine transthorakale Nadelaspiration (CT – oder Ultraschallgesteuert) empfohlen.

Mittels Thorakoskopie ist es möglich, den Pleuraraum zu inspizieren und Proben aus dem Gewebe zu entnehmen. Bei vorhandenem Pleuraerguss, aber einer unauffälligen Zytologie, stellt die Thorakoskopie den nächsten Schritt zur Diagnosesicherung dar.

Zeigt die CT-Untersuchung eine Raumforderung und vergrößerte mediastinale Lymphknoten, bietet die Mediastinoskopie die Möglichkeit, die Diagnose mittels Probenentnahme histologisch zu sichern.

Die Pleurapunktion oder Pleurabiopsie dient bei vorhandenem Pleuraerguss der Abklärung des Ergusses und kann zur Diagnosesicherung beitragen.

1.2.7. Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen bei 60-70% der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom bereits Metastasen vor (extensive disease). Nur 5% der Patienten befinden sich im 'Very Limited Disease Stadium' und 20-35% der Patienten werden im Stadium 'Limited Disease' diagnostiziert (21). Eine kurative Therapie ist demnach nur bei sehr wenigen Patienten möglich (19). Das kleinzellige Lungenkarzinom reagiert

sehr sensitiv auf zytotoxische Substanzen, weshalb eine Kombinationschemotherapie die Grundlage der Therapie bildet (40).

1.2.8. Stadium I-III (Very Limited / Limited Disease)

In einem sehr frühen Stadium, wenn der Tumor noch sehr klein ist, peripher liegt und die Lymphknoten nicht befallen sind, ist eine primäre Resektion möglich. Im Anschluss an die Operation erfolgt eine Chemotherapie (adjuvant), die aus vier bis sechs Zyklen besteht und mögliche Metastasen vernichten soll (41). Allerdings befinden sich nur 5% der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose in einem operablen Stadium (42).

Den Leitlinien zufolge ist die Chirurgie ein Bestandteil des Therapieschemas und wird in den Stadien I und II empfohlen. Durch eine primäre Operation mit adjuvanter Chemotherapie beträgt die 5 – Jahres - Überlebensrate der Patienten in Stadium I 28-60% und in Stadium II 9-31% (43).

In den meisten Fällen ist der Tumor selbst im limited Disease Stadium nicht mehr operabel.

In diesem Fall ist die Therapie der ersten Wahl eine primäre Cisplatin- bzw. Carboplatin haltige Kombinationschemotherapie bestehend aus 4-6 Zyklen, die in einem Intervall von 3 Wochen verabreicht werden. Der aktuelle Goldstandard ist eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid in einer hohen Dosis, die aber noch vom Patienten vertragen wird. Auch andere Kombinationen von Chemotherapeutika können verwendet werden. Beispielsweise ist die Kombination aus Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin (ACO-I) oder die Kombination aus Adriamycin, Cyclophosphamid und Etoposid möglich. Schon im Jahr 1979 konnte mittels einer Studie gezeigt werden, dass durch eine Kombination mehrerer Chemotherapeutiker ein besseres Ansprechen erzielt werden kann, als mit einer Monotherapie (44).

Bei Patienten im Limited Disease Stadium ist das Ziel der Chemotherapie immer die Vollremission mit Chance auf eine Langzeitremission bzw. eine Heilung (41, 45).

Um einen besseren Therapieerfolg zu erzielen, hat sich die Kombination aus einer Chemotherapie mit simultaner Primärtumorbestrahlung bewährt (21). Studien zufolge sollte die Strahlentherapie möglichst frühzeitig beginnen, am besten schon parallel

zum ersten Chemotherapiezyklus. Auch ein kurzer Behandlungszeitraum wirkt sich positiv auf die Therapie aus (46).

Metaanalysen zufolge erhöht sich durch zusätzliche thorakale Bestrahlung die 2- und 3-Jahres-Überlebensrate um 5,4% (47, 48).

Bei Patienten, bei denen die Radiochemotherapie zu einer Remission geführt hat, sollte eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung erfolgen (21).

Im Jahr 1993 konnte durch eine Auswertung von Studien belegt werden, dass die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung die Bildung von Metastasen senken kann (49). Auch die Studie von Meert et al. konnte eine Verbesserung im Überleben der Patienten nach Bestrahlung bestätigen. Aus der Metaanalyse von Auperin et al. geht hervor, dass durch die Ganzhirnbestrahlung eine Erhöhung der 3 Jahres Überlebensrate von 15,3% auf 20,7% erreicht wurde (50, 51).

1.2.9. Stadium IV (Extensive Disease)

Hat der Tumor bereits gestreut, ist eine kurative Therapie mit kompletter Remission oder Heilung nicht mehr möglich. Die Standardtherapie besteht aus einer systemischen palliativen Chemotherapie in Kombination mit einer Immuntherapie, um den klinischen Zustand des Patienten zu verbessern und Symptome wie Dyspnoe, Husten oder Schmerzen zu lindern. Am häufigsten wird hier eine Kombination aus einem Platinderivat, zum Beispiel Carboplatin oder Cisplatin mit Etoposid und Atezolizumab oder Durvalumab, verwendet (21). Da sich die Patienten im Extensive Disease Stadium oft in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, treten toxische Nebenwirkungen der Chemotherapie häufiger auf. Dosierungen sollten deshalb angepasst werden und nebenwirkungsreiche Kombinationen sollten verhindert werden (29).

Die Bestrahlung des Primärtumors kann individuell in Erwägung gezogen werden. Einer Studie zufolge zeigt sich eine bessere 2 Jahres Überlebensrate (13% vs 3%) bei bestrahlten Patienten, wenn durch die vorherige Chemotherapie ein Rückgang der Metastasen erreicht wurde (52).

Generell nimmt die Strahlentherapie einen hohen Stellenwert in der palliativen Therapie ein und dient der Verbesserung der Lebensqualität. Beispielsweise können schmerzende Knochenmetastasen bestrahlt werden (53). Einer Studie von Slotman et

al. zufolge führt die prophylaktische Schädelbestrahlung zu einer Steigerung der 1-Jahres Überlebensrate von 13 auf 17% und zu einem verminderten Auftreten von Hirnmetastasen (54).

Um tumorbedingte Symptome zu lindern, ist eine Begleittherapie unerlässlich. Geeignet sind Bisphosphonate bei Knochenmetastasen, die Gabe von Sauerstoff und Analgetika oder endoskopische Interventionen bei einem Bronchusverschluss (53).

1.2.10. Zweitlinientherapie

Das kleinzellige Lungenkarzinom reagiert initial sehr sensibel auf die Chemotherapie. Trotzdem treten Rezidive im Limited Disease Stadium in 80% der Fälle und im Extensive Disease Stadium fast immer auf (55).

Für die Zweitlinientherapie ist es von Bedeutung um welche Art von Rezidiv es sich handelt (41).

Nach den onkologischen Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft (21) werden Rezidive beim kleinzelligen Lungenkarzinom in 4 Gruppen unterteilt und folgendermaßen definiert:

1. Refraktäres Rezidiv

„Ein refraktäres Rezidiv (refraktäre Erkrankung) liegt vor, wenn kein Ansprechen auf eine Erstlinientherapie erreicht wird und die Erkrankung unter den ersten beiden Therapiezyklen primär progredient ist“.

2. Resistentes Rezidiv

„Ein resistentes Rezidiv (resistente Erkrankung) liegt vor, wenn zwar unter der Erstlinienchemotherapie eine Remission oder ein no change erreicht wurde, die Erkrankung jedoch innerhalb von 90 Tagen nach Gabe der letzten Chemotherapie wieder progredient wurde“.

3. Sensibles Rezidiv

„Ein sensibles Rezidiv liegt vor, wenn unter der Erstlinientherapie eine Remission oder ein no change erreicht wurde und die Erkrankung später als 90 Tage und früher als 6 Monate nach der letzten Chemotherapie wieder progredient wurde.“

4. Spätrezidiv

„Ein Spätrezidiv liegt vor, wenn unter der Erstlinientherapie eine Remission oder ein no change erreicht wurde und die Erkrankung später als nach 6 Monaten nach Gabe der letzten Chemotherapie wieder progredient wurde.“

In einer Phase III Studie mit 141 Patienten untersuchten O´Brien und Kollegen, ob eine erneute Therapie bei Patienten mit Rezidiv nach Erstlinientherapie sinnvoll ist. 70 Patienten wurden nur mit Best Supportive Care therapiert, wohingegen die restlichen 71 Patienten mit Topotecan und Best Supportive Care therapiert wurden. Aus dieser Studie geht hervor, dass Patienten mit Topotecan Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten haben, die einzig Best Supportive Care bekamen. Das mediane Überleben betrug 13,9 Wochen für Patienten mit Best Supportive Care und 25,9 Wochen für Patienten mit Topotecan Therapie.

Unter einer Topotecan Therapie zeigte sich zudem eine bessere Kontrolle von Symptomen und eine verlangsamte Verschlechterung der Lebensqualität (56).

Eine Phase II Studie aus dem Jahr 1997 bestätigt die Wirkung von Topotecan ebenfalls. Die Studie zeigt, dass bei primär sensitivem kleinzelligem Lungenkarzinom durch Topotecan in 37,8% der Fälle eine erneute Remission erreicht wurde (57).

Topotecan kann sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden. Eine im Jahr 2007 veröffentlichte Studie, in die 309 Patienten eingeschlossen wurden, zeigt eine mediane Überlebenszeit von 33 Wochen bei oraler Therapie und 35 Wochen bei intravenöser Therapie (58).

Alternativ zur Zweitlinientherapie mit Topotecan kann auch die Kombination aus Doxorubicin, Vincristin und Cyclophosphamid ausgewählt werden. Aus einer Studie mit 211 Patienten geht hervor, dass eine Therapie mit Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid gleichwertig zur Monotherapie mit Topotecan angesehen werden kann (59).

Bei Patienten mit einem Spätrezidiv kann nach dem bereits primär eingesetzten Behandlungsschema therapiert werden (21).

1.3. Lungenfunktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik umfasst verschiedene Untersuchungen und Messmethoden. Mit Hilfe dieser können entweder einzelne Teile untersucht werden oder es kann sich ein umfassender Überblick über die Lungenfunktion des Patienten verschafft werden.

Folgende Tests werden zur Lungenfunktionsdiagnostik herangezogen:

- Spirometrie
- Bodyplethysmographie
- Bronchospasmolysetest mit Provokation
- Diffusionsuntersuchung
- Mundverschlussdruckuntersuchung
- Blutgasanalyse
- Pulsoxymetrie

Um eine Lungenfunktionsuntersuchung richtig zu deuten ist es wichtig, die einzelnen Messparameter genau zu kennen (60).

Unterschieden werden die statischen von den dynamischen Lungenvolumina. Bei den statischen Lungenvolumina handelt es sich um Teilvolumina der Totalkapazität, die nicht vom zeitlichen Verlauf abhängig sind. Die Messwerte der dynamischen Lungenvolumina sind dagegen vom zeitlichen Verlauf abhängig und werden mittels forcierten Atemmanövern aufgezeichnet (61).

1.3.1. Spirometrie

Die Spirometrie ist eine einfache und nicht - invasive Lungenfunktionsuntersuchung mit der man die dynamischen Lungenvolumina während der maximalen Inspiration und der Expiration sowie die Atemflussverhältnisse messen kann (61). Mittels Spirometrie wird zum einen die kontinuierliche Atmung aufgezeichnet und zum anderen werden durch unterschiedliche angeleitete Atemmanöver bestimmte Lungenvolumina und Atemstromstärken gemessen (62). Um exakte Ergebnisse zu erzielen ist eine gute Mitarbeit des Patienten Grundbedingung (62) und auch die Anleitungen der untersuchenden Person spielt eine wichtige Rolle (63).

Laut Leitlinien gelten als absolute Kontraindikationen für die Durchführung der Spirometrie akut lebensbedrohliche Erkrankungen, wie z.B. ein Myokardinfarkt, eine fulminante Lungenembolie, ein Aortenaneurysma oder ein Spannungspneumothorax.

Relative Kontraindikationen sind beispielsweise der Zustand nach einer Thorax- oder Abdomen- OP, Operationen an Augen, Ohren oder dem Gehirn, sowie ein Pneumothorax.

1.3.2. Bodyplethysmographie

Ein weniger von der Mitarbeit des Patienten abhängiges Verfahren, zur Bestimmung von statischen Volumina und Atemwegswiderständen, ist die Ganzkörperplethysmographie. Die Messung erfolgt während der physiologischen Ruheatmung (64, 65).

Durch diese Untersuchung wird die funktionelle Residualkapazität bestimmt und so die Bestimmung des Residualvolumens ermöglicht. Durch das Zusammenzählen von Residualvolumen und Vitalkapazität ergibt sich die totale Lungkapazität (66).

Der Aufbau des Ganzkörperplethysmographen resultiert aus der Arbeit von Du Bois im Jahr 1956 (295).

Während der Untersuchung sitzt der Patient in einer luftdicht verschlossenen Kammer. Die Atemexkursionen führen zu einer Veränderung des Drucks in der Kammer und das Verschiebevolumen außerhalb des Thorax kann ermittelt werden. In der Kammer befinden sich ein Sensor, der den Druck misst sowie ein Messkopf mit einem Mundstück, der einen Strömungssensor, eine Verschlussklappe und einen Munddrucksensor beinhaltet (64).

Da sich die Messungen von Bodyplethysmographie und Spirometrie gegenseitig ergänzen, beinhaltet eine bodyplethysmographische Messung im besten Fall auch die spirometrischen Parameter (65). Diese können durch den Strömungssensor erfasst werden (64). Die Kombination aus Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie bietet somit die Möglichkeit einer umfangreichen Analyse der Lungenfunktion.

1.3.3. Diffusionsmessung

Die Diffusionsmessung bietet die Möglichkeit, eine wichtige Teilfunktion der Lunge, die Diffusionskapazität, zu bestimmen (67) und stellt eine ergänzende Routinemessung dar. Mit ihr lassen sich Veränderungen in der Mikrozirkulation der Lunge diagnostizieren (68). Der Umfang des Gasaustausches über die alveoläre Membran wird durch die Eigenschaften des Lungenparenchyms sowie die Konzentration und Bindungsfähigkeit von Hämoglobin bestimmt (69).

Als Testgas dient Kohlenmonoxid (CO), welches eine hohe Affinität zu Hämoglobin aufweist und vergleichbare Eigenschaften wie Sauerstoff besitzt (60, 66). Am häufigsten angewendet wird dabei die 'Single-Breath-Methode', bei der ein Gasgemisch aus Kohlenmonoxid, Helium und Umgebungsluft während tiefer Inspiration eingeatmet wird. Das eingeatmete Gas diffundiert dann innerhalb einer 10 sekundigen Atempause ins Blut (60).

1.3.4. Blutgasanalyse

Um einen Gesamtüberblick über die Lungenfunktion zu erhalten, eignet sich die arterielle Blutgasanalyse (BGA). Mit Hilfe dieser können alle Teilfunktionen der Lunge (Ventilation, Diffusion, Perfusion) erfasst und der Gasaustausch zwischen dem Körper und der Umwelt beurteilt werden. Für die Blutgasanalyse wird routinemäßig arterielles Kapillarblut verwendet (60, 67).

1.3.5. Interpretation lungenfunktioneller Parameter

Im Anschluss an die Lungenfunktionsuntersuchung lässt sich mit Hilfe der gemessenen Werte eine sehr genaue Abschätzung des Schweregrades der Lungenfunktionseinschränkung machen (62, 70). Verschiedene Pathologien der Ventilation können durch Spirometrie und Bodyplethysmografie aufgezeigt werden.

1.3.6. Obstruktive Atemwegserkrankungen

Die "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" (GOLD) definiert eine bronchiale Obstruktion bei COPD-Patienten anhand eines FEV1/FVC-Werts unter 70%. Eine bronchiale Obstruktion ist durch eine Verengung des Bronchialsystems

gekennzeichnet und führt bei Patienten zu einer erschwerten Ausatmung und Atemnot. Dabei ist die maximale Atemstromstärke im Verhältnis zu den möglichen Atemvolumina deutlich reduziert. Der Tiffeneau - Index liegt hierbei laut Definition unter der 5. Perzentile (71-73) und auch die absolute Einsekundenkapazität ist reduziert (62).

Der Schweregrad einer bronchialen Obstruktion wird mittels der relativen Einsekundenkapazität (FEV1) ausgemacht.

Die GOLD-Stadien der COPD sind eine Klassifikation, die den Schweregrad der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), basierend auf verschiedenen Parametern wie Lungenfunktion, Symptomen und Exazerbationsrisiko, bewertet. Die Stadien dienen dazu, die Erkrankung zu charakterisieren und eine angemessene Behandlungsstrategie zu entwickeln.

Die GOLD-Stadien werden in Stufen von 1 bis 4 eingeteilt, wobei Stufe 1 (leichte COPD) den geringsten Schweregrad darstellt und Stufe 4 (sehr schwere COPD) den höchsten Schweregrad. Die Einteilung basiert hauptsächlich auf dem post-bronchodilatatorischen FEV1 (forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde) im Verhältnis zur erwarteten Norm.

Die folgende Tabelle bietet eine Zusammenfassung der COPD GOLD-Stadien:

Schweregrad nach FEV1 (nach Bronchodilatation gemessen)	Kriterien für Obstruktion
I (leicht)	FEV1 / FVC < LLN oder < 70%
II (mittelgradig)	FEV1 ≥ 80% Soll
III (schwer)	50 % - 79% Soll
IV (sehr schwer)	30 % - 49% Soll
	FEV1 < 30 % Soll

Tabelle 5: Schweregrad der Obstruktion bei COPD nach GOLD

Die Durchführung eines Reversibilitätstests mittels Bronchodilatoren spielt eine entscheidende Rolle bei der Unterscheidung zwischen Asthma und COPD, zwei wichtigen Differenzialdiagnosen. Bei diesem Test wird die Veränderung des FEV1-Werts nach der Inhalation eines Anticholinergikums oder Sympathomimetikums gemessen. Eine signifikante Verbesserung wird als eine Zunahme von mehr als 12 %

und 200 ml des FEV1-Werts betrachtet. Wenn eine vollständige Reversibilität erreicht wird, kann dies beispielsweise darauf hindeuten, dass eine COPD-Diagnose ausgeschlossen werden kann. Durch diesen Test können also wichtige Informationen gewonnen werden, die bei der genauen Diagnosestellung und dem geeigneten Management des Patienten helfen. (71). Eine Reversibilität kann auf ein Asthma bronchiale hinweisen.

Mittels Bodyplethysmographie kann somit auch der Schweregrad der Obstruktion stratifiziert werden (64). Die Bodyplethysmografie ist ein unverzichtbares Verfahren zur Diagnose einer bronchialen Obstruktion und ergänzt die Spirometrie, da sie weitere Lungenvolumina wie die totale Lungenkapazität (TLC) oder das Residualvolumen (RV) bestimmen kann (Biswas et al., 2020). Bei Patienten mit COPD tritt häufig eine Lungenüberblähung auf und der Schweregrad dieser Überblähung kann anhand von RV und TLC, den sogenannten Überblähungsparametern, abgeschätzt werden. Die Bodyplethysmografie spielt daher eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung und Beurteilung des Schweregrads der Überblähung (62, 64, 71).

In Folge einer überblähten Lunge kann sich diese während der Einatmung nicht richtig entfalten. Bodyplethysmografisch zeigt sich eine verminderte Vitalkapazität bedingt durch ein stark erhöhtes Residualvolumen bezogen auf die totale Lungenkapazität.

Bei länger bestehender Lungenüberblähung und infolgedessen einer emphysematischen Veränderung der Lungenstruktur, kommt es zu einer Erhöhung der totalen Lungenkapazität. In Folge emphysematöser Veränderungen, die sich beispielsweise in der Verminderung der alveolären Strukturen zeigen, kommt es auch zur Verminderung der Gasaustauschfläche und damit zu einer verminderten Diffusionskapazität.

1.4. Restriktive Ventilationsstörung

Der restriktiven Ventilationsstörung liegt eine Beeinträchtigung der physiologischen Lungenausdehnung oder ein Mangel an Lungengewebe zugrunde. Eine Restriktion wird definiert als eine verminderte Gesamtlungenkapazität, die unter die 5. Perzentile des Normwerts fällt, während der Tiffeneau-Index normal bleibt (68, 69).

Ursächlich kann zwischen pulmonalen und extrapulmonalen Gründen unterschieden werden. Als pulmonale Ursachen kommen beispielsweise Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankungen oder die zystische Fibrose in Betracht. In diesen Fällen ist die

Compliance der Lunge verringert, was zu einer erhöhten Lungensteifigkeit führt. Bei der extrapulmonalen Form hingegen ist die Lungenausdehnung reduziert, obwohl das Lungengewebe nicht pathologisch verändert ist. Diese Form tritt beispielsweise bei Adipositas, Pleuraerguss, Atemmuskelschwäche oder Kyphoskoliose auf (69).

Der Schweregrad der restriktiven Ventilationsstörung wird anhand der Einschränkung der Vitalkapazität gemessen, entweder während der inspiratorischen Phase (IVC) oder während der forcierten Expiration (FVC).

Definition	Schweregrad		
TLC < LLN	I	leicht	FVC (IVC) > 60 % Soll
	II	mittelschwer	FVC (IVC) 40 – 60 % Soll
	II	schwer	FVC (IVC) < 40 % Soll

Tabelle 6: Schweregrad restriktiver Ventilationsstörungen

1.5. Etablierte prognostische Faktoren

Der prognostische Wert verschiedener Einflussfaktoren bei Patienten mit Lungenkarzinom wurde bereits vielfach untersucht.

Eine im Jahr 2002 veröffentlichte Datenbank- und Literaturrecherche konnte 169 prognostische Faktoren identifizieren, die entweder Tumor- oder Patientenbezogen sind (74).

Im Folgenden wird nur auf jene Faktoren eingegangen, die in einem statistischen Zusammenhang mit der Überlebenszeit der Patienten stehen und im Rahmen der Analyse berücksichtigt werden.

Der prognostische Einfluss des Geschlechts konnte in vielen Studien belegt werden. Demnach ist das männliche Geschlecht als ein negativer prognostischer Faktor zu bewerten, Frauen haben dem gegenüber eine bessere Prognose (75, 76). Auch 1991 und 2018 veröffentlichte Studien, die nur Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom untersuchten, konnten das weibliche Geschlecht als unabhängigen Prognosefaktor bestätigen (77, 78).

1.6. Prädikatives Potential von Lungenfunktionsparametern

Ein entgegengesetzter Zusammenhang zwischen der Lungenfunktion und dem Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln konnte bereits mehrfach belegt werden (79-82).

Studien zeigen, dass bereits eine geringe Verminderung der Einsekundenkapazität (FEV1) als signifikanter prädiktiver Wert für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms herangezogen werden kann und das Risiko signifikant erhöht ist (79, 82).

Weitere Autoren beschreiben die Einsekundenkapazität im Kontext des Lungenkarzinoms als physiologischen Marker für die durch das Rauchen induzierten Lungenschäden (81).

Eine prospektive Studie, veröffentlicht im Jahr 2007, zeigt hingegen keinen signifikanten Einfluss der Einsekundenkapazität auf die Prognose von Lungenkrebspatienten(83).

1.7. Abschätzen der funktionalen Operabilität

Vor einer geplanten Lungenresektion ist es wichtig, die funktionale Operabilität zu überprüfen.

Begleiterkrankungen sollten bewertet werden, da die präoperative Analyse des Risikos Morbidität und Letalität nach der Operation senken kann. Die kardiopulmonale Belastbarkeit der Patienten sollte präoperativ beurteilt werden, um Patienten mit hohem Risiko, bei denen eine Operation kontraindiziert ist, zu identifizieren und von einer Operation auszuschließen. Patienten mit akzeptablem Risiko können dagegen operiert werden (21).

Eine Auswertung von 2340 Patienten aus dem Jahr 1993 stellt die prädikative Bedeutung der präoperativ erfassten FEV1 Werte dar. Es zeigt sich, dass eine Letalitätsrate von unter 5% zu erwarten ist, wenn der FEV1 - Wert präoperativ über 1 Liter bei Lobektomien und über 2 Liter bei Pneumektomien lag (84).

Weitere Studien zeigen, dass eine verminderte Diffusionskapazität mit mehr Komplikationen und erhöhter Mortalität verbunden ist (85, 86).

Patienten sollten vor der geplanten Diagnostik klinisch stabil sein, eine Raucherberatung erhalten und am besten mit dem Rauchen aufhören, sowie eine optimierte Therapie erhalten (87, 88).

Die präoperative Abschätzung der Operabilität eines Lungenkarzinoms sollte interdisziplinär zwischen Pneumologen, Thorax Chirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen. Laut den aktuellen Leitlinien kann eine Lobektomie durchgeführt werden, wenn der FEV1-Wert über 1,5 Liter und die Diffusionskapazität über 60% des altersentsprechenden Sollwerts liegt. Eine Pneumektomie darf nur bei einem FEV1-Wert von 2 Liter und einer Diffusionskapazität von 60% durchgeführt werden. Liegen die Werte unterhalb der Grenze, soll laut den Leitlinien eine komplette Lungenfunktionsdiagnostik, eine Blutgasanalyse in Ruhe, eine Lungenperfusionsszintigraphie und eine Spiroergometrie durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Lungenperfusionsszintigraphie werden zur Berechnung des postoperativ zu erwartenden FEV1-Wert und TLCO-Wert und VO₂max-Wert verwendet (89, 90)

Liegen der FEV1-Wert und TLCO-Wert unter 30% und der VO₂max-Wert unter 35% ist sowohl eine Lobektomie als auch Pneumektomie kontraindiziert.

Als Grenzwert für eine sichere Operation dient ein VO₂max-Wert von > 20ml/kg/min, bzw. >75% des Sollwerts (91, 92) . Eine erhöhte perioperative Mortalitätsrate haben dagegen Patienten, deren VO₂max Wert 50% des altersentsprechenden Normwerts unterschreiten (93, 94).

2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ca. 15 % aller neu diagnostizierten Lungenkarzinome sind kleinzellige Karzinome (SCLC). Trotz intensiver Forschung konnte in den letzten 20 Jahren keine wesentliche Verbesserung des Outcomes dieser Patientengruppe erreicht werden. Essenziell für eine gute Prognose ist das Ansprechen auf die Erstlinientherapie sowie die Tiefe der ersten Remission.

Bis heute sind nur wenige Faktoren bekannt, welche prätherapeutisch eine gezielte prognostische Einschätzung beim SCLC erlauben. Die Lungenfunktionsdiagnostik, einschließlich der Bodyplethysmographie und der Diffusionsmessung konnte bereits bei vielen anderen malignen Erkrankungen als zuverlässiger Prognosemarker etabliert werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, an einer größeren retrospektiven Kohorte von SCLC-Patienten (n=205), die im Lungentumorzentrum des Klinikums der LMU München diagnostiziert und behandelt wurden, den Stellenwert der Lungenfunktion auf die Prognose des SCLC zu untersuchen.

Hierzu wurden im ersten Schritt klinische Charakteristika der Patienten aus den vorhandenen elektronischen Patientenakten extrahiert. Dazu zählen sowohl patientenspezifische Charakteristika als auch tumorspezifische Parameter, sowie therapeutische Maßnahmen.

Im zweiten Schritt wurden insbesondere die Werte der prätherapeutischen Lungenfunktionsuntersuchung (Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung) aus der elektronischen Datenbank aufgenommen.

Anschließend wurden diese Daten mittels deskriptiver und vergleichender Statistik analysiert. Es folgte eine uni- und multivariate Überlebensanalyse, um den prognostischen Stellenwert der prätherapeutischen Lungenfunktionsuntersuchung bei Patienten mit SCLC zu untersuchen.

Zum Schluss wurden alle potenziell prognostischen Faktoren ausgewertet. Dabei wurden vorrangig die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen berücksichtigt. Die Frage, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der

Lungenfunktionsuntersuchung und dem Überleben der Patienten besteht, sollte beantwortet werden.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten Kohorte

In die Studie wurden 205 Patienten mit histologisch gesichertem kleinzelligem Lungenkarzinom eingeschlossen, die in den Jahren 2007 bis 2018 am Lungentumorzentrum München am Klinikum der Universität München (LMU) behandelt wurden. Einbezogen wurden ferner 41 Patienten, welche in der Asklepios Fachklinik Gauting behandelt wurden.

Es erfolgte ein den Leitlinien gerechtes Staging aller Patienten, um die Histologie des Tumors sowie das Tumorstadium zu differenzieren.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Alle Daten wurden nach Erhebung und vor Auswertung pseudonymisiert. Die Untersuchung wurde genehmigt von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität München (LMU).

3.1.1. Erfasste Patientendaten

Alle Patientendaten wurden retrospektiv erfasst. Informationen wurden aus digitalen Arztbriefen, Entlassbriefen und Befunden der Pathologen und Radiologen entnommen. Hierzu wurde das elektronische Klinik-Dokumentationssystem (KIS) genutzt. Einige nicht digitalisierte Arztbriefe wurden aus dem Archiv der Asklepios Fachklinik in Gauting eingeholt.

Die zu untersuchenden Lungenfunktionsparameter wurden ebenfalls aus den digitalen Patientenakten entnommen sowie in einzelnen Fällen aus Entlassbriefen.

Alle Patientendaten wurden in Excel zusammengeführt und ausgewertet. Dabei konnte zwischen patientenspezifischen Daten, tumorspezifischen Daten, therapiebezogenen Daten und den Ergebnissen der Lungenfunktionsuntersuchungen unterschieden werden.

Zunächst wurden das Datum sowie das Alter bei Diagnosestellung für jeden Patienten erfasst.

Im nächsten Schritt wurden die jeweiligen Therapieverfahren erfasst, ob die Patienten eine Chemotherapie erhielten und ferner, ob es unter Therapie zu einem Progress, einem Ansprechen oder einem partiellen Ansprechen des Tumors unter der Therapie kam.

Auch der anamnestisch erhobene Raucherstatus der Patienten, das Stadium des Tumors (TNM - Klassifikation) sowie, wenn vorhanden eine Fernmetastasierung, wurden zur elektronischen Datenbank hinzugefügt.

Ebenfalls dokumentiert wurde der Todeszeitpunkt der bereits verstorbenen Patienten.

Ein zentraler Schritt war die Extraktion der Werte der prätherapeutischen Lungenfunktionsuntersuchungen der Patienten. Alle Lungenfunktionsuntersuchungen wurden bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit einem Bodyplethysmographen (MasterScreen Body) von der Firma „Jaeger/Vyaire“ durchgeführt. Auch diese Werte wurden zur Datenbank hinzugefügt.

Zur Auswertung wurden absolute und relative Funktionswerte (Ist vom Soll) dokumentiert. Unter Berücksichtigung der EKGS-Werte (Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl), zuletzt 1993 von der European Respiratory Society veröffentlicht, erfolgte die Bestimmung der Normwerte. Da die EKGS-Werte den aktuellen Ansprüchen aufgrund epidemiologischer und biostatistischer Ungenauigkeiten nicht vollständig gerecht werden, erfolgte eine Umrechnung in die international gebräuchlichen, von der Global Lung Initiative (GLI) 2012 publizierten, spirometrischen Referenzwerte. Diese Referenzwerte stammen von Messungen an 74.187 gesunden Probanden im Alter von 3 – 95 Jahre aus unterschiedlichen Ländern (62, 95).

Die von der Global Lung Initiative hervorgebrachten Referenzgleichungen gelten für die nachfolgenden Parameter:

- FEV1 < 95 Jahre
- FVC < 95 Jahre
- FEV1/FVC < 95 Jahre
- FEF25-75 < 90 Jahre
- FEF75 < 90 Jahre
- FEV0.75 für < 7 Jahre
- FEV0.75/FVC für < 7 Jahre (62)

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über alle extrahierten Daten.

Patient	SCLC	Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung	Therapie
Geschlecht	Histologie	VCmax (abs), VCmax (%)	Maßnahmen
Geburtsdatum	Tumorsitz	Fev1 (abs), Fev1 (%)	Datum Therapiestart
Datum bei Erstdiagnose	Metastasierung	FeV1/VCmax (abs)	Ansprechen auf die Therapie
Alter bei Erstdiagnose	TNM Stadium	TLC (abs), TLC (%)	Progress
Raucherstatus	UICC Stadium	RV (abs) RV (%)	Abschlussgrund
ECOG Status		Srtot (abs) Srtot (%)	Datum Abschluss
		PEF (abs), PEF (%)	
		DLCO (abs) DLCO%	
		pH (abs)	
		pO2 (abs)	
		PCos (abs)	

Tabelle 7: Erfasste Patientendaten

Anschließend wurden alle Daten mittels deskriptiver und vergleichender Statistik analysiert. Ergänzt wurde dies von uni- und multivariaten Überlebensanalysen, um den prognostischen und prädiktiven Stellenwert der prätherapeutischen Lungenfunktionstestung bei Patienten mit SCLC zu untersuchen.

3.2. Statistische Verfahren

Zur Beschreibung der Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen verwendet. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test oder mit Chi-Quadrat-Tests bei kategorischen Variablen durchgeführt. Die Schätzung

von PFS und OS erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode mit dem Logrank-Test. Für die multivariate Überlebensanalyse wurden COX-Regressionsmodelle verwendet. Zur Festlegung optimaler Cut-off-Werte wurden ROC-Analysen mit dem Youden-Kriterium durchgeführt. Das Niveau der statistischen Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisteil

4.1. Repräsentative SCLC-Patientenkohorte

Es wurden retrospektiv 205 Patienten mit gesicherter Diagnose eines SCLC analysiert. Die Kohorte erwies sich als repräsentativ hinsichtlich der zu erwartenden Eigenschaften einer SCLC-Kohorte.

Die aufgelisteten Baseline-Charakteristika wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben (OS) der Patienten sowie auf das progressionsfreie Überleben (PFS) untersucht.

	Gesamte Kohorte (N = 205)	Überleben > 2 Jahre (N = 53)	Überleben ≤ 2 Jahre (N = 152)	p-Wert
FEV₁ [%] vorausgesagt	66.9 ± 21.7	70.4 ± 22.3	65.6 ± 21.4	0.151
FVC [%] vorausgesagt	76.1 ± 21.2	78.9 ± 23.9	75.2 ± 20.2	0.342
FEV₁/FVC [%]	68.9 ± 12.5	70.3 ± 11.1	68.4 ± 13.0	0.336
PEF [%] vorausgesagt	51.9 ± 17.7	60.7 ± 22.8	56.9 ± 22.8	0.293
sRtot [%] vorausgesagt	162.9 ± 123.9	167.4 ± 144.1	161.4 ± 117.1	0.660
RV [%] vorausgesagt	142.5 ± 49.2	130.5 ± 35.5	146.8 ± 52.8	0.126
TLC [%] vorausgesagt	97.0 ± 24.6	99.2 ± 25.5	96.2 ± 24.3	0.515
RV/TLC [%]	57.1 ± 19.5	51.1 ± 15.3	59.2 ± 20.4	0.014
DLCO [%] vorausgesagt	51.9 ± 17.7	56.6 ± 10.3	50.3 ± 19.3	0.014

Tabelle 8: Ausgangswerte für die Lungenfunktion.

Mit Ausnahme von FEV₁/FVC und RV/TLC stellen alle Werte den Prozentsatz des vorhergesagten Wertes dar. Alle Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angezeigt.

N = 205		
Geschlecht	männlich	109 (53.2)
	weiblich	96 (46.8)
Alter	gesamt	65.3 ± 9.5
	männlich	65.8 ± 9.8
	weiblich	64.8 ± 9.1
Herkunft	europäisch	204 (99.5)
	asiatisch	1 (0.5)
Initialer ECOG	0	34 (16.6)
	1	72 (35.1)
	2	32 (15.6)
	3	11 (5.4)
	4	4 (2.0)
	unbekannt	52 (25.4)
Raucherstatus	ehemalige Raucher	67 (32.7)
	aktuelle Raucher	82 (40)
	Nieraucher	4 (2.0)
	unbekannt	52 (25.4)
UICC Stadium	I	1 (0.5)
	II	15 (7.3)
	III	49 (23.9)
	IV	136 (66.3)
	unbekannt	4 (2.0)
Seite	rechts	101 (49.3)
	links	90 (43.9)
	unbekannt	14 (6.8)

Tabelle 9: Ausgangscharakteristika der Patientenkohorte

4.2. Geschlecht:

Die Kohorte bestand aus 109 Männern (53,2%) und 96 Frauen (46,8%). Die Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des Geschlechts zeigte ein signifikant vermindertes OS für die männlichen Patienten ($p = 0,002$) (PFS ($p = 0,347$)) (Abbildung 2).

Es stellte sich heraus, dass Frauen eine bessere Prognose hatten als Männer, obwohl sie sich in Bezug auf den Leistungsstatus, das Tumorstadium und den Raucherstatus nicht unterschieden. Das mittlere Überleben der Männer betrug 93,98 Wochen und das der Frauen 96,45 Wochen.

Im Bezug auf das PFS unter Erstlinientherapie zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern (Abbildung 3).

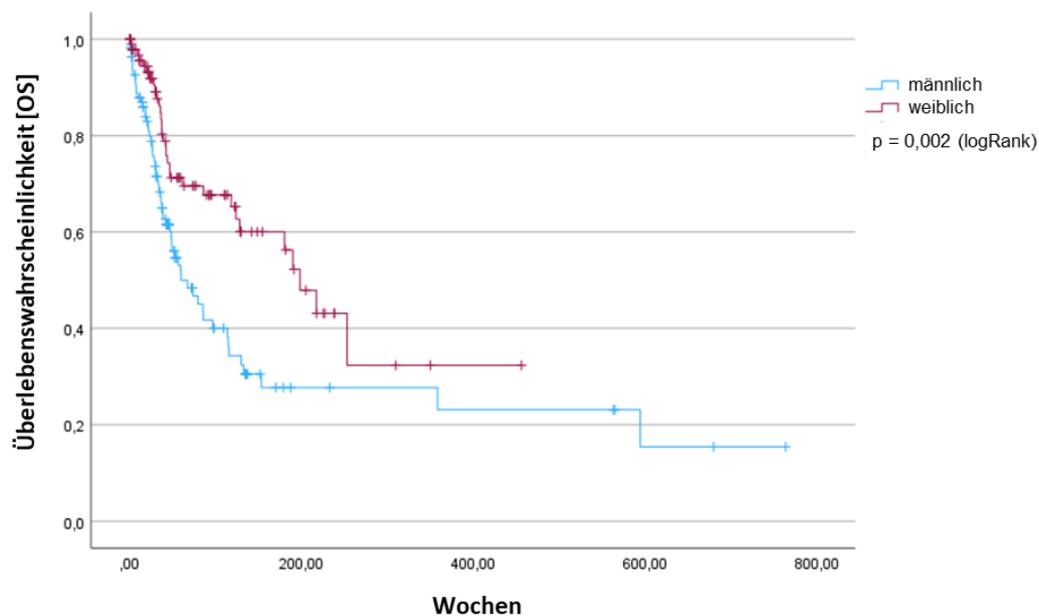


Abbildung 2 : Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Geschlecht

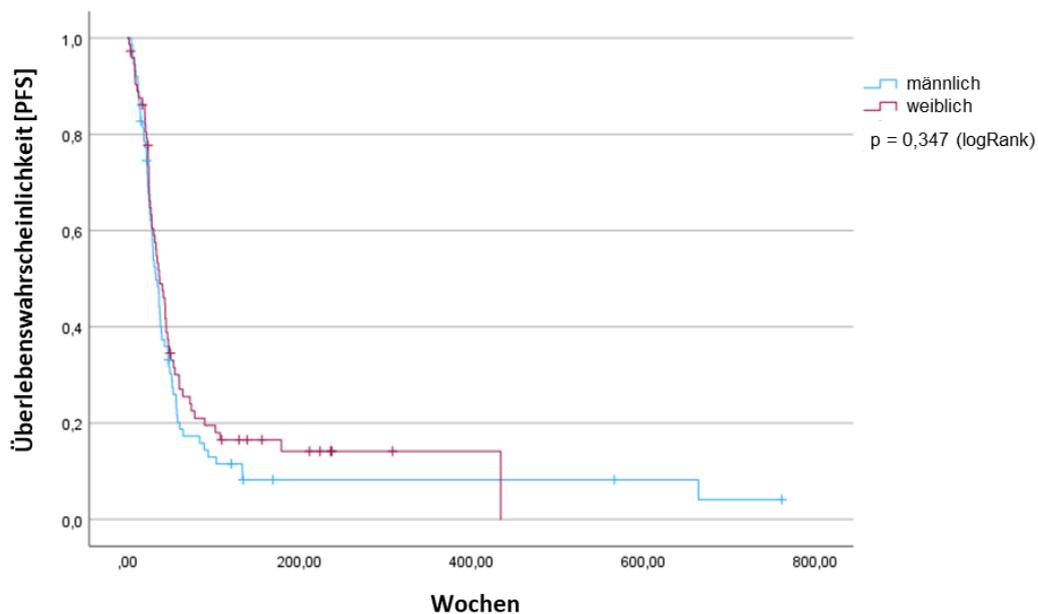


Abbildung 3: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Geschlecht

Abbildung 2 und 3 zeigen eine bessere Prognose für Frauen

4.3. Alter:

Das mittlere Alter der gesamten Kohorte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 65,3 Jahre. Das mittlere Alter der Frauen betrug 64,8 Jahre und das der Männer 65,8 Jahre. Die Hälfte der Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 66 Jahre und älter. Die Untersuchung der Werte zeigte, dass die meisten Diagnosen mit zunehmendem Alter gestellt wurden und die größte Zahl der Patienten (88 Patienten) zwischen 60 und 70 Jahre alt waren. Insgesamt waren 191 Patienten zwischen 50 und 80 Jahre alt. Nur ein geringer Teil der Patienten war zwischen 40 und 50 Jahre alt (13 Patienten) oder zwischen 80 und 90 Jahre alt (12 Patienten). Nur ein Patient war jünger als 40 Jahre.

Die vergleichende Überlebenszeitanalyse zeigte hinsichtlich des Alters bei Erstdiagnose (<65 Jahre und >65 Jahre) einen signifikanten Unterschied zu Gunsten jüngerer Patienten ($p=0,004$) (Abbildung 5).

Die Analyse des progressionsfreien Intervalls zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,208$) (Abbildung 5).

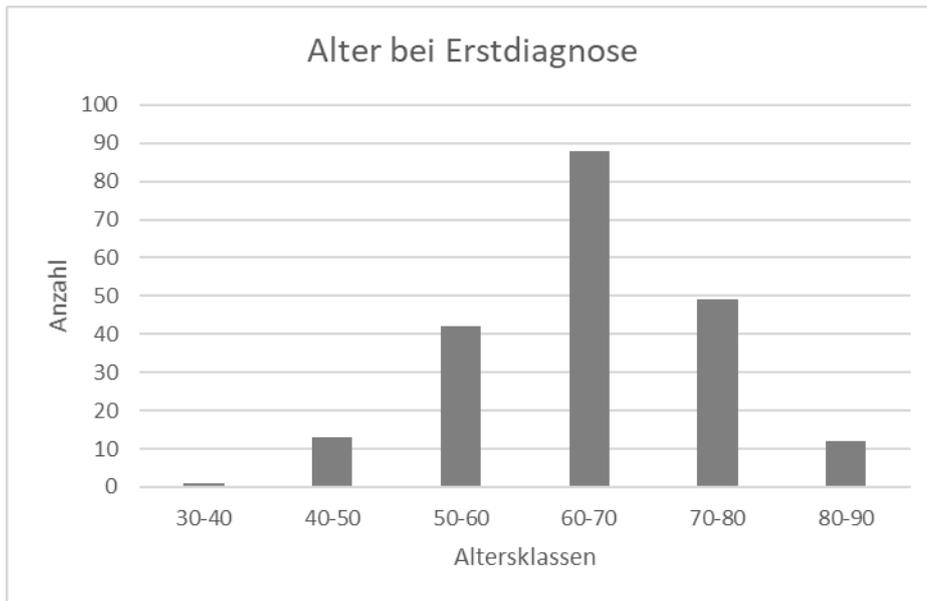


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose

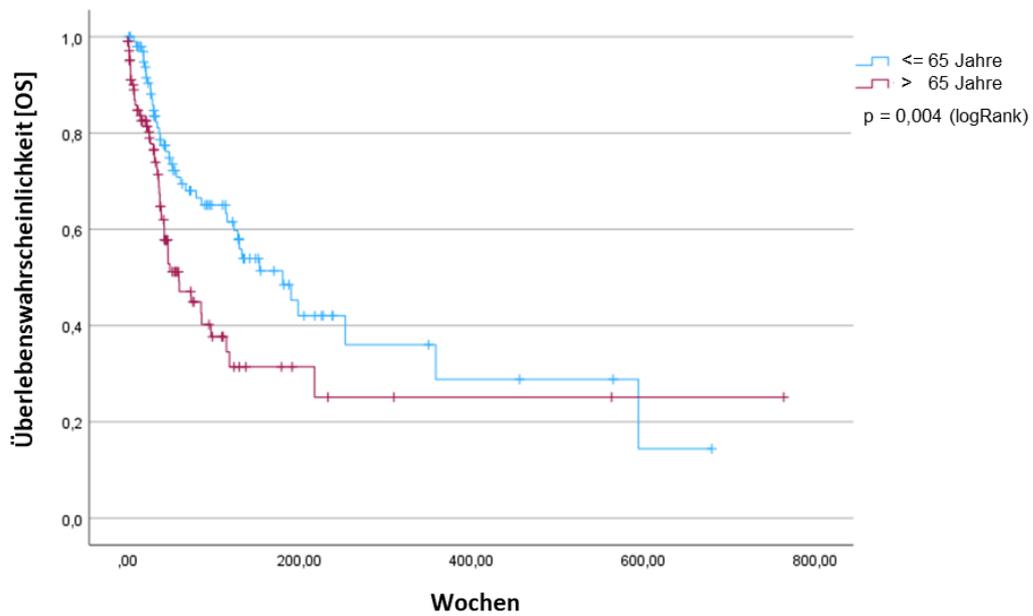


Abbildung 5: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Alter

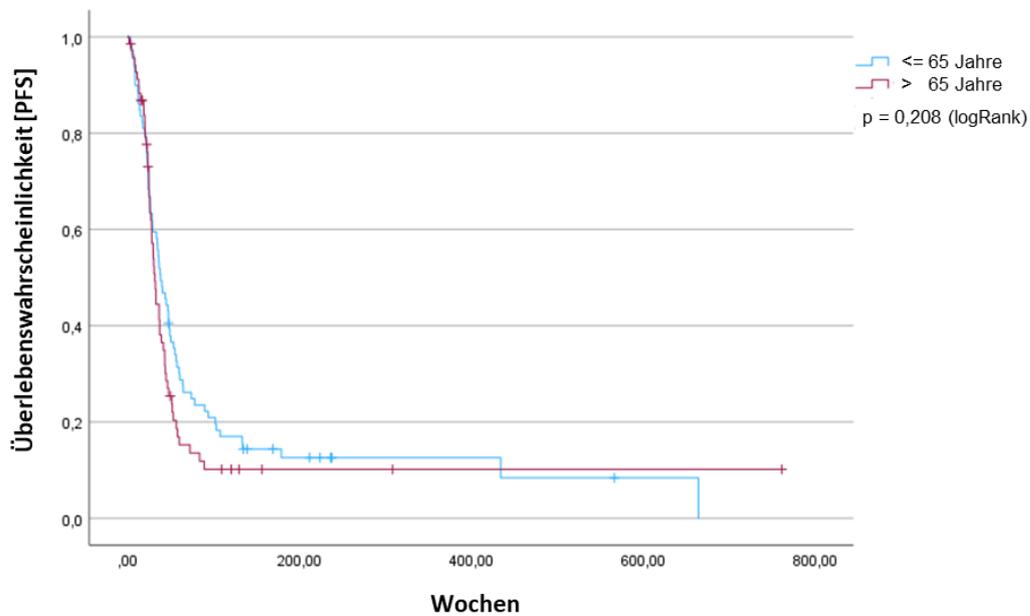


Abbildung 6: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Alter

Abbildung 5 und 6 zeigen nur bei der der Gesamtüberlebensrate eine signifikant bessere Prognose der jüngeren Patienten.

4.4. Raucherstatus:

Die meisten Patienten unserer Kohorte waren Raucher. Davon waren insgesamt 32,7% ehemalige Raucher und den größten Anteil mit 40% machten die aktiven Raucher aus. Nur 2% hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nie geraucht. Bei 25,4% blieb der Raucherstatus unbekannt.

Die Auswertung zeigt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Raucherstatus (Exraucher vs. aktive Raucher) nicht signifikant vermindert war (Abbildung 7). Die Anzahl der Nieraucher war zu gering, um eine statistische Aussage zu treffen. Das progressfreie Überleben zeigte mit $p = 0,088$ ebenfalls keinen Unterschied (Abbildung 8).

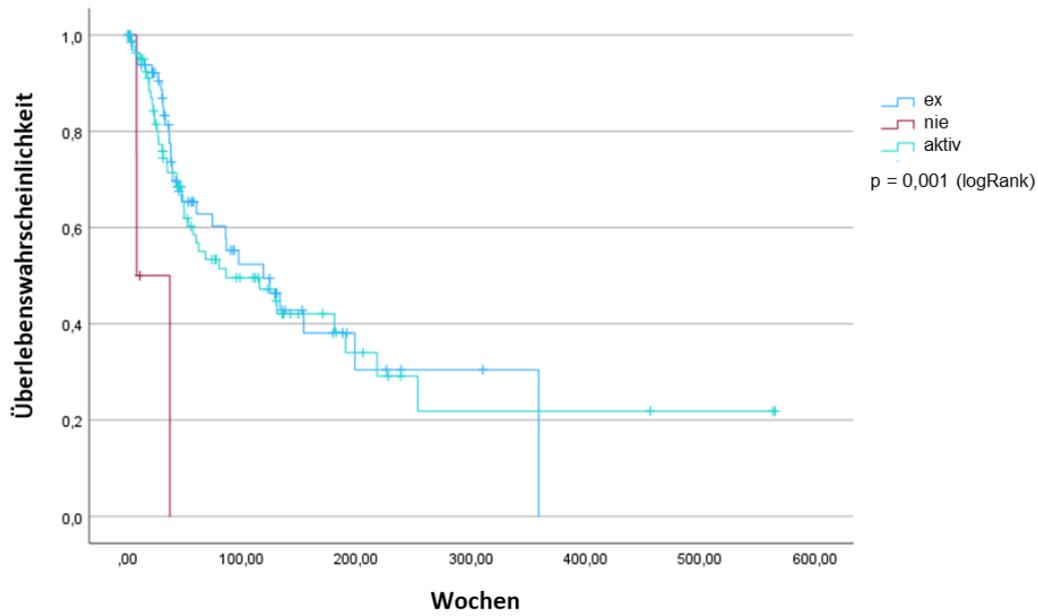


Abbildung 7: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Raucherstatus

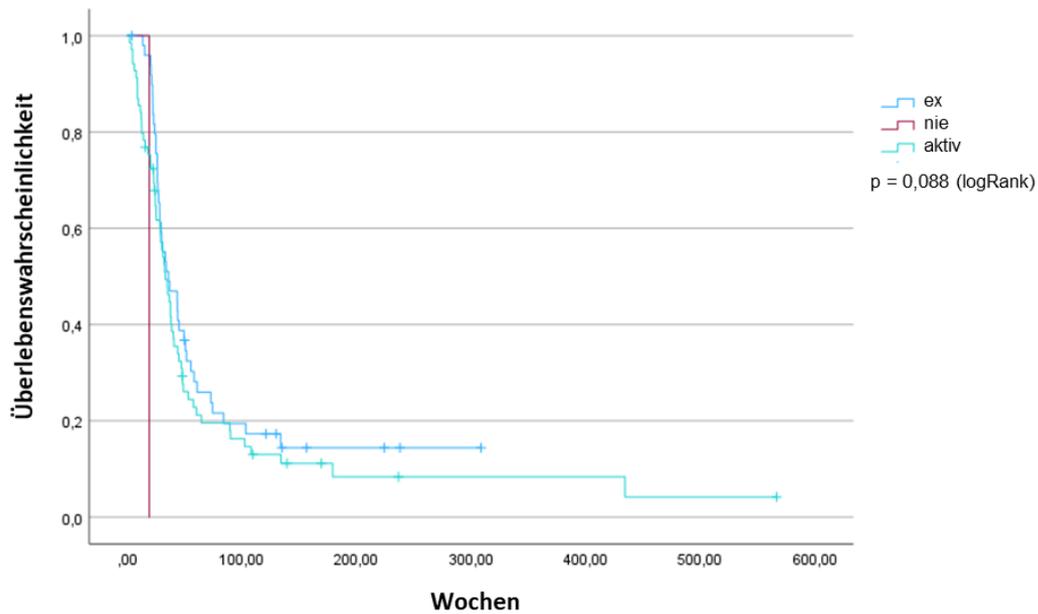


Abbildung 8: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Raucherstatus

Abbildung 7 und 8 zeigen keine signifikant veränderte Prognose bzgl. des Raucherstatus.

4.5. Metastasen:

Der Großteil der Patienten wurde im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert (90,1%).

Die Überlebenszeit der Patienten war signifikant mit dem Vorhandensein von Metastasen assoziiert $p < 0,001$. Das mediane Überleben mit Metastasen betrug 52,9 Wochen, wohingegen das mediane Überleben der Patienten ohne Metastasen mit 253,3 Wochen signifikant besser war (Abbildung 9 und 10).

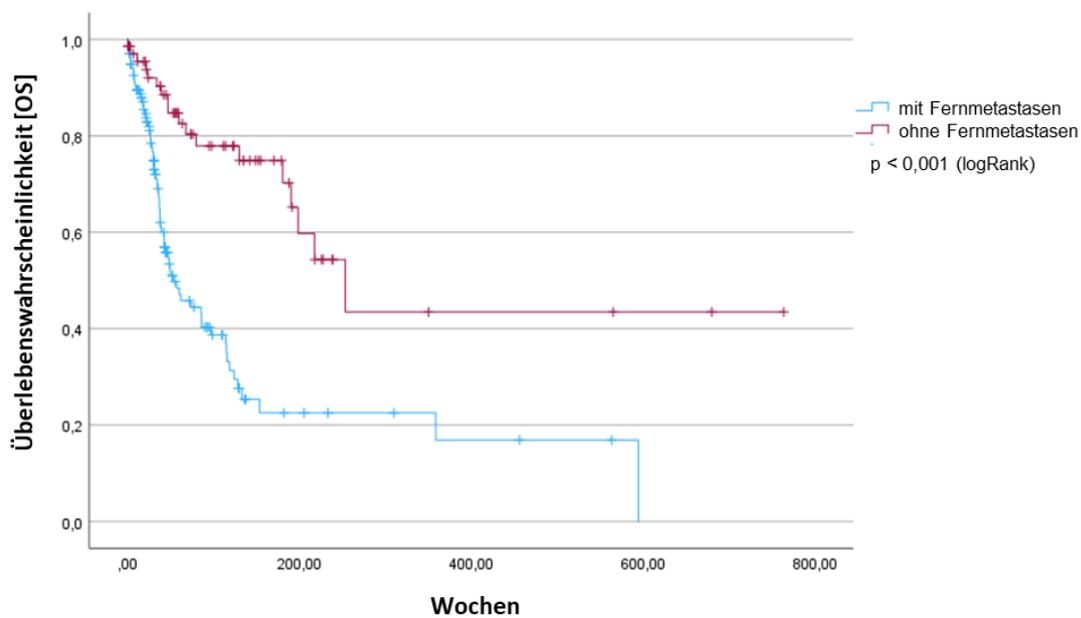


Abbildung 9: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Vorhandensein von Fernmetastasen

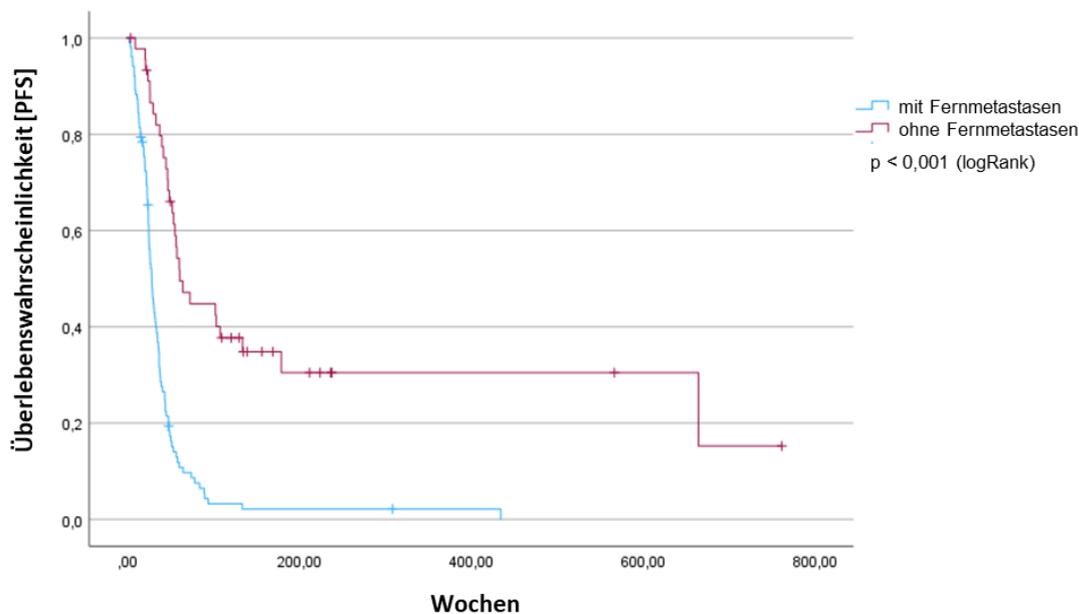


Abbildung 10: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Vorhandensein von Fernmetastasen

Abbildung 9 und 10 zeigen für Patienten mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose eine signifikant schlechtere Prognose.

4.6. ECOG:

Initial lag bei 16,6% der Patienten ein ECOG-Status 0 vor. Die meisten Patienten befanden sich in ECOG-Status 1 (35,1 %). 15,6% hatten einen ECOG von 2 und sehr gering vertreten waren ECOG-Status 3 und 4 (7,4%)(Abbildung 11).

Bei 25,4% der Patienten gab es keine Angaben bezüglich des ECOG-Status.

Patienten im ECOG-Stadium 0 zeigen eine mediane Überlebenszeit von 180,6 Wochen. Patienten in Stadium 1 eine Überlebenszeit von 85,6 Wochen, wohingegen

Patienten in Stadium 2 im Mittel nur noch 34,7 Wochen lebten. Eine besonders schlechte Prognose hatten Patienten mit einem ECOG-Status von 3 oder 4. Hier betrug das mediane Überleben nur noch 9 Wochen (ECOG 3) und 3,7 Wochen (ECOG 4).

Die Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des ECOG-Status erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (Abbildung 12 und 13).

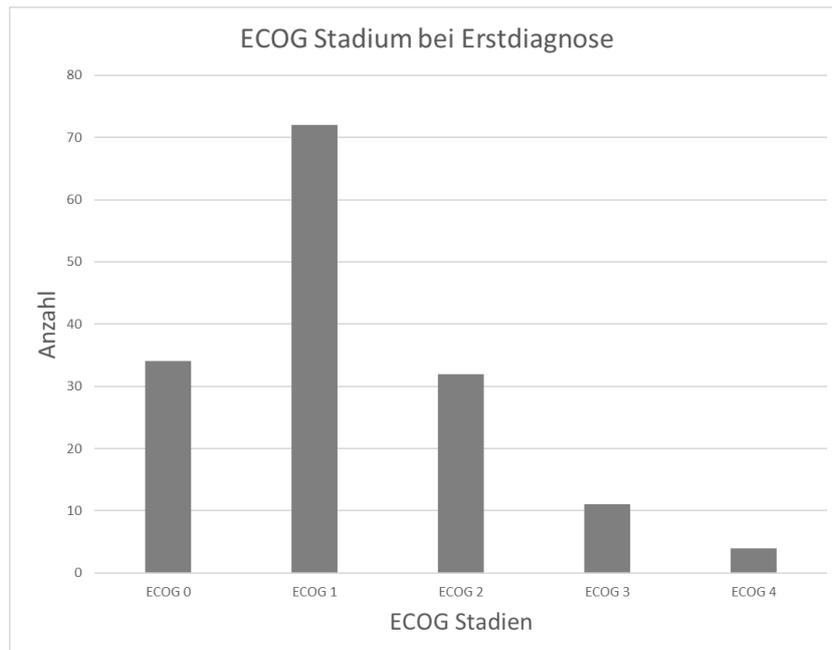


Abbildung 11: ECOG-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

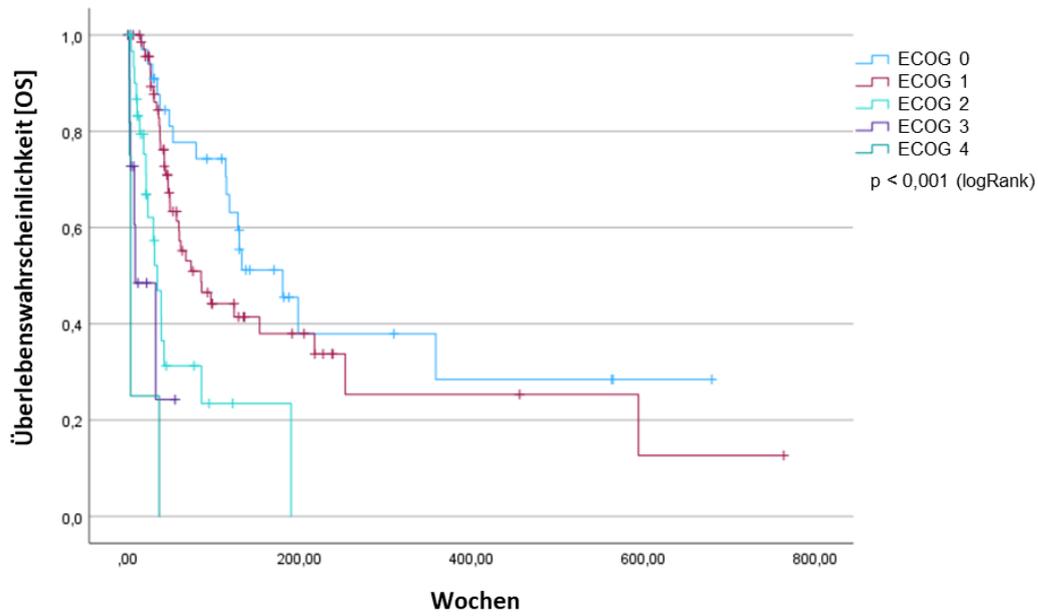


Abbildung 12: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom ECOG-Status

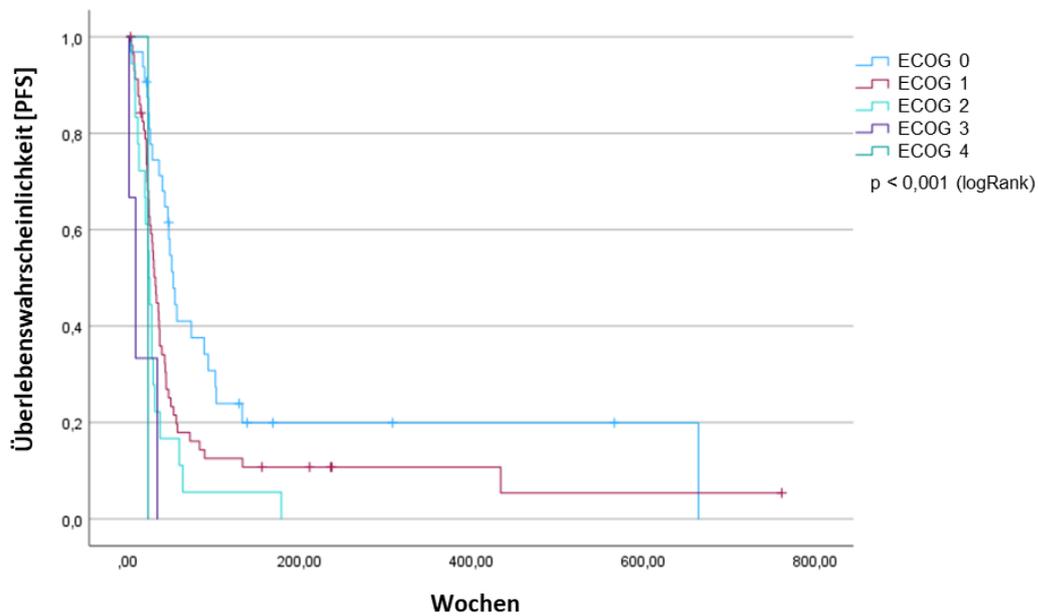


Abbildung 13: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom ECOG-Status

Abbildung 12 und 13 zeigen einen signifikanten Einfluss des Performance Status auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

4.7. Tumorstadium:

Die Einteilung des Tumorstadiums der Patienten erfolgte nach der UICC-Klassifikation. Der weitaus größte Teil der Patienten befand sich aufgrund von Fernmetastasierung bei Diagnosestellung bereits im fortgeschrittenen Stadium IV (66,3 %), gefolgt von Stadium III mit einem deutlich geringeren Anteil von 23,9%. Die UICC Stadien I und II waren demgegenüber mit nur 7,3 % (Stadium II) bzw. 0,5% (Stadium I) nicht repräsentativ vertreten (Abbildung 14).

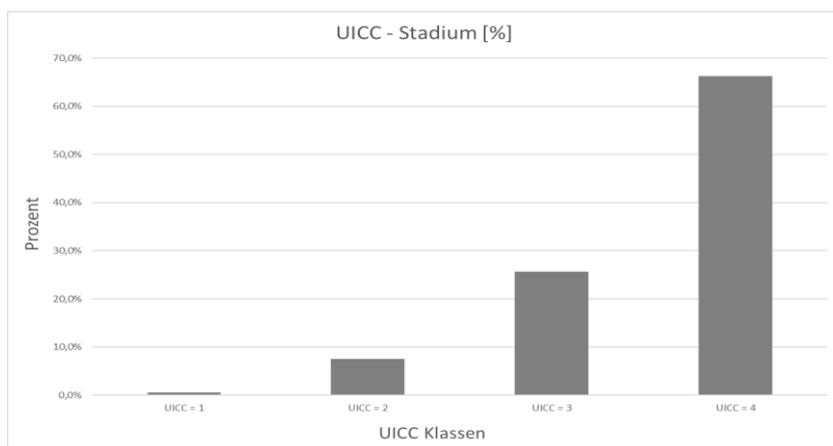


Abbildung 14:UICC-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Analyse der Überlebenszeit zeigte signifikante Unterschiede des Überlebens zwischen den einzelnen Stadien ($p < 0,001$). Die Prognose verschlechterte sich deutlich mit dem Progress der Erkrankung (Abbildung 15 und 16).

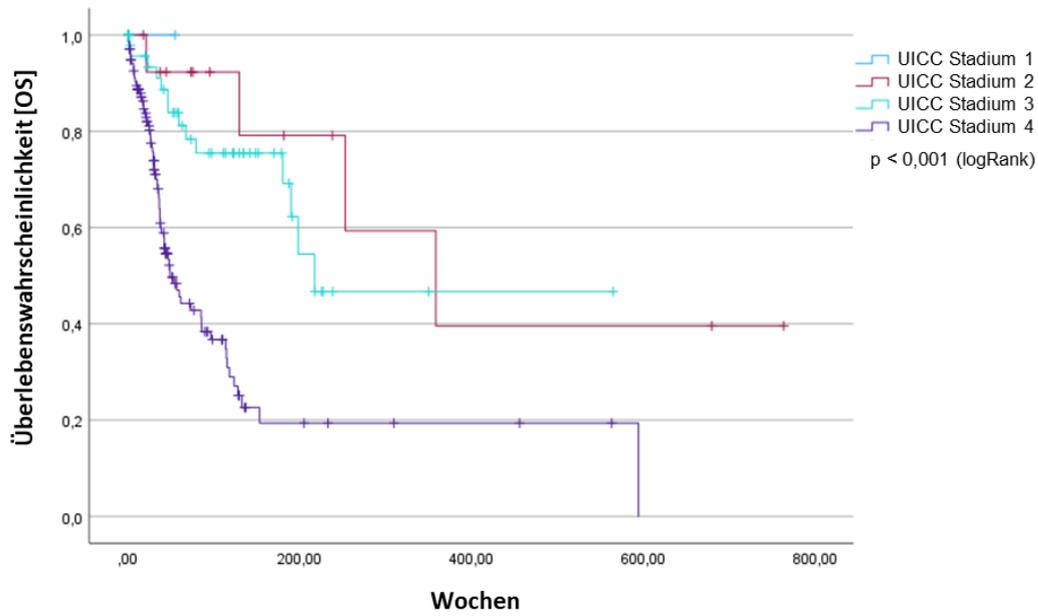


Abbildung 15: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom UICC - Status

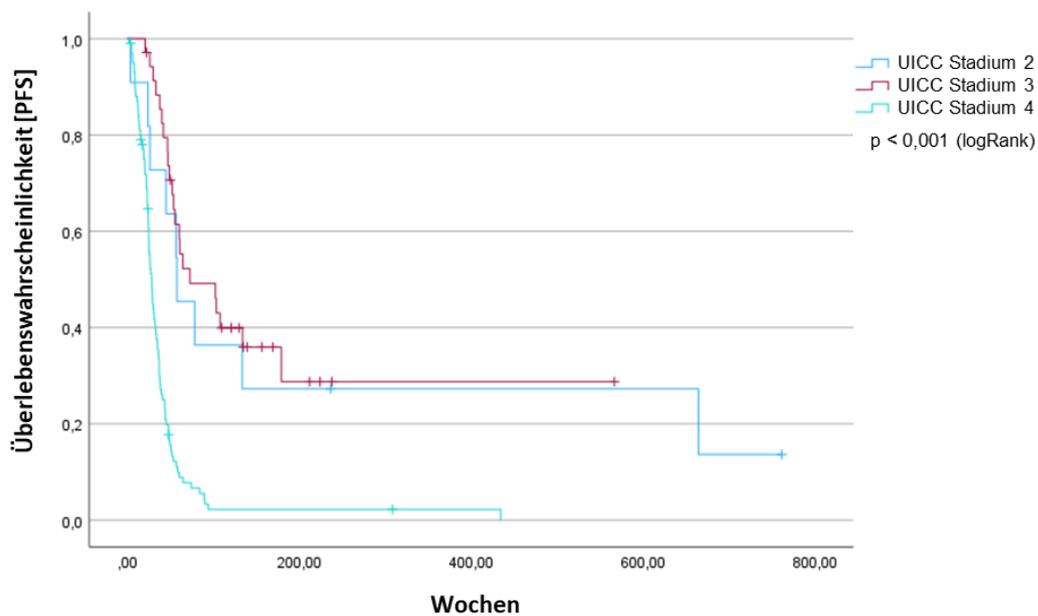


Abbildung 16: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom UICC - Status

Abbildung 15 und 16 zeigen eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit hohem UICC – Stadium.

Lokalisation des Tumors:

Bei 101 Patienten (49,3%) befand sich der Primärtumor in der rechten Lunge und bei 90 Patienten (43,9%) in der linken Lunge. Bei 14 Patienten blieb der Tumorsitz unbekannt (6,8%).

4.8. Analyse der bronchialen Obstruktion

Im ersten Schritt wurde analysiert, ob eine bronchiale Obstruktion bei Diagnosestellung einen Einfluss auf das Überleben der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom hat. Es wurden verschiedene Definitionen der bronchialen Obstruktion untersucht. Zunächst wurden die Patienten nach dem Vorliegen einer COPD, die als nicht-reversible Obstruktion nach Tiffenau -Index (< 70) definiert ist, gruppiert.(96)

Die Überlebenszeitanalyse hinsichtlich der COPD ergab keinen signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben der Patienten mit COPD oder ohne COPD ($p=0,602$) (Abbildung 17 und 18).

In einem weiteren Schritt ergab die ROC-Analyse als optimalen Cut Off Wert für das Gesamtüberleben einen FEV1-Wert von 54 %.

Die Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der FEV1 zeigte kein signifikantes Ergebnis ($p=0,757$) (Abbildung 19 und 20).

Auch ein verminderter PEF Wert und ein erhöhter sR_{tot} , ebenfalls Marker der bronchialen Obstruktion, waren in der analysierten Kohorte nicht mit einem reduzierten Überleben assoziiert. Auch hier zeigte die Überlebenszeitanalyse keine signifikanten Ergebnisse.

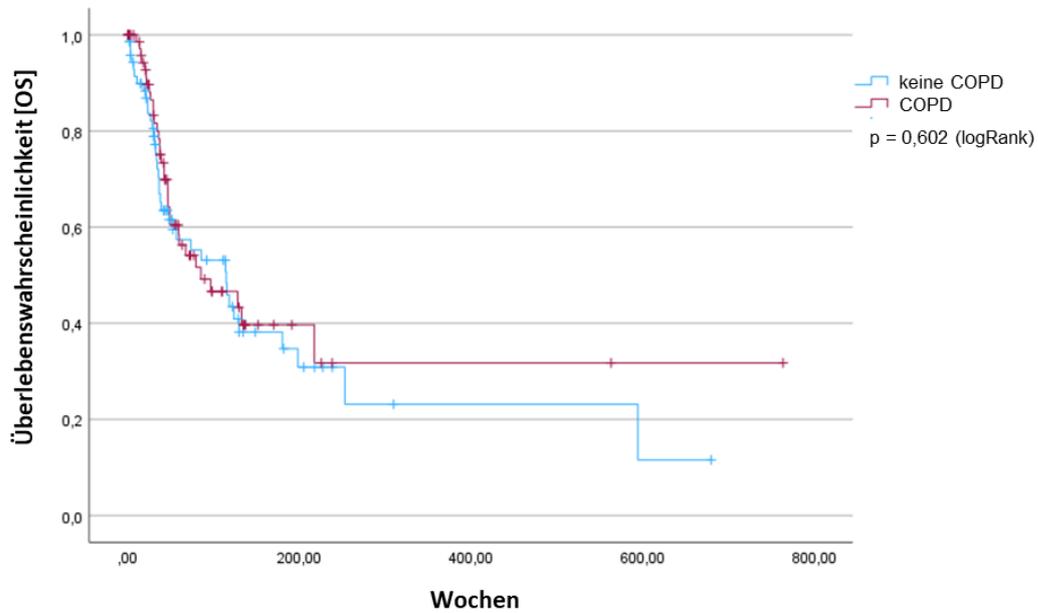


Abbildung 17: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig von der bronchialen Obstruktion

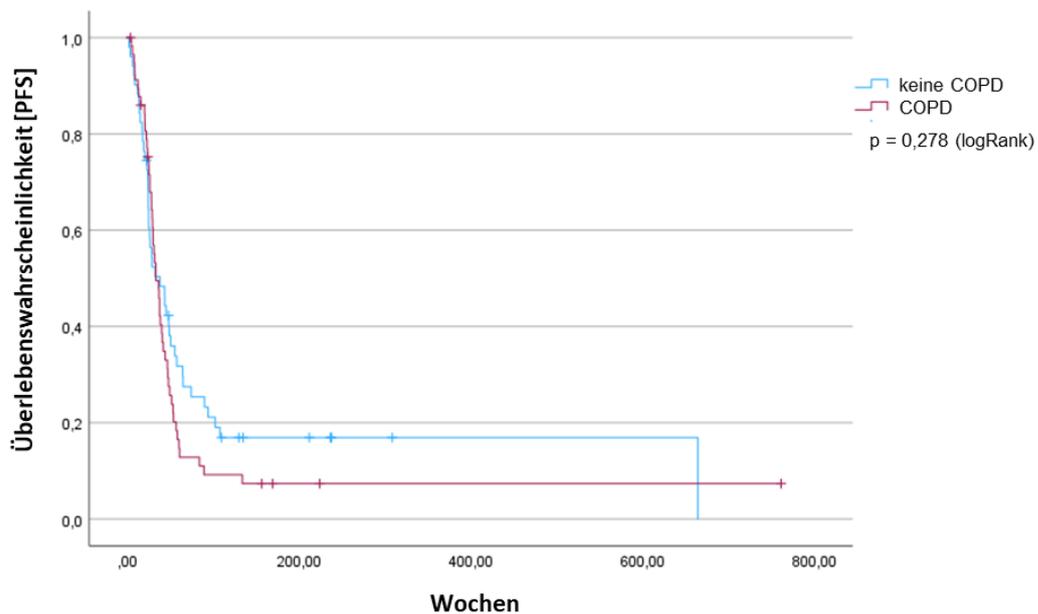


Abbildung 18: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig von der bronchialen Obstruktion

Abbildung 17 und 18 zeigen keinen signifikanten Einfluss einer bronchialen Obstruktion auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

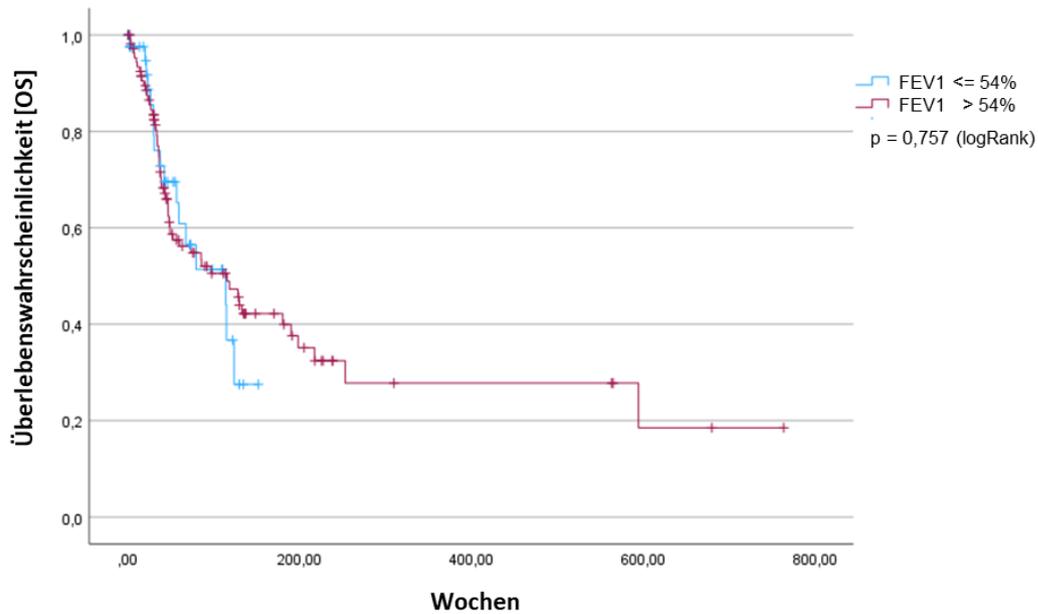


Abbildung 19: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom forcierten expiratorischen Volumen

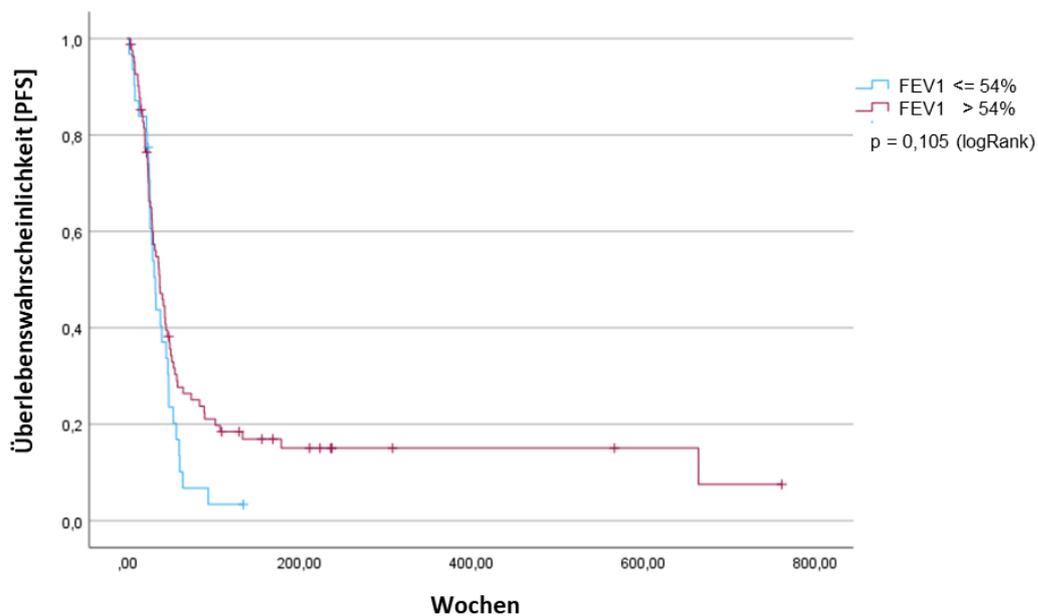


Abbildung 20: : Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom forcierten expiratorischen Volumen FEV₁ – PFS

Abbildung 19 und 20 zeigen keinen signifikanten Einfluss des forcierten expiratorischen Volumens (FEV₁) auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Die Analyse weiterer Parameter der bronchialen Obstruktion wie PEF und sRtot waren ebenfalls nicht mit einer verringerten Überlebensrate in unserer Kohorte assoziiert (Abbildung 21-24).

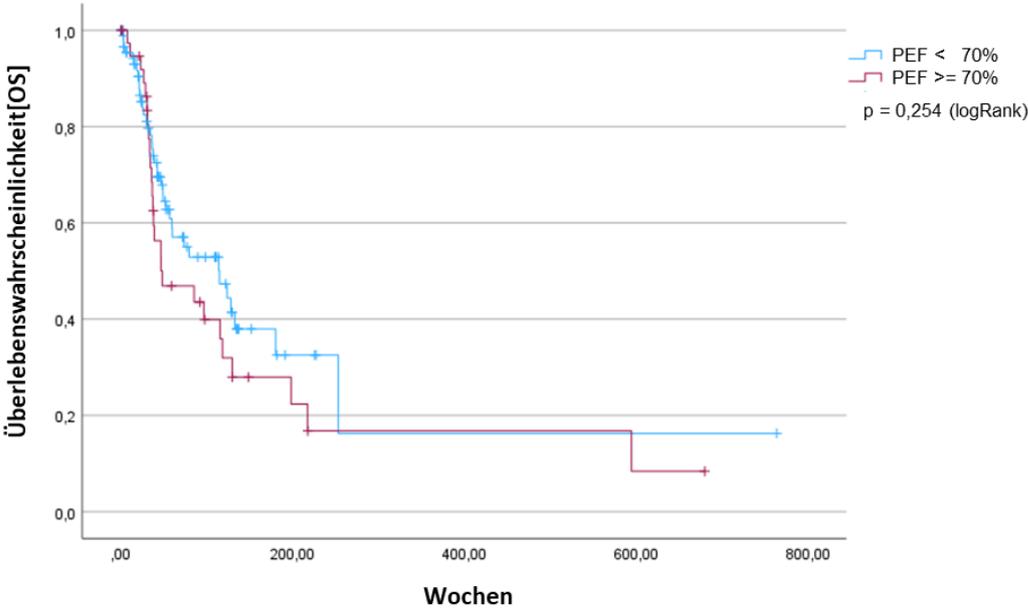


Abbildung 21: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom expiratorischen Spitzenfluss

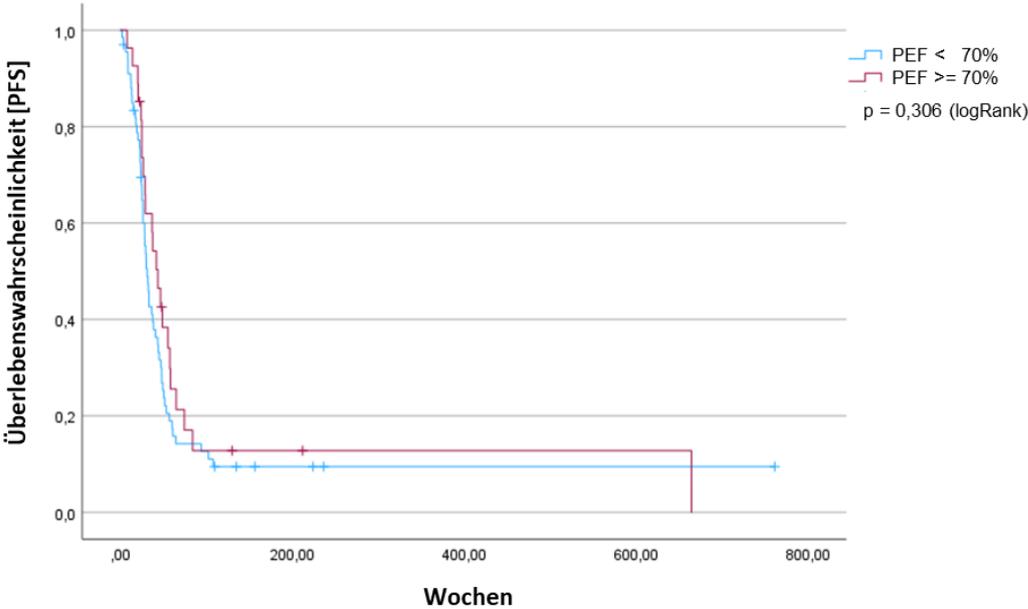


Abbildung 22: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom expiratorischen Spitzenfluss

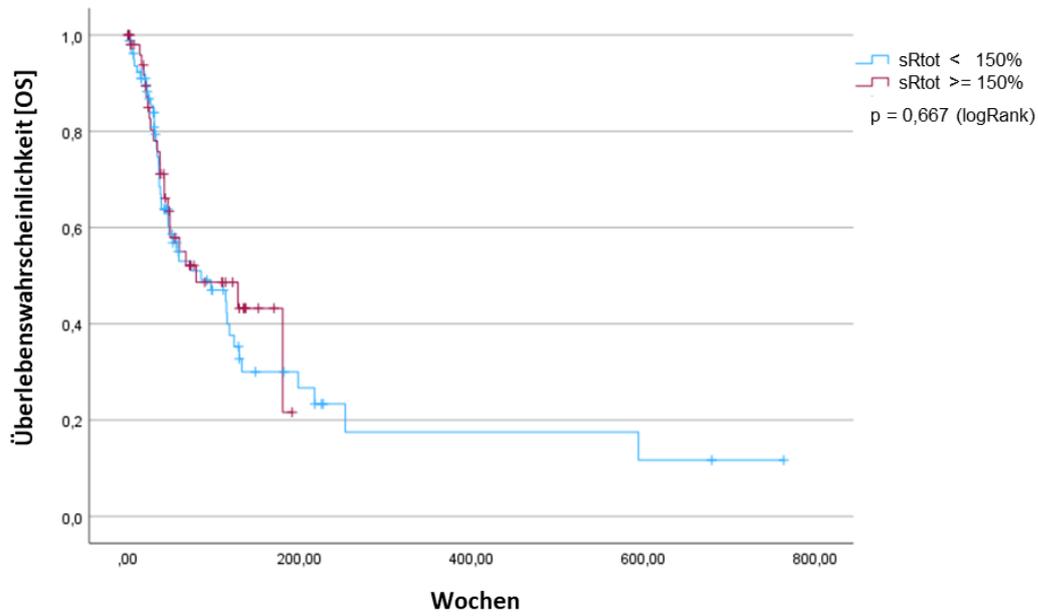


Abbildung 23: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Atemwegswiderstand

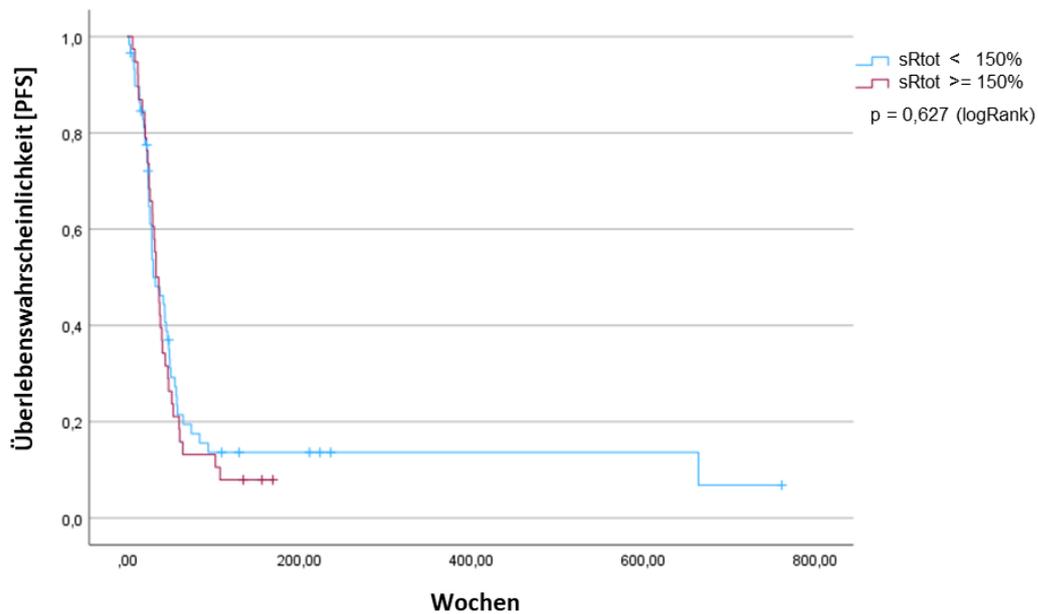


Abbildung 24: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Atemwegswiderstand

Abbildung 21 bis 24 zeigen auch für weitere Parameter der bronchialen Obstruktion keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

4.9. Analyse der Lungenüberblähung

Obwohl das Ausmaß der prätherapeutischen bronchialen Obstruktion nicht mit dem Outcome der Patienten korrelierte, zeigte sich, dass die Überblähung der Lunge in der analysierten Kohorte ein starker prognostischer Faktor war. Die Kohorte wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe hatte ein Lungenresidualvolumen von mehr als 170 % des Solls und die andere Gruppe ein Residualvolumen unter 170% des Solls. In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich eine signifikant verminderte OS der Patienten mit einem Residualvolumen über 170% vom Soll ($p < 0,001$) (Abbildung 25).

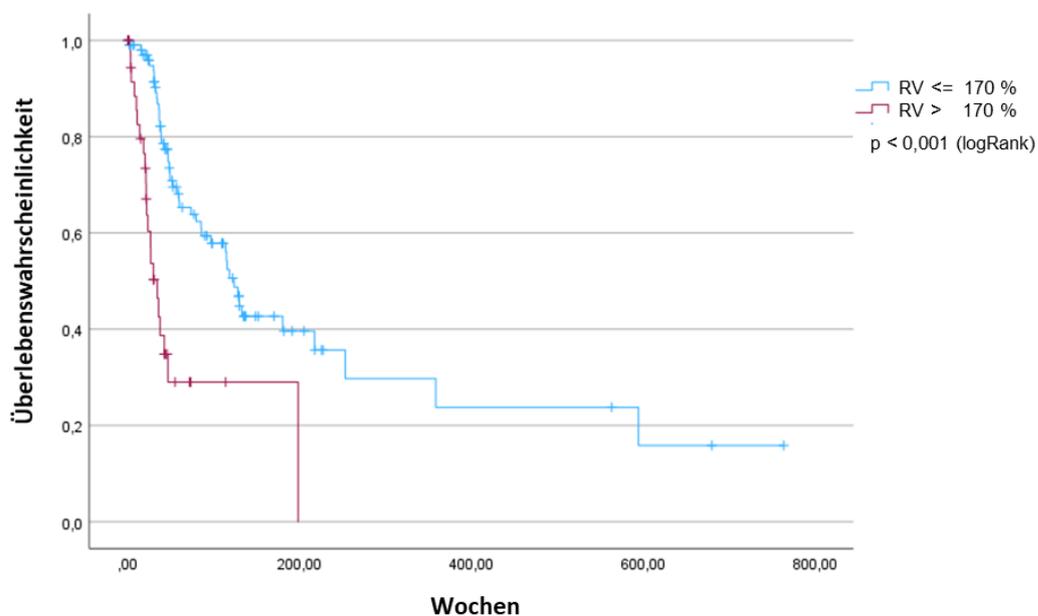


Abbildung 25: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Residualvolumen

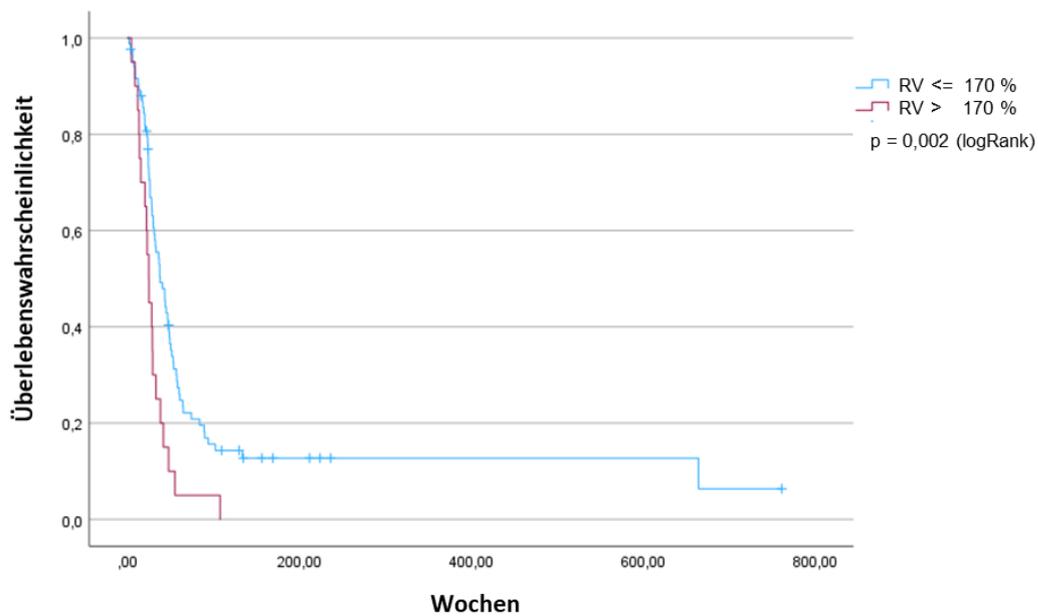


Abbildung 26: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom Residualvolumen

Abbildung 25 und 26 zeigen für ein hohes Residualvolumen eine signifikante Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Ein weiterer Parameter um den Schweregrad der Überblähung zu messen und unterschiedliche Lungenvolumina zu korrigieren, ist der RV/TLC - Quotient. Auch dieser wurde für die Überlebenszeitanalyse herangezogen und es ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$). Es zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten mit einem niedrigeren RV/TLC - Quotienten. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einem niedrigen RV/TLC - Quotienten aus der Lungenfunktion beträgt 124,1 Wochen wohingegen Patienten mit einem erhöhten RV/TLC - Quotienten nur eine mediane Überlebenszeit von 34,6 Wochen hatten (Abbildung 27 und 28).

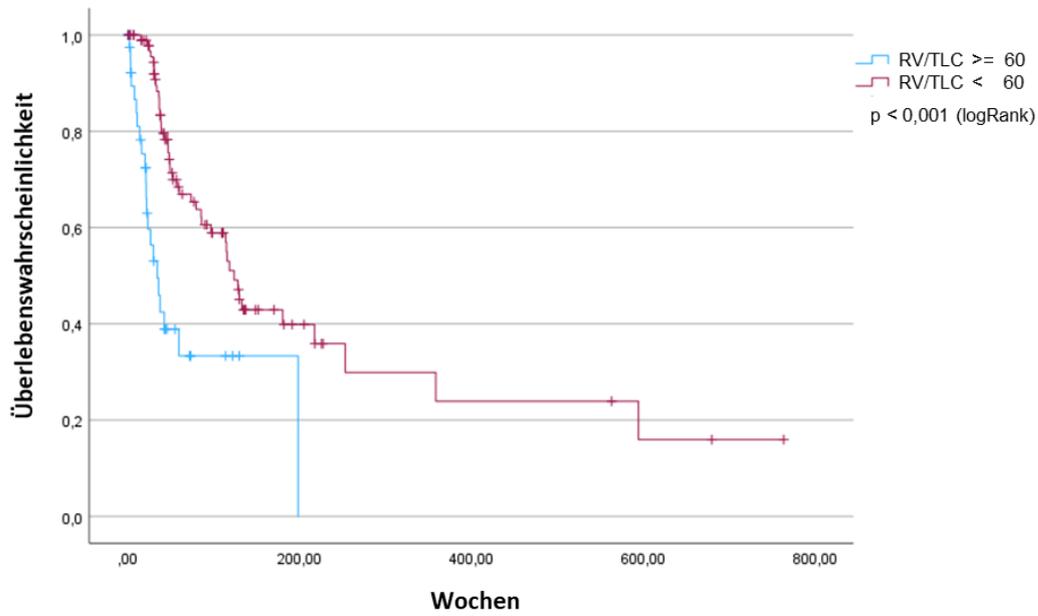


Abbildung 27: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig vom RV / TLC Quotienten

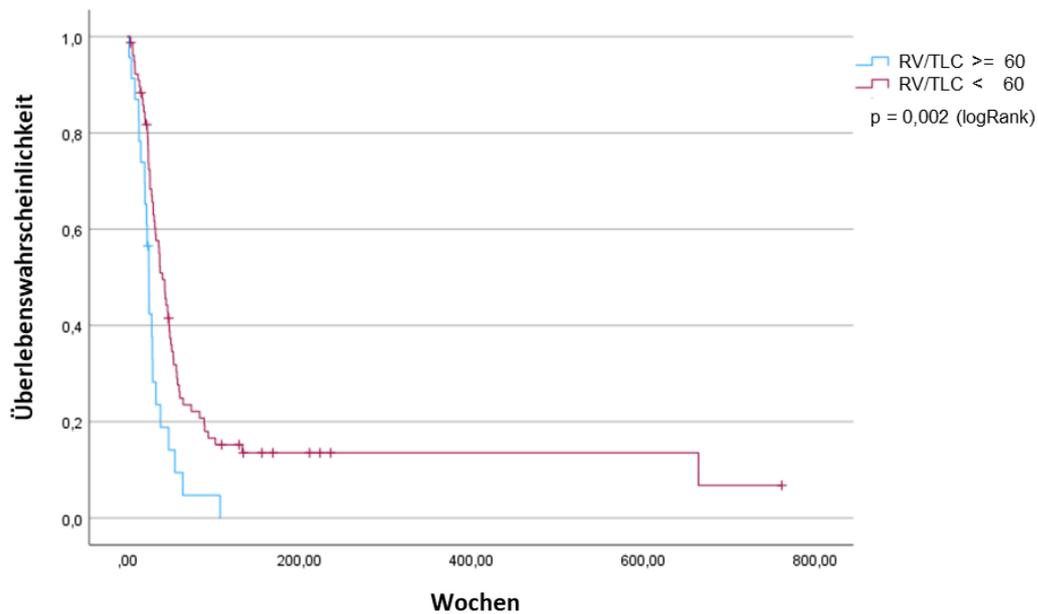


Abbildung 28: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig vom RV / TLC - Quotienten

Abbildung 27 und 28 zeigen auch für einen höheren RV/TLC - Quotienten einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

4.10. Kürzeres Gesamtüberleben bei reduzierter Diffusionskapazität

In einem weiteren Schritt wurde die prätherapeutische Diffusionskapazität (DLCOc) in Korrelation mit dem Überleben in unserer Kohorte untersucht. Zunächst wurde die DLCOc auf das Alveolarvolumen korrigiert, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Es zeigte sich, dass Patienten mit reduzierter DLCOc ($\leq 50\%$ des erwarteten Wertes) ein signifikant reduziertes OS aufwiesen ($p=0,007$) (Abbildung 29). Patienten, die eine Diffusionskapazität von $> 50\%$ aufwiesen, hatten eine mediane Überlebenszeit von 118,6 Wochen wohingegen Patienten mit einer stark verminderten Diffusionskapazität nur eine mediane Überlebenszeit von 47 Wochen hatten. Das progressionsfreie Überleben betrug bei DLCOc $< 50\%$, im Mittelwert 6,3 Wochen und bei DLCOc $> 50\%$ 142,1 Wochen (Abbildung 30).

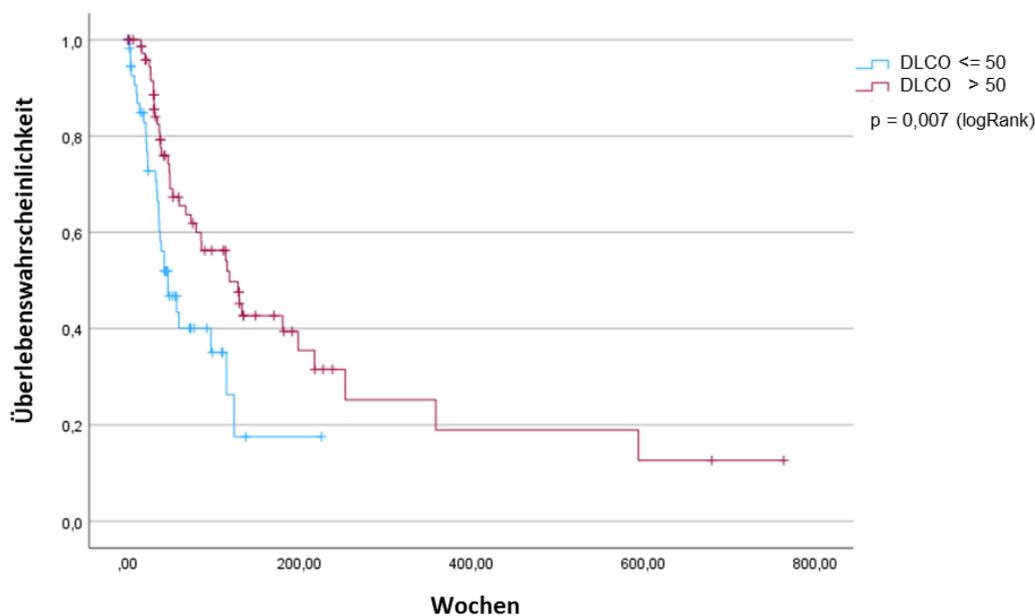


Abbildung 29: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig von der Diffusionskapazität

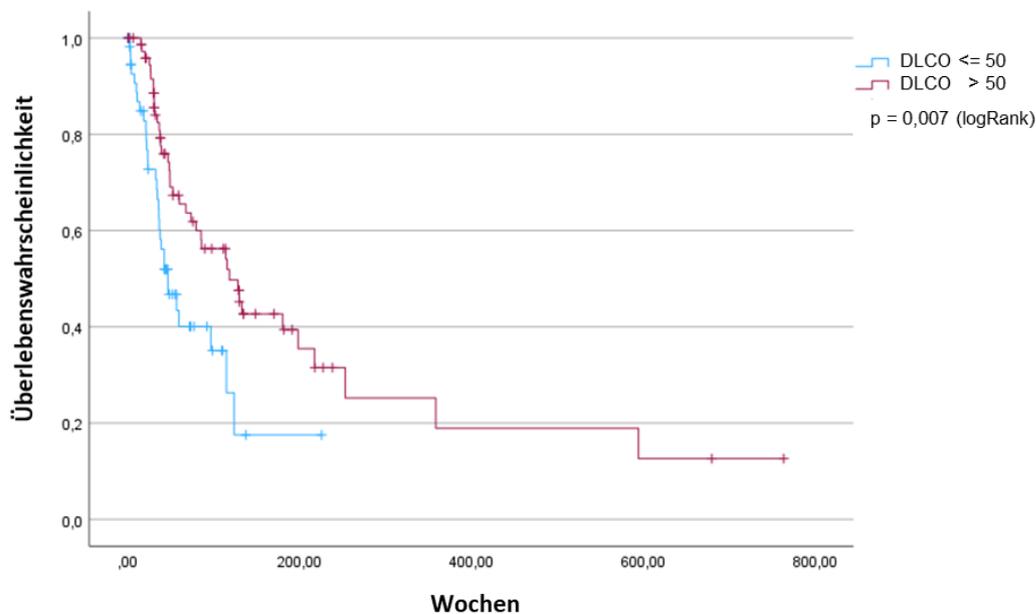


Abbildung 30: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig von der Diffusionskapazität

Abbildung 29 und 30 zeigen für Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

4.11. Emphysematische Lungenfunktion

Die Untersuchung der Wertelage zeigt, dass Patienten mit einem emphysematischen Lungenfunktionsmuster (überblähte Lunge und reduzierte Diffusionskapazität) von einer erhöhten Mortalität betroffen waren.

Um zu evaluieren, ob diese Patienten einen typisch emphysematisch klinischen Phänotyp aufwiesen, wurden weitere Parameter wie den Body -Mass -Index (BMI), den ECOG-Status und den Raucherstatus hinzugezogen, da es sich hierbei um typische Merkmale des emphysematischen Typs handelt. Es konnten so verschiedene Gruppen des Emphysemtyps herausgearbeitet werden.

In der analysierten Kohorte waren 28 Patienten durch beides, einen RV/TLC > 60% und DLCOc ≤ 50% charakterisiert (Emphysemgruppe).

36 Patienten wiesen dagegen weder eine Überblähung der Lunge noch eine reduzierte Diffusionskapazität auf (Nicht - Emphysemgruppe). 64 Patienten hatten eines von

beiden Merkmalen (Mischgruppe). 77 Patienten wurden wegen fehlender Werte (entweder RV/TLC oder DLCOc) von der Analyse ausgeschlossen.

Die Patienten, die der Emphysemgruppe zugeordnet wurden, waren im Vergleich zur Nicht-Emphysemgruppe ($p = 0,007$) oder der gemischten Gruppe ($p < 0,001$) signifikant älter. Des Weiteren wies die Emphysemgruppe im Vergleich zu den Patienten ohne Emphysem einen signifikant niedrigeren BMI auf, während es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Emphysemgruppe und der gemischten Gruppe gab.

Zusätzlich war der ECOG-Performance-Status bei Patienten der Emphysemgruppe im Vergleich zu Patienten ohne Emphysem ($p < 0,015$) und der gemischten Gruppe ($p < 0,001$) signifikant schlechter.

	Emphysem	Nich- Emphysem	Emphysem Vs. Nicht-Emphysem	Gemischt	Emphysem Vs. Gemischt
	n = 28	n = 36		n = 64	
Geschlecht					
Männlich	16 (57.1)	19 (52.8)		40 (62..57)	
Weiblich	12 (42.9)	17 (47.2)		24 (37.5.)	
Alter	71.1 ± 8.4	64.8 ± 8.1	p = 0.007	63.4 ± 9.0	p < 0.001
BMI	24.1 ± 5.2	25.7 ± 4.2	p = 0.053	25.2 ± 4.0	p = 0.030
Initialer ECOG					
0	1 (3.6)	10 (27.8)	p = 0.015	17 (26.6)	p < 0.001
1	7 (25.0)	14 (38.9)		29 (45.3)	
2	10 (35.7)	5 (13.9)		5 (7.8)	
3	3 (10.7)	1 (2.8)		0 (0)	
4	1 (3.6)	1 (2.8)		0 (0)	
Unbekannt	6 (21.4)	15 (21.7)		13 (20.3)	
Raucher Status					
Ehemalige Raucher	9 (32.1)	15 (41.7)	p = 0.477	19 (29.7.7)	p = 1.0
Aktuelle Raucher	13 (46.4)	14 (38.9)		28 (43.8)	
Nichtraucher	1 (3.6)	(0)		1 (1.6)	
Unbekannt	5 (17.9)	7 (19.4)		16 (25.0)	
UICC Stadium					
I	1 (3.6)	0 (0)	p = 0.509	0 (0)	p = 0.122
Ii	1 (3.6)	2 (5.6)		8 (12.5)	
Iii	4 (14.3)	9 (25.0)		15 (23.4)	
Iv	22 (78.6)	25 (69.4)		39 (60.9)	
Unbekannt	0 (0)	0 (0)		2 (3.1)	
Kardiovaskuläre Erkrankung					
Yes	15 (53.6)	17 (47.2)	p = 0.950	32 (50)	p = 0.753
No	13 (4.,4)	19 (52.8)		32 (50)	

Tabelle 10: Merkmale und Vergleich der Patienten, klassifiziert hinsichtlich ihres emphysematischen Phänotyps

4.12. Prognostische Bedeutung des Lungenemphysems

Die Kombination beider Parameter (überblähte Lunge und reduzierte Diffusionskapazität), die sich bei der emphysematischen Subgruppe zeigten, erwies sich als starker Prädiktor für das Gesamtüberleben in der SCLC-Kohorte. Patienten, die der Emphysemgruppe zugeordnet wurden, zeigten ein signifikant reduziertes OS im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ($p < 0,001$) (Abbildung 31).

Die Nicht-Emphysemgruppe zeigte eine mediane Überlebenszeit von 115,9 Wochen, bei der Emphysemgruppe lag die mediane Überlebenszeit bei 23,6 Wochen.

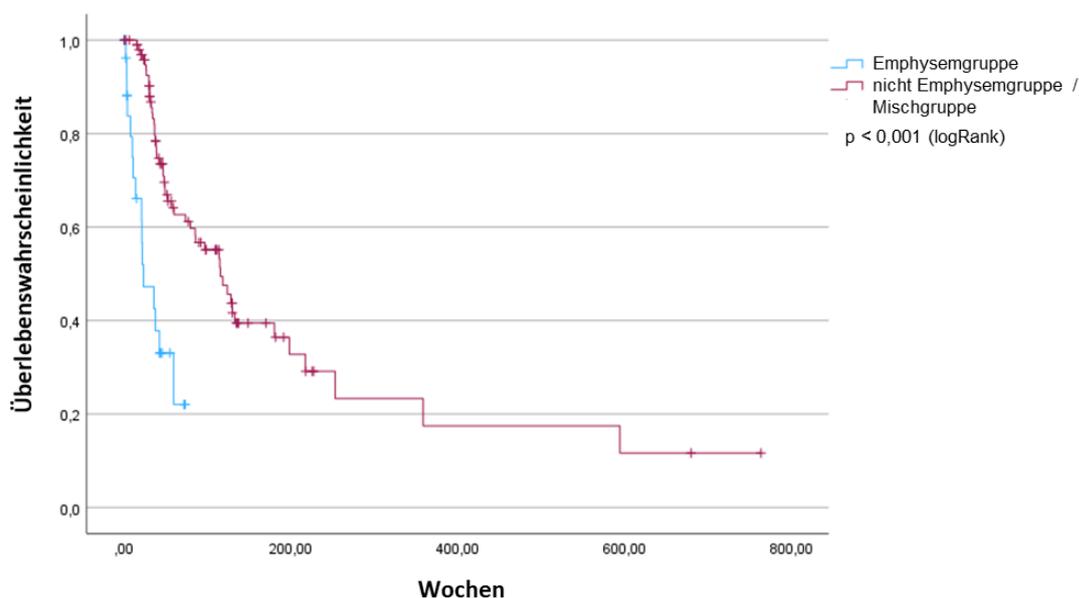


Abbildung 31: Überlebenskurven für das Gesamtüberleben abhängig von der Emphysemgruppen

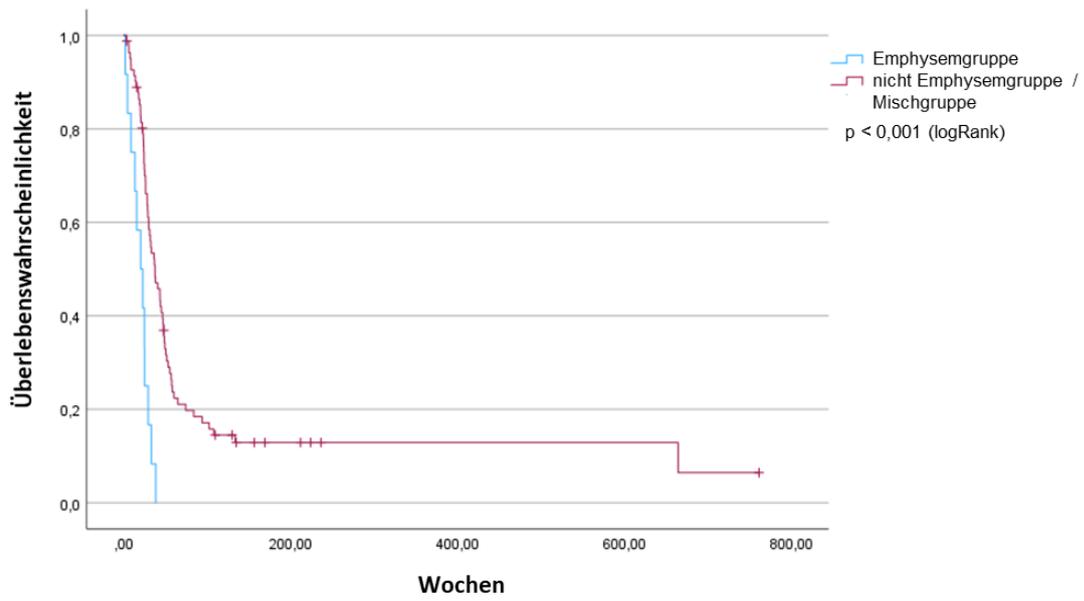


Abbildung 32: Überlebenskurven für das progressionsfreie Überleben abhängig von der Emphysemgruppen

Abbildung 31 und 32 zeigen für Patienten aus der Emphysemgruppe einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

5. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie untersuchten wir eine Kohorte von 205 Patienten, bei denen zwischen 2010 und 2018 die Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) gestellt wurde. Angesichts der Tatsache, dass die Mehrheit der SCLC-Patienten Raucher sind und dies eng mit der Komorbidität COPD verbunden ist, war es unser Ziel zu untersuchen, ob prätherapeutische Lungenfunktionstests prognostische Marker für das Gesamtüberleben von SCLC-Patienten liefern können. Unsere Studienpopulation repräsentiert eine klassische SCLC-Kohorte, in der ein Großteil der Patienten männlich ist, eine große Mehrheit raucht und 90 % der Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert wurden.

Unsere Studie steht somit im Einklang mit früheren Untersuchungen an SCLC-Patienten (97).

5.1. Prädikatives Potenzial der bronchialen Obstruktion

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Atemwegsobstruktion auf der Grundlage spirometrischer Lungenfunktionstests (FEV1 und FEV1/FVC) und der verschiedenen COPD GOLD-Stadien keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in der SCLC-Kohorte hatten. Hinsichtlich der Entwicklung eines Lungenkarzinoms und dem Zusammenhang der lungenfunktionellen Parameter konnte bereits mehrfach ein Zusammenhang gefunden werden. Bereits eine geringe Verminderung der Einsekundenkapazität scheint ein deutliches Krebsrisiko darzustellen (79-82).

In einer 1996 veröffentlichten Studie von Hole et al. zeigte sich bei initial gesunden Menschen ein positiver Zusammenhang zwischen einer verminderten FEV1 und erhöhter Mortalität durch Bronchialkarzinome, koronare Herzerkrankung, Apoplex und Erkrankungen des Respirationstraktes (98).

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es allerdings noch keine Ergebnisse, die den Einfluss auf das Überleben der Patienten bei bereits diagnostiziertem Lungenkrebs aufzeigten.

Unsere Ergebnisse decken sich mit früheren Studien. Ju et al. analysierten in ihrer Studie 110 SCLC-Patienten unter Chemotherapie. Auch hier hatte die Diagnose COPD keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten (99). Die gleichen Ergebnisse wurden in einer kürzlich veröffentlichten koreanischen Studie gefunden, in

der 3763 Patienten mit NSCLC und SCLC retrospektiv hinsichtlich respiratorischer Parameter als Prognosefaktor untersucht wurden (99).

Eine weitere Studie aus China untersuchte 449 Lungenkrebspatienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Auch hier wurde kein prognostischer signifikanter Einfluss der COPD bei Patienten sowohl mit NSCLC als auch mit SCLC festgestellt. Während NSCLC-Patienten mit COPD ($FEV_1/FVC < 0,7$) und einem $FEV_1 < 80\%$ ein schlechteres Ergebnis hatten, zeigte sich dies bei Patienten mit SCLC nicht (100).

Es konnte bereits bestätigt werden, dass die Diagnose COPD eindeutig mit der Entwicklung eines SCLC korreliert (101-103).

Beispielsweise zeigten Zamarrón et al. in einer Studie, dass die überblähte Lunge einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms darstellte. 848 COPD-Patienten wurden hierbei einbezogen. Die Patienten wurden einer Lungenfunktionsuntersuchung unterzogen. Eine Lungenüberblähung war hier als funktionelle Residualkapazität über 120% vom Soll definiert. Nach einem Beobachtungszeitraum entwickelten 2,9% der COPD-Patienten ein Lungenkarzinom. Davon hatten 88% ein nicht kleinzelliges Lungenkarzinom und 12% ein kleinzelliges Lungenkarzinom. Die Autoren konnten mit ihrer Studie aufzeigen, dass in der COPD Kohorte die überblähte Lunge einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkrebs darstellte (104).

Es gibt bisher aber keine eindeutigen Hinweise darauf, dass die Komorbidität COPD auch die Prognose von SCLC-Patienten beeinflusst.

Eine weitere Studie untersuchte 170 SCLC-Patienten mit prätherapeutischen Lungenfunktionstests. In dieser Kohorte wurde kein prognostischer Einfluss von COPD auf das Überleben gefunden. Dahingegen konnte in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen einer FEV_1 von $< 80\%$ und einem damit verbundenen leicht verringerten Überleben (105) gezeigt werden.

In dieser Studie wurde, auf Grundlage von ROC-Analysen, ein optimaler Cut Off Wert für die FEV_1 von $< 54\%$ festgelegt. Der Vergleich von Patienten mit einer $FEV_1 < 54\%$ gegenüber $> 54\%$ zeigte hinsichtlich des Überlebens der Patienten keinen signifikanten Unterschied.

Nur eine Untersuchung konnte die prognostische Bedeutung eines reduzierten FEV_1/FVC -Verhältnisses bei SCLC Patienten mit begrenzter Erkrankung aufweisen

(106). Dieses Ergebnis könnte darauf zurückzuführen sein, dass es in dieser Kohorte aufgrund der begrenzten Erkrankung der Patienten mehr Langzeitüberlebenden gab.

Unter Berücksichtigung der genannten Studien lässt sich feststellen, dass die vorgestellten Ergebnisse mit früheren Daten übereinstimmen. Eine Obstruktion der Atemwege sowie eine COPD beeinflussten die Prognose von SCLC-Patienten im Allgemeinen nicht. Spirometrische Lungenfunktionswerte haben demnach keine Vorhersagekraft für das Überleben von SCLC-Patienten.

5.2. Prädikatives Potenzial der Diffusionsmessung

Die vorgestellten Analyseergebnisse ergänzen auf der anderen Seite vorhandenes Wissen darüber, dass eine überblähte Lunge, sowie eine reduzierte Diffusionskapazität stark mit einer schlechten Prognose bei SCLC-Patienten korreliert sind. Patienten mit beiden Bedingungen, die einen emphysematischen Phänotyp repräsentieren, hatten das schlechteste Ergebnis. Bezogen auf die Diffusionskapazität, wurde die untersuchte Kohorte in Patienten mit Messwerten <50% vom Sollwert und > 50% vom Sollwert eingeteilt.

Bei der Analyse des optimalen Cut-off Werts mittels ROC-Analyse wurden die bestehenden Cut-off Werte zur Definition einer schweren Lungenüberblähung und einer moderaten Beeinträchtigung der Diffusionskapazität bestätigt. Dies untermauert die vorgestellten Ergebnisse, denn die empfohlene Bewertung der Lungenfunktionstests korreliert mit dem Outcome von SCLC-Patienten.

Die zu dieser Untersuchung gemachten Recherchen zufolge gibt es keine früheren Veröffentlichungen, in denen die prognostische Bedeutung erweiterter prätherapeutischer Lungenfunktionstests einschließlich Bodyplethysmographie und Messung der Diffusionskapazität bei SCLC-Patienten untersucht wurde. Bislang sind diese Verfahren international kein Standard in der prätherapeutischen Beurteilung von SCLC-Patienten. Es gibt nur wenige Daten, die belegen, dass ein Lungenemphysem für die Entwicklung von Lungenkrebs prädisponiert ist (101, 107). Die Auswirkungen eines Lungenemphysems auf die Prognose von Lungenkrebspatienten wurden jedoch bisher nicht untersucht.

Bezogen auf die Diffusionskapazität lassen sich in der Literatur einige Studien finden.

De Torres et al. untersuchten, ob eine schlechtere Diffusionskapazität der Lunge bei COPD Patienten mit einem höheren Lungenkrebsrisiko assoziiert war (108). Die Autoren konnten aufzeigen, dass eine verminderte Diffusionskapazität (< 60%) mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert war. Speziell für das kleinzellige Lungenkarzinom ergab sich bei den Untersuchungen von Videtic et al. eine erhöhte behandlungsbedingte Toxizität bei Patienten im limitierten Stadium, die eine verminderte Diffusionskapazität aufwiesen (<60%) (109). Patienten, bei denen eine durch die verminderte Diffusion bedingte Behandlungsunterbrechung einer Chemo- oder Radiotherapie stattfand, hatten eine besonders schlechte Prognose und somit vermuten die Autoren, dass die Diffusionskapazität eine wichtige Rolle in der Vorhersehbarkeit eines schlechten Outcomes bei Lungenkrebs Patienten spielt. Eine verminderte Diffusionskapazität der Lunge kann ebenfalls die respiratorischen Komplikationen nach einer Lungenresektion und somit das postoperative Outcome verschlechtern (110). In dieser Studie wurden retrospektive Analysen durchgeführt, um zu untersuchen, ob eine verminderte Diffusionskapazität der Lunge eine Auswirkung auf die postoperative Prognose von Lungenkrebs Patienten hat. Auch hier unterstreichen die Ergebnisse die Relevanz der Diffusionskapazität für die Einschätzung der Patientenprognose.

Zu diesem Resultat kommen auch Sumin Shin et al. Die Autoren konnten bei Patienten mit nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen herausfinden, dass das Risiko für postoperative Komplikationen mit schlechter Lungendiffusionskapazität steigt. Eine Diffusionsmessung vor und nach neoadjuvanter Radiochemotherapie in Bezug auf das postoperative Outcome sei sehr hilfreich für die Risikobewertung (96, 111).

Die aktuellen Studiendaten belegen den deutlichen Mehrwert der Bodyplethysmographie und der Diffusionskapazität für eine umfassende Beurteilung des SCLC. Die Identifizierung von Patienten, die sowohl unter schwerer Lungenüberblähung als auch unter Beeinträchtigungen des Gasaustauschs leiden, ist wichtig, da diese Parameter ein erhebliches Risiko für eine frühe Verschlechterung des Zustands darstellen, wie auch mit der aktuellen Kohorte festgestellt wurde. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie sollte die Bodyplethysmographie und die Messung der Diffusionskapazität unbedingt zur Standarddiagnostik bei Patienten mit Lungenkarzinom gehören. Dies ermöglicht einen individuelleren Behandlungsansatz

für Patienten mit Lungenkarzinom, der auch die Komorbidität eines Lungenemphysems frühzeitig berücksichtigt.

Eine konsequente Atemphysiotherapie und eine optimale Behandlung mittels Bronchodilatoren sollten ebenfalls unabdingbar durchgeführt werden. Da frühere Daten darauf hindeuten, dass die Raucherentwöhnung insbesondere bei begrenzten Erkrankungen des SCLC zu einem verbesserten Überleben führt (112), wird bei diesen Patienten eine strikte Anleitung zur Raucherentwöhnung empfohlen.

Mehrere Studien zeigen, dass individuell angepasste Trainingsprogramme als ergänzende Therapie in der Behandlung von Lungenkrebspatienten eingesetzt werden können, um deren Lebensqualität zu verbessern.

Trainingsprogramme können unter anderem Ausdauertraining, Krafttraining, Atemübungen, Entspannungsübungen sowie Koordinations- und Gleichgewichtsübungen beinhalten.

Sowohl aerobes Training als auch Krafttraining und Atemübungen können positive Auswirkungen auf die Lebensqualität und die körperlichen Symptome von Lungenkrebspatienten haben. Insbesondere kann dadurch die Atemfunktion verbessert werden, die körperliche Leistungsfähigkeit gesteigert und Müdigkeit reduziert werden.

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die Wahl der Übungen und die Intensität des Trainings von Patient zu Patient unterschiedlich sein können und individuell angepasst werden sollten (113).

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil in der Behandlung von Lungenkrebspatienten ist die Raucherentwöhnung. Sowohl die Wirksamkeit der Therapie, als auch Rezidivrisiko und andere gesundheitliche Probleme, die mit dem Rauchen einhergehen, können so gesenkt werden (114).

Es ist wichtig, Patienten zu unterstützen und bei der Raucherentwöhnung zu helfen, um das Risiko für Krankheitsprogression und Mortalität zu senken. Dies unterstreicht auch die Bedeutung eines ganzheitlichen Ansatzes bei der Behandlung von Lungenkrebspatienten, neben der Krebstherapie auch die Raucherentwöhnung zu erzielen.(115)

Verschiedene Möglichkeiten der Raucherentwöhnung stehen zur Verfügung, die alle darauf abzielen, das Rauchverhalten zu ändern und Raucherentwöhnung zu erreichen.

Die vorgestellte Studie unterliegt den folgenden Einschränkungen. Es ist möglich, dass der retrospektive Charakter der Analyse zu einer Verzerrung der Auswahl führt. Des Weiteren umfasste die untersuchte Kohorte nur SCLC-Patienten, bei denen die Erstdiagnose zwischen 2010 und 2018 gestellt wurde. In den letzten Jahren hat sich bereits hinsichtlich der Therapie von SCLC-Patienten einiges geändert. Die Inklusion von Checkpoint-Inhibitoren und moderne Bestrahlungsverfahren konnten in der vorgestellten Studie deshalb noch nicht berücksichtigt werden. Da die vorgestellte Studie die erste ist, die einen offensichtlichen Zusammenhang zwischen erweiterten Lungenfunktionstests und dem Überleben von SCLC-Patienten aufzeigt, ist es sinnvoll die Ergebnisse in einer weiteren, prospektiven Studie zu validieren.

6. Zusammenfassung

Pro Jahr erkranken ca. 7500 Patienten erstmalig an einem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC - Small cell lung cancer). Das kleinzellige Lungenkarzinom macht 15 bis 17 Prozent aller Lungenkarzinome aus (19, 26). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt zwischen 66 und 68 Jahren (25). Das Rauchen zählt zu den Hauptrisikofaktor des kleinzelligen Lungenkarzinoms und nahezu alle Patienten waren Raucher (19, 23, 27).

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist einer der aggressivsten bösartigen Tumore der Lunge mit schlechter Prognose (28). Ohne Behandlung führt es in unter 3 Monaten zum Tod (21). Mit einer Chemotherapie erhöht sich das mediane Überleben auf 7 bis 10 Monate. Nach einem Jahr leben nur noch 20 bis 40 Prozent der Patienten (19, 29)

Das kleinzellige Lungenkarzinom metastasiert früh und zeigt eine schnelle Progression. In 80 Prozent der Fälle ist der Krebs bereits metastasiert und die Patienten zeigen durch Metastasen bedingte Symptome (bevorzugt in Lunge, Leber, Gehirn, Nebenniere und Knochen) (30) (19).

Die Basisdiagnostik beim Lungenkarzinom umfasst die Anamnese inklusive klinischer Untersuchung, eine Laboruntersuchung, eine Röntgenthorax Untersuchung, eine Spiral - CT Untersuchung (Oberbauch bis Nebennieren), die Bronchoskopie und die Sonografie des Abdomens.

Die Spirometrie ist eine einfache und nicht- invasive Lungenfunktionsuntersuchung mit der man die dynamischen Lungenvolumina während der maximalen Inspiration und der Expiration sowie die Atemflussverhältnisse messen kann (61). Mittels Spirometrie wird zum Einen die kontinuierliche Atmung aufgezeichnet und zum Anderen werden durch unterschiedlich angeleitete Atemmanöver bestimmte Lungenvolumina und Atemstromstärken gemessen (62). Um exakte Ergebnisse zu erzielen, ist eine gute Mitarbeit des Patienten Grundbedingung (62) und auch die Anleitungen der untersuchenden Person spielen eine wichtige Rolle (63).

Die Bodyplethysmographie ist ein Verfahren zur Bestimmung von statischen Volumina und Atemwegswiderständen (64, 65).

Durch diese Untersuchung wird die funktionelle Residualkapazität bestimmt und so die Bestimmung des Residualvolumens ermöglicht. Durch das Zusammenzählen von Residualvolumen und Vitalkapazität ergibt sich die totale Lungkapazität (66).

Ein entgegengesetzter Zusammenhang zwischen der Lungenfunktion und dem Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln konnte bereits mehrfach belegt werden (79-82).

Studien zeigen, dass bereits eine geringe Verminderung der Einsekundenkapazität (FEV1) als signifikanter prädiktiver Wert für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms herangezogen werden kann und das Risiko signifikant erhöht ist (79, 82).

In dieser Arbeit wurde eine Kohorte mit insgesamt 205 Patienten und einem histologisch gesicherten kleinzelligen Lungenkarzinom retrospektiv untersucht. Dazu wurden patientenspezifische Charakteristika, tumorspezifische Parameter, sowie therapeutische Maßnahmen hinsichtlich ihrer Signifikanz auf das Patientenüberleben untersucht. Der zentrale Teil der Arbeit befasste sich mit den prätherapeutischen Lungenfunktionsparametern (Spirometrie, Bodyplethysmographie, Diffusionsmessung) der Patienten und die Auswirkungen einer erweiterten prätherapeutischen Lungenfunktionsprüfung bei diesen Patienten.

Die Auswertungen erfolgten mittels vergleichender und deskriptiver Analysen, sowie uni- und multivariater Überlebensanalysen.

Eine durch spirometrische Lungenfunktionsdaten gemessene Atemwegsobstruktion hatte in der untersuchten Kohorte keinen Einfluss auf das Überleben. Dahingegen zeigte ein emphysematischer Phänotyp, im Sinne einer überblähten Lunge und eines verminderten Gasaustauschs, bei SCLC-Patienten ein signifikant vermindertes Gesamtüberleben. Die aussagekräftigsten Cut-off-Werte waren $RV/TLC \geq 60\%$ sowie $DLC0c \leq 50\%$. Auf der Grundlage der vorgestellten Ergebnisse empfehlen wir bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine erweiterte prätherapeutische Untersuchung mittels Bodyplethysmographie und Messung der Diffusionskapazität. Darüber hinaus stellen eine konsequente Atemphysiotherapie, die Optimierung der Behandlung mit Bronchodilatoren und die Raucherentwöhnung effektive Methoden dar, um die Lungenüberblähung bei diesen Patienten zu verringern und die Ergebnisse zu verbessern.

7. Literaturverzeichnis

1. Kaukel P, Herth FJFJDP. Diagnostik des Lungenkarzinoms. 2016;13(4):223-32.
2. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch Institut, 2017.
3. Robert Koch Institut: Lungenkrebs. In: Krebsdaten.de URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html [
4. Müller K-M, Wiethage TJDO. Lungentumoren. 2005;11(1):12-5.
5. Krebs in Deutschland für 2007/2008. Robert Koch Institut. 8. Ausgabe 2012.
6. Bundesamt S. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: "Gesundheit in Deutschland 2006".
7. Mao Y, Pan S, Wen SW. Physical Activity and the Risk of Lung Cancer in Canada: Oxford University Press; 2003.
8. Hovanec J, Siemiatycki J, Conway DI. Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies: Public Library of Science (PLoS).
9. Doll R. Uncovering the effects of smoking: historical perspective. 1998;7(2):87-117.
10. Müller FHZfK. Tabakmißbrauch und Lungencarcinom. 1940;49(1):57-85.
11. Simonato L, Agudo A, Ahrens W. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2001.
12. Hecht SS. Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1999;91(14):1194-210.
13. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan: British Medical Journal Publishing Group; 1981.
14. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby SC, et al. Multicenter Case-Control Study of Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Europe. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(19):1440-50.
15. Batzler WU. Krebs in Deutschland. Berlin: Robert-Koch-Inst.; 2008. 112 S. p.
16. Darby S, Hill D, Auvinen A. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies: British Medical Journal Publishing Group; 2005.
17. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer : Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: Elsevier Inc.; 2003.
18. Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, et al. Lungenkarzinom 2018 [Available from: <https://www.onkopedia.com>.
19. Kahnert K, Kauffmann-Guerrero D, Huber RM. SCLC—State of the Art and What Does the Future Have in Store?: Elsevier Inc.; 2016.
20. Travis WD, Brambilla E, Burke AP. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart: Elsevier Inc.; 2015.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Lang-version 1.0 URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.htm> 2018 [
22. Schmitt F, Bubendorf L, Canberk S, Chandra A, Cree I, Engels M, et al. The World Health Organization Reporting System for Lung Cytopathology. Acta Cytologica. 2023;67(1):80-91.
23. Reinmuth N, Hoffmann H. Kleinzelliges Lungenkarzinom. Onkologie up2date. 2019;1(01):27-40.
24. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland Berlin 2016 Berlin: Robert Koch Institut; [Available from: <https://www.krebsdaten.de>.
25. Kraywinkel K, Barnes BJDO. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. 2017;23(5):334-9.
26. Torre LA, Bray F, Siegel RL. Global cancer statistics, 20122015.
27. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors: Oxford University Press; 2010.

28. Reu S, Huber RMJDO. Kleinzelliges Lungenkarzinom. 2017;23(5):340-6.
29. Huber RMTM. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt; 2014. XVI, 313 S. : p.
30. Nicholson G, Andrew, Chansky EE, Kari, Crowley EE, John. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer: Copyright © 2016 by the International Association for the Study of Lung Cancer; 2016.
31. Selective stimulation of small cell lung cancer clonal growth by bombesin and gastrin-releasing peptide: Elsevier Ireland Ltd; 1987.
32. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: Where do we go from here? 2015 Mar 1;121(5):664-72.
33. Travis WD. Lung tumours with neuroendocrine differentiation: Elsevier Ltd; 2009 Sep;45 Suppl 1:251-66. .
34. Travis WD. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004. 344 p.
35. A. Tufman, H. Leuchte, Wulffen Wv, München T. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017. Seiten : 33-4 p.
36. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer: Elsevier Inc.; 1997.
37. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh K-M, Bittinger F, Hengstler J-G, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer - What limits limited disease? Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2002;37:271-6.
38. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron Emission Tomography in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. 2004;22(16):3248-54.
39. A.Tufman, H. Leuchte, W. von Wulffen, et al., München T. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017.
40. Deppermann K-M, Niederle N, Fleckenstein J, Passlick PJDO. Multimodale Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. 2013;19(11):930-9.
41. R.M. Huber, T. Duell, A. Schalhorn, München T. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt; 2014. XVI, 313 p.
42. R. Hatz, H. Winter, J. Bodner, M. Lindner, C. Schneider, München T. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017. XVI, 324 Seiten :106-17 p.
43. Dusmet M, Goldstraw P. Surgery for small cell lung cancer: Elsevier Inc.; 2004.
44. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. New York: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1979.
45. Chua YJ, Steer C, Yip D. Recent advances in management of small-cell lung cancer: Elsevier Ltd; 2004.
46. Faivre-Finn C, Falk S, Ashcroft L. Protocol for the CONVERT trial—Concurrent ONce-daily VErus twice-daily RadioTherapy: an international 2-arm randomised controlled trial of concurrent chemoradiotherapy comparing twice-daily and once-daily radiotherapy schedules in patients with limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) and good performance status: British Medical Journal Publishing Group; 2016.
47. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis: Warde P, Payne D. 500 Sherbourne St. Toronto, Ont. J Clin Oncol 1992; 10:890-5: Elsevier Ireland Ltd; 1993.
48. Fried DB, Morris DE, Hensing TA. A meta-analysis evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small cell lung cancer: Elsevier Inc.; 2003.
49. Kristjansen PEG, Kristensen CA. The role of prophylactic cranial irradiation in the management of small cell lung cancer: Elsevier Ltd; 1993.

50. Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission: Massachusetts Medical Society; 1999.
51. Frédéric V, Céline M, Benoît M. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis: BMC; 2001.
52. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial: Elsevier Ltd; 2015.
53. Kaiser F, Engelhardt M, Rawluk J, Mertelsmann R, Passlick B, Wäsch R. Aktuelle Therapiekonzepte des Lungenkarzinoms. Dtsch med Wochenschr. 2011;136(38):1901-6.
54. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer: Massachusetts Medical Society; 2007.
55. Hurwitz JL, Mccoy F, Scullin P. New Advances in the Second-Line Treatment of Small Cell Lung Cancer. Durham, NC, USA: AlphaMed Press; 2009.
56. O'Brien MER, Ciuleanu T-E, Tsekov H, Shparyk Y, Čučević B, Juhasz G, et al. Phase III Trial Comparing Supportive Care Alone With Supportive Care With Oral Topotecan in Patients With Relapsed Small-Cell Lung Cancer. 2006;24(34):5441-7.
57. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. 1997;15(5):2090-6.
58. Eckardt JR, Pawel Jv, Pujol J-L, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III Study of Oral Compared With Intravenous Topotecan As Second-Line Therapy in Small-Cell Lung Cancer. 2007;25(15):2086-92.
59. Pawel Jv, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. 1999;17(2):658-.
60. Bösch D, Criée C-P. Lungenfunktionsprüfung: Durchführung — Interpretation — Befundung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
61. Criée CP, Berdel D, Heise D, Kardos P, Köhler D, Leupold W, et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. Pneumologie. 2006;60(09):576-84.
62. Criée C-P, Baur X, Berdel D. Leitlinie zur Spirometrie : Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie: © Georg Thieme Verlag KG; 2015.
63. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, Cooper BG, Holmes S, Small I. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group. 2009;18(3):130-47.
64. Criée C-PDA. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). München [u.a.]: Dustri-Verl. Feistle; 2009. VIII, 56 S. p.
65. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ. Body plethysmography – Its principles and clinical use: Elsevier Ltd; 2011.
66. Held M, Baron S, Jany BJD. Funktionsdiagnostik in der Pneumologie. 2018;59(1):15-24.
67. Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie. Vienna: Springer Vienna; 2007.
68. Sorichter S, Scholz T. Lung function diagnostics. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015.
69. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. 2005;26(4):720-35.
70. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. The European respiratory journal. 2005;26(5):948-68.
71. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD): herausgegeben von der

- Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e. V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie 2018.
72. PELLEGRINO R, VIEGI G, JENSEN R. Interpretative strategies for lung function tests. Leeds: Maney; 2005.
 73. VESTBO J, HURD SS, STOCKLEY RA. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. New York, NY: American Thoracic Society; 2013.
 74. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*. 2002;122(3):1037-57.
 75. Hsu CL, Chen KY, Shih JY, Ho CC, Yang CH, Yu CJ, et al. Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. *BMC cancer*. 2012;12:241.
 76. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(8):1402-7.
 77. Lim JH, Ryu JS, Kim JH, Kim HJ, Lee D. Gender as an independent prognostic factor in small-cell lung cancer: Inha Lung Cancer Cohort study using propensity score matching. *PloS one*. 2018;13(12):e0208492.
 78. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *British journal of cancer*. 1991;63(6):986-92.
 79. Calabro E, Randi G, La Vecchia C, Sverzellati N, Marchiano A, Villani M, et al. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programmes. *The European respiratory journal*. 2010;35(1):146-51.
 80. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Marcus EB, Buist AS. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *The American review of respiratory disease*. 1991;144(2):307-11.
 81. Van den Eeden SK, Friedman GD. Forced expiratory volume (1 second) and lung cancer incidence and mortality. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1992;3(3):253-7.
 82. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SFP. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis: BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2005.
 83. Win T, Sharples L, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. *Lung*. 2008;186(2):97-102.
 84. Miller JI, Jr. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993;105(2):347-51; discussion 51-2.
 85. Wang J, Olak J, Ulmann RE, Ferguson MK. Assessment of pulmonary complications after lung resection. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;67(5):1444-7.
 86. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *The American review of respiratory disease*. 1989;139(4):902-10.
 87. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest*. 2001;120(3):705-10.
 88. Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest*. 2005;127(6):1977-83.
 89. Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest*. 1974;66(1):13-6.
 90. Corris PA, Ellis DA, Hawkins T, Gibson GJ. Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax*. 1987;42(4):285-91.
 91. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *The European respiratory journal*. 1998;11(1):198-212.

92. Licker M, Schnyder JM, Frey JG, Diaper J, Cartier V, Inan C, et al. Impact of aerobic exercise capacity and procedure-related factors in lung cancer surgery. *The European respiratory journal*. 2011;37(5):1189-98.
93. Richter Larsen K, Svendsen UG, Milman N, Brenoe J, Petersen BN. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *The European respiratory journal*. 1997;10(7):1559-65.
94. Win T, Jackson A, Sharples L, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest*. 2005;127(4):1159-65.
95. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. 2012;40(6):1324-43.
96. Kahnert K, Lempert LM, Behr J, Elsner L, Bolt TA, Tufman A, et al. Hyperinflation and reduced diffusing capacity predict prognosis in SCLC: value of extended pre-therapeutic lung function testing. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2023;17.
97. Farago AF, Keane FK. *Current standards for clinical management of small cell lung cancer*. China: AME Publishing Company; 2018.
98. Hole DJ, Watt GCM, Davey-Smith G. *Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study*: British Medical Journal Publishing Group; 1996.
99. Heo IR, Kim HC, Lee SJ. *Impact of coexistent preserved ratio impaired spirometry on the survival of patients with lung cancer: Analysis of data from the Korean Association for Lung Cancer Registry*. Melbourne: John Wiley & Sons Australia, Ltd; 2021.
100. Lee S-Y, Choi YJ, Seo JH. *Pulmonary function is implicated in the prognosis of metastatic non-small cell lung cancer but not in extended disease small cell lung cancer*. China: AME Publishing Company; 2019.
101. Mouronte-Roibás C, MD, Leiro-Fernández V, PhD, Fernández-Villar A, PhD. *COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review*. Ireland: Elsevier Ireland Ltd; 2016.
102. Huang R, Wei Y, Hung RJ. *Associated Links Among Smoking, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis in the International Lung Cancer Consortium*. Netherlands: Elsevier B.V; 2015.
103. D'Vito M, COTE C, CELLI B. *Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York, NY: American Thoracic Society; 2012.
104. Zamarrón E, Prats E, Tejero E. *Static lung hyperinflation is an independent risk factor for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease*: Elsevier B.V; 2019.
105. Kang HS, Shin AY, Yeo CD. *A lower level of forced expiratory volume in one second predicts the poor prognosis of small cell lung cancer*. China: AME Publishing Company; 2018.
106. Cho O, Oh Y-T, Chun M. *Prognostic implication of FEV1/FVC ratio for limited-stage small cell lung cancer*. China: AME Publishing Company; 2018.
107. Murakami J, MD, Ueda K, MD, Sano F, MD. *Pulmonary emphysema and tumor microenvironment in primary lung cancer*. United States: Elsevier Inc; 2016.
108. de-Torres JP, MD, Marín JM, MD, Casanova C, MD. *Identification of COPD Patients at High Risk for Lung Cancer Mortality Using the COPD-LUCSS-DLCO*. United States: Elsevier Inc; 2016.
109. Videtic GMM, Stitt LW, Ash RB. *Impaired diffusion capacity predicts for decreased treatment tolerance and survival in limited stage small cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiation*. Shannon: Elsevier Ireland Ltd; 2004.
110. Gu Y, Zhou Y, Chen J. *Value of pulmonary diffusion capacity in predicting the short-term prognosis after lung resection in lung cancer patients*. Tianjin: Chinese Anti-Cancer Association Chinese Antituberculosis Association; 1998.
111. Shin S, Choi YS, Jung JJ. *Impact of diffusing lung capacity before and after neoadjuvant concurrent chemoradiation on postoperative pulmonary complications among patients with stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer*. England: BioMed Central Ltd; 2020.

112. VIDETIC GMM, STITT LW, DAR AR. Continued Cigarette Smoking by Patients Receiving Concurrent Chemoradiotherapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Is Associated With Decreased Survival. Baltimore, MD: American Society of Clinical Oncology; 2003.
113. Codima A, das Neves Silva W, de Souza Borges AP. Exercise prescription for symptoms and quality of life improvements in lung cancer patients: a systematic review. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021.
114. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking Cessation: An Integral Part of Lung Cancer Treatment. Basel, Switzerland: Karger; 2010.
115. Sheikh M, Mukeriya A, Shangina O. Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. Philadelphia: American College of Physicians; 2021.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Diego Kauffmann-Guerrero für meine Annahme als Doktorandin und für die Möglichkeit meine Doktorarbeit im Bereich der Pneumologie in der Medizinischen Klinik V zu schreiben. Ich danke ihm darüber hinaus für die ausgezeichnete Betreuung während der Durchführung der gesamten Arbeit sowie für seine Hilfsbereitschaft bei allen meinen Fragen.

Ein weiterer Dank geht an meine Betreuungskommission, Frau Prof. Dr.med. Amanda Tufman und Herrn Prof. Dr. med. Dominik Modest.

Ein großes Dankeschön geht an meine Eltern, die mir ermöglicht haben Medizin zu studieren, mich während meines gesamten Studiums sehr unterstützt haben und mir bei allen Sorgen immer zu Seite standen. Des Weiteren danke ich meiner Schwester Klara für ihre stete Unterstützung und Ermutigung.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Lempert, Lilli Maria

Name, Vorname

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

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.

Düsseldorf, 28.04.2025

Ort, Datum

Lilli Maria Lempert

Unterschrift Lilli Maria Lempert