

**Retrospektive Analyse der leitliniengerechten Diagnostik und Therapie des
nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms in den Jahren 2015 und 2016
an der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses
Martha Maria Halle-Dölau**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

**vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

von Fabian Görke aus Naunhof

geboren am 18.07.1989 in Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte, KH Martha Maria Halle Dölau

Gutachter:

- Prof. Dr. med. Dirk Vordermark, Universitätsklinikum Halle
- Prof. Dr. med. habil. Stefan Hammerschmidt, Klinikum Chemnitz

Datum der öffentlichen Verteidigung: 18.11.2022

Referat

Ziel dieser Studie war es, die Umsetzung der geltenden Leitlinien in Bezug auf Diagnostik und Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms in den Jahren 2015 und 2016 im onkologischen Zentrum des Krankenhauses Martha Maria in Halle-Dölau zu untersuchen und dabei den Durchdringungsgrad der verbindlichen Leitlinie in Bezug auf stadiengerechte Diagnostik und Therapie zu beurteilen.

Die vorgestellte Studie wurde als monozentrische, retrospektive Fall-Kontroll-Studie konzipiert. Es wurde dabei untersucht, in welchem Maß der Durchdringungsgrad der damals geltenden S3-Leitlinie zur Behandlung von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen erreicht wurde und ob Patienten, welche eine stadien- und leitliniengerechte Therapie erhielten, einen erhöhten Überlebensvorteil vorweisen konnten. Die Datenerfassung erfolgte aus den Patientendaten des Krankenhauses Martha Maria Dölau.

Mit Hilfe von Kaplan-Meyer-Schätzern wurde das jeweilige Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit erfasst. Daraus wurde in den jeweiligen Auswertungskriterien untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Die erhobenen Daten mit der dazugehörigen Auswertung zeigen, dass im Lungenkrebszentrum in Halle-Dölau im Rahmen der interdisziplinären Behandlungskonzepte auf eine explizite Umsetzung der empfohlenen leitliniengerechten Therapie geachtet wird. 81,6 % aller behandelten Patienten erhielten eine nach den damals gültigen Leitlinien geplante Diagnostik und Therapie bzw. wurden im Rahmen eines leitliniengerechten Therapiekonzeptes behandelt. Gleichzeitig konnte man anhand der Überlebenskurven der untersuchten Beurteilungsaspekte erkennen, dass eine leitliniengerechte Therapie des Gesamtüberleben und die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von 415 Tagen gegenüber 135 Tagen signifikant ($p < 0,00001$) verlängerte. Diese Patienten hatten eine verbesserte Prognose.

Zur leitliniengerechten Behandlung zählte ebenfalls die Umsetzung der empfohlenen Diagnostikmittel zur besseren Therapieplanung und Wahl des richtigen Therapiekonzeptes. Daher konnten Patienten ein statistisch signifikant verbessertes Gesamtüberleben aufzeigen, welche im Stadium UICC-Stadium IB bis IIIA eine PET-CT-Bildgebung ($p = 0,01$) und im UICC-Stadium IV eine Mutationsanalyse bei nicht-plattenepithelialen NSCLC erhielten ($p = 0,0031$).

Einen großen Anteil macht bei der leitliniengerechten Therapie, die stadiengerechte Therapie mit den jeweiligen Therapiemöglichkeiten aus. Dabei konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass die konsequente operative Versorgung der UICC-Stadien IA bis IIIA den Patienten zu einem signifikant verlängerten Überleben verhalf ($p = 0,0025$).

Zudem konnte mit Hilfe der ausgewerteten Patientendaten nachgewiesen werden, dass die durchgängige Applikation einer systemischen, zytostatischen Therapie in den UICC-Stadien IB bis IIIA einen Überlebensvorteil hervorbringt ($p = 0,0156$).

Zuletzt zeigte sich, dass Patienten, welche im UICC-Stadium IIIB bis IV eine Second-Line-Therapie erhielten, z.B. aufbauend auf eine Mutationsanalyse, einen Benefit im Rahmen der Gesamtüberlebens hatten ($p < 0,0001$).

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, welche hohe Bedeutung die Umsetzung und Anwendung der beschriebenen Leitlinie zur Behandlung eine NSCLC für die Patienten hat. In allen Beurteilungsaspekten konnte ein Benefit für die leitliniengerechte Umsetzung der Therapieempfehlung nachgewiesen werden. Eine leitliniengerechte Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms verbessert das Gesamtüberleben der Patienten.

Görke, Fabian: „Retrospektive Analyse der leitliniengerechten Diagnostik und Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms in den Jahren 2015 und 2016 an der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha Maria Halle Dölau, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2021.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Lung Foundation
MET	Mesenchymal epithelial transition factor
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
RKI	Robert-Koch-Institut
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Ca	Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHART	Continuous Hyperfraktionated Accelerated Radiotherapy
CT	Computertomografie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical Target Volume
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
LCSG	Lung Cancer Study Group
m	männlich
MTS	Metastasen
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NCDB	National Cancer Data Base
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OP	Operation
PE	Plattenepithel
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
postop.	postoperativ

Abkürzungsverzeichnis

RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
ÜLR	Überlebensrate
ÜLZ	Überlebenszeit
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Das Bronchialkarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2 Histologische Einteilung und Differenzierungsgrade	2
1.1.3. Molekularbiologie	3
1.1.4 Immunhistologie und Immunphänotypisierung	3
1.1.5 Klinische Präsentation	3
1.1.6 Früherkennung des NSCLC	4
1.1.7 Diagnostik des NSCLC.....	5
1.1.8 Staging des NSCLC.....	6
1.1.9 Molekularpathologische Therapiemarker	7
1.2 Leitliniengerechte Therapiestrategien des NSCLC bis 2017	7
1.2.1 Prognoseabschätzung	7
1.2.2 Operative Versorgung	8
1.2.3 Indikation zur Strahlentherapie.....	9
1.2.4 Chemotherapie	10
1.2.5 Systemtherapie im Stadium IIIA, IIIB und IV nach UICC 7	11
1.2.5.1 Stadium IIIA.....	11
1.2.5.2 Multimodale Therapie Stadium IIIA4 und IIIB.....	11
1.2.5.3 Therapieprinzipien Stadium IV mit First-Line-Therapie.....	13
1.2.5.3.1 Second-Line-Therapie plattenepitheliale NSCLC	14
1.2.5.3.2 Second-Line-Therapie nicht-plattenepitheliale NSCLC	15
1.2.5.3.3 Therapie bei aktivierender EGF-Rezeptor-Mutation	15
1.2.5.3.4 Therapie bei ALK-Translokation.....	15
1.2.5.3.5 Therapie bei BRAF-V600-Mutation	16
1.2.5.4 Third-line-Therapie des metastasierten NSCLC.....	16
2. Ziel der Arbeit	16
3. Material und Methodik	17
3.1 Charakterisierungen des Patientenkollektives	17
3.2 Fragestellungen	19
3.3 Studiendesign	20

3.3.1 Kohortendefinition.....	20
3.3.2 Behandlungsplan	21
3.4 Studiendurchführung.....	21
3.4.1 Einschlusskriterien	21
3.4.2 Ausschlusskriterien	21
3.4.3 Initiale Diagnostik	21
3.4.4. Weiterführende Untersuchungen und Nachbeobachtung	22
3.4.5 Begleittherapie	22
3.4.6 Tumorprogress.....	23
3.4.7 Definition Leitlinienkonkordanz.....	23
3.5 Beurteilungskriterien	23
3.5.1 Wirksamkeit der Therapie	23
3.5.2 Durchdringungsgrade.....	24
3.5.3 Gesamtüberlebenszeit	24
3.6 Datenerhebung und statistische Auswertung	24
3.6.1 Datenaufnahme	24
3.6.2 Fallzahlen.....	24
3.6.3 Votum der Ethikkommission	25
3.6.4 Statistische Verfahren	25
3.6.4.1 Allgemeine Vorüberlegungen	25
3.6.4.2 Allgemeines.....	25
3.6.4.3 Datenanalyse.....	26
3.6.5 Beobachtungszeitraum und Zeitplan	26
4. Ergebnisse	26
4.1 Datenerfassung.....	27
4.2 Auswertungen der Nachbeobachtungszeit	27
4.3 Auswertungen der Überlebensdaten.....	28
4.4 Auswertungen der demographischen Daten.....	30
4.4.1 Geschlechterverteilung	30
4.4.2 Altersverteilung	30
4.4.3 Allgemeinzustand Patienten.....	32
4.4.4 Tumorstadium nach UICC 7 und TNM-Klassifikation	32
4.4.5 Histologie.....	34
4.4.6 Lokalisation	36

4.4.7 Markoanatomische Lokalisation.....	36
4.4.8 Operation	37
4.4.9 Strahlentherapie	40
4.4.10 Chemotherapie	40
4.4.11 Nachsorgeuntersuchungen	41
4.5 Auswertungen der Therapiedaten anhand der Beurteilungsaspekte.....	42
4.5.1 Gesamtüberleben nach Stadien	42
4.5.2 Überlebensdauer leitliniengerechte und atypische Therapiekonzepte	44
4.5.3 Ursachen für atypische Therapiekonzepte	46
4.5.4 Vergleich adjuvante Chemotherapie und keine adjuvante Chemotherapie in den Stadien IB bis IIIA.....	49
4.5.5 Vergleich operativ versorgte Patienten und nicht-operativ therapierte Patienten in den Stadien IA bis IIIA.....	50
4.5.6 Anteil von PET-diagnostizierten Patienten Stadium IB bis IIIB und Auswirkung auf das Gesamtüberleben	52
4.5.7 Anteil von Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV mit Mutationsanalyse und Auswirkung auf das Gesamtüberleben.....	53
4.5.8 Vergleich First-line Therapie und Second-line Therapie in den Stadien IIIB bis IV	55
4.6 Auswertung weiterer Therapiedaten.....	56
4.6.1 Überleben in Abhängigkeit von patientenspezifischen Faktoren.....	56
4.6.1.1 Alter	56
4.6.1.2 ECOG-Index	57
4.6.2 Überleben in Abhängigkeit von tumorbedingten Faktoren	59
4.6.2.1 T-Stadium.....	59
4.6.2.2 N-Stadium	60
4.6.3 Überleben in Abhängigkeit von operationsbedingten Faktoren	61
4.6.3.1 Operationsverfahren	61
5. Diskussion	63
5.1 Diskussion der Studienablauf.....	63
5.2 Diskussion der demographischen Daten.....	63
5.3 Diskussion der Beurteilungsaspekte	65
6. Zusammenfassung.....	67
7. Literaturverzeichnis.....	68

8. Thesen	80
Anlagen	V
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	V
Tabellarischer Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1 Das Bronchialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Als Bronchialkarzinome werden primär vom Lungengewebe ausgehende, epitheliale Malignome bezeichnet. In der klinischen Handhabung und in den Therapieleitlinien hat sich die Einteilung in kleinzellige und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome durchgesetzt. NSCLC können in der weiteren feingeweblichen Aufarbeitung noch nach histologischen sowie immunhistochemischen Parametern differenziert werden [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt., 2016].

Das Bronchialkarzinom ist weltweit der häufigste Tumor und weist trotz intensiver Forschungsarbeit die höchste Sterberate bei Patienten mit Tumorerkrankungen auf [Molina et al., 2008, Dela Cruz et al., 2011, Bray et al., 2018]. In Deutschland ist das Bronchialkarzinom nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste Neudiagnose bei malignen Tumorleiden bei männlichen Patienten und zeigt auch hier die höchste Sterberate [Petersen et al., 2011]. Beim weiblichen Geschlecht steht es nach dem Mammakarzinom und dem Dickdarmkarzinom in Deutschland an dritter Position der malignen Erkrankungen. Die Sterberate ist die zweithöchste unter den malignen Tumorerkrankungen. [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt. 2016]

Im Vergleich der 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten (JÜR) aller maligner Erkrankungen in Deutschland steht das Bronchialkarzinom bei männlichen Patienten an viertletzter Stelle, nur gefolgt von Hepatozellulären- und Pankreaskarzinomen sowie Mesotheliomen. Nach 5 Jahren leben noch 13 % der männlichen Erkrankten und nach 10 Jahren noch 11 %. Bei den weiblichen Erkrankten weist neben den oben genannten Krebserkrankungen nur noch das Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom eine schlechtere Prognose aus. Die 5-JÜR wird mit 20 % und die 10-Jahresüberlebensrate mit 16 % beziffert [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt. 2016]. Aufgrund der geänderten Lebensweise sind die altersstandardisierten Erkrankungshäufigkeit und damit verbunden auch Sterblichkeit bei männlichen Patienten rückläufig. Bei Frauen verlaufen diese Parameter gegenläufig zum männlichen Geschlecht. Die Neuerkrankungen und Sterberaten steigen seit ca. 1990 an. Dies ist v.a. auf das veränderte Tabakkonsumverhalten in der weiblichen Bevölkerung zurückzuführen. Nach wie vor stellt Tabakrauchen den wichtigsten Risikofaktor zum Entstehen eines Bronchialkarzinoms dar [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt. 2016]. Im Vergleich zu Nichtrauchern ist das Risiko für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms bei männlichen Rauchern 24-mal und bei weiblichen Rauchern zwölfmal erhöht [Shopland et al., 1990]. Daneben stellen mit 8 % der Krebstodesfälle durch lungenspezifische Karzinogene durch berufliche Exposition, wie z.B. Asbest und Uran, die zweitgrößte Risikogruppe dar [Samet et al., 1993]. Dabei ist Asbest als gefährlichstes berufsbedingtes Karzinogen zu nennen. Für Nichtraucher ist das Erkrankungsrisiko nach Asbestexposition nur gering erhöht. Jedoch in der

Kombination aus langjährigen, inhalativen Tabakkonsum und Asbestexposition um das 90-fache erhöht verglichen mit nichtrauchenden Vergleichsgruppe [Rösler et al., 1993]. Auch Feinstaub und Luftverschmutzung mit 5 % der Todesfälle und andere Faktoren wie ionisierende Strahlung und chronische Infektionen stellen mit 2 % der Todesfälle erhebliche Risikofaktoren dar [Pesch et al., 1995]. Dazu erhöht auch Passivrauchen das Erkrankungsrisiko, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln. In der 1999 durchgeführten multizentrischen Studie von K.W.E. Denson konnte ein 1.5-fach erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei starker passiver Rauchexposition am Arbeitsplatz und in der Freizeit nachgewiesen werden [Denson et al., 1999].

1.1.2 Histologische Einteilung und Differenzierungsgrade

Lungenkarzinome können nach den WHO, IASLC, ATS und ERS 2015 histologisch in epitheliale, mesenchymale, lymphohistozytäre Tumore, Tumore ektopter Herkunft und Metastasen der Lunge unterschieden werden. Die klinisch relevanteste Gruppe nehmen dabei die epithelialen Tumore ein, welche in differenzierte und undifferenzierte Karzinome klassifiziert werden. Zu den wichtigsten Subtypen der differenzierten Bronchialkarzinome gehören das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das adenosquamöse Karzinom. Diese Gruppe macht ca. 85 % aller Bronchialkarzinome aus [WHO-Classification, 2015].

Tab. 1: Histologische Klassifikation der Bronchialkarzinome nach WHO 2015 [Rivera et al., 2007]

	Klasse	Prävalenz	Subtypen
1.	Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • 40 % 	<ul style="list-style-type: none"> • präinvasiv • minimal invasiv (<3cm mit <5mm Invasion ≈3%) • invasiv <ul style="list-style-type: none"> • G1: lepidisch (≈3%) • G2: azinär, papillär • G3: mikropapillär, solide • Varianten, gemischtzellige Tumore
2.	Plattenepithelkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • 25 % 	<ul style="list-style-type: none"> • verhornend • nicht verhornend (p40+, TTF1-) • basaloid (p40+/TTF1-)
3.	großzelliges Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> • 10 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Großzellige neuroendokrin • basaloide • lymphoepitheliale • großzellige Tumoren mit rhabdoiden Phänotyp
4.	neuroendokrine Tumore	<ul style="list-style-type: none"> • 20 % • < 5 % • selten 	<ul style="list-style-type: none"> • kleinzelliges Karzinom (SCLC) • Karzinoid <ul style="list-style-type: none"> • typisches Karzinoid • atypisches Karzinoid • großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)

Die IASLC, ATS und ERS unternehmen zusätzlich eine dreistufige Einteilung der Adenokarzinome (Grading) von

- G1 gut differenziert, prädominant lepidisch;
- G2 mäßig differenziert, prädominant azinär/papillär und
- G3 schlecht differenziert, prädominant solide/mikropapillär [WHO-Classifikation, 2015].

Ein weiterführendes allgemeingültiges Gradingssystem für alle Lungenkarzinome existiert aktuell nicht [Travis et al., 2011]. Einige Tumore werden aufgrund ihrer Histopathologie differenziert, z.B. sarkomatoide Tumore als schlecht differenziert (G3) [Travis et al., 2011].

Zu den wichtigsten Subtypen der undifferenzierten Karzinome (G4) gehören das kleinzellige Karzinom und das großzellige neuroendokrine Karzinom, welche ca. 15 % ausmachen [Travis et al., 2011].

1.1.3. Molekularbiologie

Insbesondere beim NSCLC nimmt die molekularbiologische Untersuchung des Tumors in der therapeutischen Planung eine entscheidende Rolle ein. Zu den therapierelevantesten Mutationen gehören die EGFR-Mutation in Exon 18-21, die ALK-Translokation, die ROS1-Translokation, die BRAF V600- Mutation und die NTRK-Fusion [A genomic based classification of human lung tumors, 2013]. Bei weiteren Alterationen, wie z.B. HER2-Amplifikation, KRAS-Mutation oder c-MET-Alteration, wird eine klinische Bedeutung in der therapeutischen Versorgung untersucht und in neue Therapiekonzepte eingebunden [A genomic based classification of human lung tumors, 2013].

1.1.4 Immunhistologie und Immunphänotypisierung

Zur Differenzierung zwischen primären Lungentumoren und Metastasen werden Oberflächenmarker der Karzinomzellen nachgewiesen. Eine Typisierung eines NSCLC „nicht weiter spezifiziert“ sollte laut aktueller WHO-Klassifikation dringend vermieden werden [Leitlinienprogramm Onkologie, 2010]. Hier wurde in den immunphänotypischen Untersuchungen v.a. auf Verhornung, Zytokeratine und CK5/6-Positivität für Plattenepithelkarzinome als beweisend erachtet. Zur Differenzierung für Adenokarzinome waren TTF-1 oder CEA beweisend [WHO-Classifikation, Ordonez et al., 2015]. Eine Unterscheidung zwischen kleinzelligen Karzinomen und einem typischen Karzinoid ist die Proliferationsfraktion (Ki67 und MiB1) zu bestimmen [Leitlinienprogramm Onkologie, 2010].

1.1.5 Klinische Präsentation

Die klinische Symptomatik des Bronchialkarzinoms ist initial verhältnismäßig unspezifisch. Daher erfolgt eine Diagnosestellung und -sicherung häufig erst mit einiger zeitlicher Verzögerung, da eine frühzeitige Vorstellung bei einem praktizierenden Arzt nicht erfolgt. Dabei ist die Prognose von asymptomatischen Patienten leicht besser, als die von symptomatischen Patienten [Koyi et al., 2002,

Grippi et al., 1990]. Die häufigsten Initialsymptome entsprechen der klassischen B-Symptomatik mit Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß. Jedoch treten auch spezifischere respiratorische Symptome wie Husten, Dyspnoe und Hämoptoe auf [Lung cancer: perspectives and prospects, 1970]. Das Spektrum der klinischen Präsentation ist ebenfalls abhängig vom Stadium der Erkrankung. Hierbei zeigen zentrale Raumforderungen frühzeitiger eine Klinik in Form von Husten, Brustschmerz oder blutig-tingierten Auswurf [Spiro et al., 2007; Petersen et al., 2001]. Periphere Raumforderungen imponieren meist mit Dysphagie, oberer Einflusstauung (Vena-Cava-superior-Syndrom), Horner-Syndrom, Läsionen des Plexus brachialis oder Brustwand- und Thoraxschmerzen [Spiro et al., 2007]. Sollte ein fernmetastasiertes Tumorstadium vorliegen, tritt eine Klinik mit Knochenschmerzen, Ikterus (Leberbefall), neurologische Symptome und Cephalgien (zerebrale Metastasierung), Fatigue und Blutbildveränderungen häufig auf [Silvestri et al., 1995]. Zudem kommen paraneoplastische Syndrome im Rahmen einer Tumorerkrankung und eines Bronchialkarzinoms, insbesondere bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen vor. Ursächlich dafür sind vom Tumor sezernierte Hormone, Zytokine und Peptide. Hierbei kann eine Einteilung in endokrine, hämatologische, neurologische und dermatologische Syndrome durchgeführt werden. Zu den häufigsten Syndromen zählen die maligne Hyperkalziämie (PTHrP), das Syndrom der inadäquaten ADH-Produktion und das ektope Cushing-Syndrom (ACTH) [Pelosof et al., 2010, Kaldas et al., 2010].

1.1.6 Früherkennung des NSCLC

Aktuell gibt es in Deutschland kein festgelegtes Screeningprogramm zur Früherkennung von NSCLC [Manser et al., 2003]. Die vorsorgliche Durchführung von Röntgen des Thorax oder Sputumzytologie ergab schon in den 70iger Jahren in mehreren amerikanischen und tschechoslowakischen Studien keine Reduktion der Mortalität bei asymptomatischen Risikopatienten [Kubik et al., 1986, Fontana et al., 1984]. Auch endoskopische Verfahren wie die bronchoskopische Begutachtung oder die Bestimmung von Tumormarkern konnten aufgrund der Invasivität bzw. des zu geringen positiven prädiktiven Wertes nicht als Screeningmaßnahmen empfohlen werden [Wagner, 2007; Schneider et al., 2003]. Jedoch konnte durch mehrere großangelegte Studien in den USA die krebspezifische Mortalität und Gesamtmortalität durch Low-Dose-CT-Bildgebungen signifikant reduziert werden [Aberle et al., 2011]. Die Ergebnisse konnten mit Hilfe der NELSON-Studie in den Niederlanden und Belgien bestätigt werden [Koning et al., 2020]. Die Ergebnisse wurden in die 2016 aktuelle S3-Leitlinie der AWMF übernommen, jedoch lediglich als Empfehlung. Daher kann aktuell asymptomatischen Risikopatienten im Alter zwischen 55 und 74 Jahren bei vorliegender einer Raucheranamnese von > 30 py oder weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz bzw. Risikopatienten über 50 Jahren mit > 20 py und eines zusätzlichen Risikofaktors (z.B. Asbestexposition, Z. n. NSCLC, positive Familienanamnese, COPD, Lungenfibrose) ein Low-Dose-CT-Screening angeboten werden [Leitlinienprogramm Onkologie, 2010].

1.1.7 Diagnostik des NSCLC

Nach Anamnese und klinischer Untersuchung bilden laut ASCO-Guidelines die bildgebenden Verfahren mittels initialer Röntgenübersichtaufnahme des Thorax und Spiral-CT des Thorax mit Oberbauch aufgrund der hohen Sensitivität die Grundlage der Diagnostik [Clinical practice guidelines ASCO, 1997]. Jedoch ist die Spezifität der CT-Diagnostik verhältnismäßig gering [Washidi et al., 2007]. Zudem ist die Kontrastmittelaufnahme ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Dignität verdächtiger Raumforderungen [Swensen et al., 2000]. Auffällige Raumforderungen und mediastinale Lymphknoten über 1 cm sollten einer histologischen Sicherung (z.B. transthorakale oder CT-gestützte Biopsie) unterzogen werden. Ergänzend dazu sollte bei bildgebendem Verdacht eine endobronchiale Begutachtung stattfinden mit erneuter bioptischer Sicherung bei endoluminalen Tumorwachstum [Spiro et al., 2007; Toloza et al., 2003]. Die Bronchoskopie stellt dabei die wichtigste Methode zur Sicherung der Diagnose dar [Herth et al., 2011]. Zentrale Tumore lassen sich hierbei mit einer höheren Sensitivität nachweisen als periphere Tumore [Britisch thoracic society guidelines, 2001; Laroche et al., 2000]. Die Magnetresonanztomographie ist in der Sensitivität vergleichbar mit der einer Computertomographie. Es lassen sich zusätzlich aufgrund des höheren Weichteilkontrastes Infiltrationen von Mediastinum und Thoraxwand genauer darstellen. Zur Diagnostik von zerebralen Metastasen stellte die MR-Bildgebung weiterhin den Goldstandard dar [Suzuki et al., 2004]. Metastasen in Nebenniere und Leber lassen sich tendenziell ebenfalls besser darstellen. Eine grundlegende Empfehlung besteht laut aktuellen S3-Leitlinien jedoch nicht. Zur Ausbreitungsdiagnostik sollte jedoch ein FDG-PET-CT zwingend erfolgen, um frühzeitig ein fern- oder lokal metastasiertes Stadium erkennen zu können und eine adäquate Therapieplanung zu gewährleisten [Güngör et al., 2001; Uesaka et al., 2008]. Das FDG-PET besitzt aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität prinzipielle Vorteile gegenüber der Schnittbildgebung, sollte aber aufgrund der Kosten-Nutzen-Betrachtung erst ab Stadien IIA nach UICC zwingend durchgeführt werden [Fischer et al., 2001]. Bei Lungenrundherden unter 10 mm sinkt die Sensitivität signifikant ab [Nomori et al., 2004]. Jedoch ist sie nachweislich der Computertomographie zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Raumforderungen überlegen und lässt eine bessere Beurteilung einer N2- und N3-Situation zu [Lee et al., 2014]. Dahingehend ist die FDG-PET die sensitivste nichtinvasive Diagnostik [Luque et al., 2014; Eschmann et al., 2002]. Eine Kombination aus Computertomographie und PET-Scan kann die Diagnosegenauigkeit noch weiter erhöhen und wird in der Literatur als sinnvoll angesehen [D'Amico et al., 2002].

Eine sonographische Begutachtung des Thorax (TTUS) und Oberbauches, die Mediastinoskopie sowie eine Pleurapunktion bzw. Thorakoskopie sollten nur bei hinlänglichem Verdacht oder Klinik erfolgen. Die feingewebliche Begutachtung von Tumorbiopsaten ist relevant für die Prognose und Therapieplanung. Nach der von der WHO etablierten Einteilung wird zwischen epitheliale,

mesenchymalen, lymphohistozytären und metastastischen Tumoren unterschieden. Die epithelialen Tumore werden dabei in kleinzellige (SCLC) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) unterschieden, wobei hier besonders die Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzellige Karzinome klinische Relevanz besitzen. Da sich die Therapie von NSCLC und SCLC grundlegend unterscheidet, ist diese Differenzierung das wichtigste Kriterium [Travis et al., 2011].

1.1.8 Staging des NSCLC

Tab. 2: Klinische Tumorklassifikation nach TNM 7. Auflage [Mountain et al., 1997, Sobin et al., 2011]

Kategorie	Status	Subgruppen	Beschreibung
T Primärtumor	Tx		- Maligne Zellen nachweisbar (Sputum oder BAL), Primärtumor aber nicht beurteilbar
	T0		- kein Tumornachweis
	Tis		- Carcinoma in situ
	T1		- Tumor ≤ 3 cm
		T1a	- Tumor ≤ 2 cm
		T1b	- Tumor 2-3 cm
	T2		- Tumor > 3 cm, ≤ 7 cm oder * Tumorbefall Hauptbronchus mit ≥ 2cm Abstand Carina * Infiltration viszerale Pleura
		T2a	- Tumor 3 - 5 cm
		T2b	- Tumor 5 - 7 cm
	T3		- Tumor ≥ 7 cm oder - Infiltration einer folgenden Struktur: * Brustwand * parietale oder mediastinale Pleura * Zwerchfell, N. phrenicus * parietales Perikard * Hauptbronchus < 2 cm distal Carina * Totalatelektase
T4		- separater Tumorknoten im selben Lungenlappen - Tumor jeder Größe - Infiltration einer folgenden Struktur: * Mediastinum, Herz, Ösophagus * große Gefäße, Wirbelkörper * Trachea, N. laryngeus recurrens * Carina	
N Regionäre Lymphknoten	Nx		- separater Tumorknoten in anderen, ipsilateralen Lungenlappen - unklarer Status bezüglich Lymphknotenbefall
	N0		- kein Lymphknotenmetastasierung
	N1		- ipsilateraler peribronchialer o. hiliärer LK-Metastasierung
	N2		- ipsilateraler mediastinaler o. subcranialer LK- Metastasierung
	N3		- kontralateraler mediastinaler, hiliärer, supraclaviculärer o. zervikaler Metastasierung
M Metastasen	Mx		- unklarer Status bezüglich Fernmetastasen
	M0		- keine Fernmetastasierung
	M1a		- separater Tumorknoten in kontralateralen Lungenlappen - maligner Pleura- oder Perikarderguss
	M1b		- Fernmetastasen (z.B. Leber, Gehirn, Knochen, etc.)

Aus der Diagnostik ergibt sich die klinisch relevante Stadieneinteilung (Staging) zur weiterführenden Therapieplanung und die damit verbundenen Prognose. Als Klassifikationssystem hat sich dabei das 1986 von Mountain etablierte und 1997 überarbeitete TNM-System (Tumor, Lymphknoten, Metastase) weltweit durchgesetzt [Mountain et al., 1986]. Auf Basis der TNM-Klassifikation wird aufbauend die Stadieneinteilung nach UICC durchgeführt. Bis Ende 2016 wurde dafür die 7. Auflage der TNM-Einteilung und UICC 7 nach IASLC und AJCC verwandt [Sobin et al., 2011; Detterbeck et al., 2009]. Die aktuell gültige Einteilung ist die 8. Auflage von TNM und UICC 8, worin die fernmetastasierten Stadien eine genauere Einteilung erhalten [Wittekind et al., 2004].

Da die in dieser Arbeit begutachteten Patienten in den Jahren 2015 und 2016 behandelt wurden, wird zur Stadieneinteilung die 7. Auflage von TNM und UICC 7 herangezogen.

1.1.9 Molekularpathologische Therapiemarker

Vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien, wenn keine kurative Therapie sinnvoll möglich ist, sollte eine molekularpathologische Testung der Tumorzellen von Adenokarzinomen oder nicht-kleinzelligen Karzinomen mit Adenokarzinom-Charakter auf die wichtigsten molekularen Veränderungen BRAF V600-Mutation, EGFR-Mutation, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen durchgeführt werden [Leitlinienprogramm Onkologie, 2010]. Auch bei Nie-Rauchern bzw. Leichtrauchern (<10 py und seit > 10 Jahren Nicht-Raucher) mit Plattenepithelkarzinomen ist diese Testung empfohlen [Leitlinienprogramm Onkologie, 2010]. Sollte bei nachgewiesener EGFR-Mutation unter Therapie mittels eines entsprechenden Tyrosinkinase-Inhibitors ein Tumorprogress auftreten, ist eine Resistenzmutationsanalyse auf T790M-Mutation, Met-Amplifikation und Her-2-Mutation durchzuführen. In jüngster Zeit nahm die Bestimmung der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen eine entscheidende Therapie-relevante Position bei Patienten mit Stadium IV ein. In den initialen Studien konnte durch die Gabe von PD-L1-Inhibitoren (Pembrolizumab) eine überlegene Wirksamkeit gegenüber einer klassischen Chemotherapie nachgewiesen werden. In der KEYNOTE-001-Studie konnte bei Monotherapie mit Pembrolizumab ein verlängertes 5-Jahresgesamtüberleben (OS) aufgezeigt werden [Gandhi et al., 2018; Reck et al., 2016]. Monoklonale Antikörper gegen PD-1 und PD-L1 sind für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen [Herbst et al., 2016].

1.2 Leitliniengerechte Therapiestrategien des NSCLC bis 2017

1.2.1 Prognoseabschätzung

Eine leitliniengerechte Therapie des NSCLC erfolgt stadienabhängig. Jedoch sollte individuell ein Therapiekonzept in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand und respiratorischen Kapazitäten des Patienten erstellt werden. Es ist bekannt, dass Patienten im Alter über 70 Jahre ein erhöhtes Risiko

besitzen, postoperativ eine intensivere Betreuung in Anspruch zu nehmen [Meriggi et al., 2006]. Ebenfalls entscheidend für das postoperative Outcome sind Vorerkrankungen, Lungenfunktion und Ernährungszustand [BTS Guidelines, 2001; Bollinger et al., 1998]. Zudem sind weniger invasive operative Maßnahmen in der Thoraxchirurgie vorzuziehen. Die Letalität bei Pneumonektomien ist gegenüber der von Lobektomien deutlich erhöht [Perrot et al., 1999]. Vor allem bei Patienten mit deutlich eingeschränktem Allgemeinzustand im Rahmen geriatrischer Grunderkrankungen, wie z.B. Immobilität oder kognitiven Verfall, kann von stadiengerechter Therapie abgewichen werden [Bach et al., 1997; Iberl 2017]. Jedoch sollten zur Abschätzung der Therapiefähigkeit vor allem Komorbiditäten und nicht vorrangig das Alter herangezogen werden [Janssen-Heijnen et al., 2004].

1.2.2 Operative Versorgung

Nach aktueller Datenlage ist die operative Resektion von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen in frühen Stadien die Therapie der Wahl. Es konnte ein signifikant erhöhtes medianes Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Therapie oder alleinige Strahlentherapie nachgewiesen werden [McGary et al., 2002]. In den Stadien IA und IB ist die Lobektomie die bevorzugte Operationsmethode. Aber auch in einer N1-Situation, wie den Stadien IIA und IIB, zeigt die Lobektomie, ergänzt durch die ipsilaterale Lymphknotenresektion, ein erhöhtes 5-JÜR (IIA 45–52 %, IIB 33 % und IIIA 24–44%) [Okada et al., 2004]. Auch in ausgewählten Fällen ist in Stadium IIIA die Resektion die Therapie der Wahl, sofern eine komplette Entfernung möglich ist [Van Schil et al., 2001]. Insgesamt liegt die Operationsletalität bei durchschnittlich 3,5 % und nimmt mit Alter und Invasivität der Operation zu [Detterbeck et al., 2010; Wahi et al., 1989]. Dabei ist eine Manschettenresektion vergleichbar in der Letalität mit einer Lobektomie. Die höchste Letalität weist die Pneumonektomie auf [Ferguson et al., 2003]. Bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion ist die Lappenresektion das empfohlene operative Verfahren. Es sollte stets eine komplette Resektion mit ausreichend freien Resektionsrändern angestrebt werden [Kelsey et al., 2006]. Ebenfalls Einfluss auf die postoperative Letalität hat die Lungenfunktion des Patienten. Eine einhergehende Lungenfunktionsdiagnostik sollte erst nach maximal optimierter respiratorischer Therapie inklusive Raucherberatung bzw. Raucherentwöhnung durchgeführt werden [Weyser et al., 1999]. Das Risiko eine Pneumonie oder andere respiratorische Komplikationen zu entwickeln, ist bei Rauchern im Vergleich zu Nicht-Rauchern seit mehr als 2 Monaten signifikant erhöht [Nakagawa et al., 2001]. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Operationsletalität bei einem FEV1 > 1,5 l bei einer Lobektomie und bei einem FEV1 > 2 l bei einer Pneumonektomie unter 5 % liegt [Licker et al., 2006]. Das perioperative Risiko steigt jedoch schon bei einer FEV1 < 60 % des Sollwertes signifikant an [Linden et al., 2005].

Bei Patienten mit zentral lokalisiertem Tumor ist neben der Pneumonektomie die Manschettenresektion möglich. Besonders bei Menschen mit reduzierter Lungenfunktion, kann durch

die Manschettenresektion so viel vitales Lungenparenchym wie möglich erhalten werden. In einer Studie aus dem Jahr 2003 ließ sich nachweisen, dass die beiden Operationsmethoden in der 5-JÜR keine Unterschiede zeigten, jedoch das mediane Überleben bei einer Manschettenresektion mit 70 Monaten signifikant höher ist als bei der Pneumonektomie mit 50 Monaten. Auch die Letalität war bei der Manschettenresektion signifikant niedriger und etwa vergleichbar mit der Standardlobektomie. Vor allem der lungenparenchymschonende Aspekt stellt einen großen Vorteil dar, sodass heute auch Patienten mit einer normalen Lungenfunktion eine Manschettenresektion erhalten sollten [Ferguson et al., 2003].

Zum genaueren postoperativen Staging sollte in jeder operativen Versorgung eine radikale ipsilaterale Lymphknotenresektion durchgeführt werden, wenn eine kurative Absicht der Therapie vorliegt. In den Stadien I bis IIIA konnte dadurch ein signifikant erhöhtes Gesamtüberleben nachgewiesen werden [Wright et al., 2006]. Durch die Lymphknotendisektion kann eine Multilevel-N2-Situation bedeutsam häufiger nachgewiesen werden und damit die Krankheitsprognose verbessert werden [Keller et al., 2000]. Bei Brustwandinfiltrationen ist eine radikale Resektion in R0 prognostisch entscheidend [Scott et al., 2007]. Sollte eine R1-Situation vorliegen, konnte Kelsey aufzeigen, dass eine Nachresektion oder eine lokale Bestrahlung das Gesamtüberleben verbessern [Kelsey et al., 2006].

Metastasenchirurgie ist vor allem bei NNR-Metastasen und solitären Hirnmetastasen sinnvoll. Eine Kombination aus Adrenalektomie mit Chemotherapie zeigte in der Studie von Abdel-Raheem bei ursprünglich operablen, nicht-kleinzelligen Karzinom mit solitärer NNR-Metastase ein besseres Ansprechen, als eine solitäre Chemotherapie [Abdel-Raheem et al., 2002]. Auch die Kombination aus Entfernung der solitären Hirnmetastase mit Ganzhirnbestrahlung nach Resektion des Primärtumors ist nach aktueller Datenlage Therapie der Wahl, mit der sich eine gute Krankheitskontrolle erreichen lässt [Granone et al., 2001].

1.2.3 Indikation zur Strahlentherapie

Die definitive Strahlentherapie ist bei Patienten in Stadium I und II die effektivste Therapieform bei funktionell inoperablen Tumoren. In einer Erhebung von Rowell mit einer medianen Bestrahlungsdosis von 40 Gy aufgeteilt in 20 Fraktionen konnte ein medianes Überleben von 30 Monaten und eine 5-JÜR von 30 % nachgewiesen werden [Rowell et al., 2004]. Je höher die Strahlendosis war, desto effektiver war die lokale Behandlung. Es sollten laut CHART-Studie Gesamtdosen von mindestens 60 Gy angestrebt werden [Dische et al., 1997; Haymann et al., 2001]. Wobei die konventionelle, fraktionierte Bestrahlung der Präzisionsstrahlentherapie (hyperfraktionierten Bestrahlung) in Bezug auf die Tumorkontrollrate unterlegen war. Eine Bestrahlung des Mediastinums in Stadium I und II erbrachte keinen Prognosevorteil [Rowell et al., 2004].

Auch in höheren Stadien können Patienten der Bestrahlung unterzogen werden. Pergolizzi konnte nachweisen, dass auch im Stadium IIIA (T3N1M0) noch eine mediane Überlebenszeit von 19 Monaten und eine 3-JÜR von 18 % möglich waren [Pergolizzi et al., 2002].

Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass bei R0-Resektion eine postoperative Bestrahlung oder eine adjuvante Radiochemotherapie in den Stadien I und II keinen signifikanten Überlebensvorteil erbrachte [Sirzen et al., 2003]. Lediglich bei hohen Lokalrezidivrisiko oder R1-Resektionen kann eine adjuvante Radiotherapie empfohlen werden [Sawyer et al., 1997; Rowell et al., 2001].

Nach weiterhin bestehender aktueller Studienlage ist eine generelle postoperative Strahlentherapie nicht indiziert. In den Stadien I und II konnte sogar ein Überlebensnachteil nachgewiesen werden und sollte nicht als Routinetherapie angewandt werden [Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer, 1998]. Auch bei Patienten mit Residualerkrankungen nach kurativer Operation konnte in einer Studie von Hofmann aufgezeigt werden, dass eine adjuvante Strahlentherapie bei Patienten mit R1-Resektionen keine Überlebensverlängerung erbrachte. Bei makroskopischer Residualerkrankung ist wiederum eine palliative Therapie im Sinne einer postinterventionellen Bestrahlung sinnvoll [Hofmann et al., 2002].

1.2.4 Chemotherapie

Zu einem ganzheitlichen Therapiekonzept gehört stadien-abhängig auch die Therapie mittels zytostatischer Medikamente. Vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien mit Fernmetastasierung gehört die Chemotherapie zur Therapie der Wahl.

Laut aktuellen Leitlinien gehört die adjuvante Systemtherapie ab dem Stadium IIA zu den empfohlenen Therapiestrategien. In den Stadien IIA und IIB konnte unter einer adjuvanten Systemtherapie eine verbesserte Überlebensrate von absolut 5% verzeichnet werden [Arriagada et al., 2010]]. Eine Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin konnte das Gesamtüberleben sogar um über 11 % verbessern [Pignon et al., 2008]. Daher sollten Patienten in diesen Stadien nach R0-Resektion nach aktueller Datenlage eine adjuvante Systemtherapie erhalten.

Zusätzlich konnte in zwei großen Metaanalysen nachgewiesen werden, dass cisplatinhaltige Chemotherapien in den Stadien IIA bis IIIA als adjuvante Therapie eine Steigerung der 5-JÜR von ca. 4% erbrachte [Sedrakyan et al., 2004]. Als Kombination wird Vinorelbin empfohlen [Strauss et al., 2008]. Therapieschemata mit Carboplatin und Paclitaxel oder Cisplatin mit Bevacizumab (Avastin®) konnten keinen Überlebensvorteil erbringen [Wakelee et al., 2017]. Die Chemotherapie sollte idealerweise bis 60 Tage nach Operation begonnen werden [Winton et al., 2005].

Im Stadium IB wiederum konnte der Nachweis erbracht werden, dass das progressionsfreie Überleben verlängert wurde. Jedoch konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht eruiert werden [Strauss et al., 2008]. Auch in der Studie von Pignon konnte kein Benefit für die Stadien IA und IB nach

adjuvanter Chemotherapie erbracht werden [Pignon et al., 2008]. Aktuell wird daher laut aktuellen Leitlinien keine adjuvante Systemtherapie im Stadium IA empfohlen. Im Stadium IB sollte die Entscheidung zur Chemotherapie individuell v.a. in Bezug auf Alter und Komorbiditäten gestellt werden [Strauss et al., 2006].

Ab den Stadium III ist ein erhöhter Überlebensvorteil mittels präoperativer Systemtherapie nachgewiesen [Gilligan et al., 2007; Rusch et al., 2007; Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer, 2014]. Jedoch lediglich in N1-Situation ließ sich eine signifikante Überlebensverlängerung nachweisen [Depierre et al., 2002]. In den Stadien I und II verlängerte die neoadjuvante Chemotherapie im Jahr 2007 veröffentlichten Studien von Nicolson und Pisters das progressionsfreie Überleben ohne die Gesamtüberlebenszeit zu verlängern [Nicolson et al., 2007; Pisters et al., 2010]. Im Jahr 2012 wurde eine weitere Studie veröffentlicht, bei der vor allem in den Stadien IIIA und B die bekannten Forschungsergebnisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens bestätigt werden [Scagliotti et al., 2012].

1.2.5 Systemtherapie im Stadium IIIA, IIIB und IV nach UICC 7

Nach der UICC-Einteilung der 7. Auflage stellt das Stadium III eine sehr heterogene Therapiegruppe dar, da hier sowohl operable als auch technisch inoperable Stadien mit einhergehender Strahlen- und/oder Chemotherapie dazu zählen. Jedoch ist auch in diesem Stadium der Einfluss von Alter, Komorbidität und Patientenwunsch entscheidend. Zudem ermöglichen neue Verfahren in der operativen Versorgung und neoadjuvante Therapieregime, Patienten zu versorgen.

1.2.5.1 Stadium IIIA

Die Therapie der Wahl bleibt in diesem Stadium bei N0 oder N1 Situation nach Ausschluss von Kontraindikationen die operative Versorgung mit adjuvanter Chemotherapie. Es wurde jedoch notwendig das Stadium IIIA mit N2-Situation klinisch genauer zu unterscheiden. Dafür wurde die Einteilung nach Robinson gewählt [Robinson et al., 2007]. Hier verbleiben die Stadien IIIA1 und IIIA2 ebenfalls im Therapieregime mittels operativer Resektion und adjuvanter Chemotherapie. Für das Stadium IIIA3 gibt es noch keine eindeutige Therapieempfehlung, da sowohl Operation mit adjuvanter sowie neoadjuvante Therapien oder ein dreiteiliges Therapiemodell mit Operation, Systemtherapie und Bestrahlung sinnvoll sein könnten [Wright et al., 2006].

1.2.5.2 Multimodale Therapie Stadium IIIA4 und IIIB

In inoperablen Stadien IIIA4 und IIIB bildet die Chemotherapie die grundlegende Therapie. Hierbei sollten vordergründig platin-basierte Therapieschemata angewandt werden [Sause et al., 2000]. Kombinationen mit Etoposid, Vinorelbin und Gemcitabin sind leitliniengerecht empfohlen. Schemata

mit Cisplatin sind denen mit Carboplatin leicht überlegen [Rowell et al., 2004]. Lediglich bei N2-Situationen und max. T3 ohne Fernmetastasierung ist eine Bestrahlung in kurativer Intention möglich. In einer Studie von Wright konnte nachgewiesen werden, dass eine alleinige Strahlentherapie in dieser Konstellation einer operativen Versorgung in Bezug auf die Überlebensraten gleichwertig ist [Wright et al., 2006]. Idealerweise sollte eine Gesamtdosis von 60 bis 66 Gy appliziert in mehr als 2 Fraktionen aufgeteilt werden [Perez et al., 1980].

In palliativer Intention kann bei schwer einschränkenden Symptomen wie Hämoptysen oder oberer Einflusstauung ebenfalls eine Strahlentherapie durchgeführt werden [Senkus-Konefka et al., 2005]. Hier ist eine dringende Indikation ausgesprochen gegeben. Standardisiert werden hypofraktionierte Bestrahlungsschemata eingesetzt. Jedoch können individualisierte Schemata angewandt werden, je nach Patientenwunsch und -konstitution.

Da im Stadium III ein hohes cerebrales Metastasierungsrisiko auch nach Chemotherapie oder operativer Versorgung besteht, gibt es in den Therapierichtlinien die Überlegungen einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung [Gaspar et al., 2005]. In einer prospektiv-randomisierten Studie von 2009 konnte nachgewiesen werden, dass die Häufigkeit von Hirnmetastasen nach Bestrahlung mit 30 Gy von 18 % auf 7 % reduziert wurde. Das Gesamtüberleben blieb unverändert [Gore et al., 2009]. Bei günstigen Komorbiditätenkonstellation ist eine kombinierte Radiochemotherapie im Stadium III indiziert, da im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung ein besseres Überleben erreicht wurde. Das 5-JÜR stand bei 8 % im Vergleich zu 5 % bei der alleinigen Radiatio. Sowohl eine simultane als auch eine sequentielle Radiochemotherapie erbrachten einen Überlebensvorteil zur alleinigen Bestrahlung [Sause et al., 2000]. Jedoch hat die simultane Radiochemotherapie nochmals Vorteile in Bezug auf die Therapiecompliance und die Überlebenszeit [Fournel et al., 2005]. Auch hier konnte gezeigt werden, dass ein Therapiealgorithmus im Zyklus von 3-4 Wochen mit platin-basierter Chemotherapie und Bestrahlung mit einer Zielvolumendosis von 60-66 Gy die besten Ergebnisse für die Patientenkollektive brachten [Curran et al., 2003]. Eine sequentielle Therapie ist bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sinnvoll (ECOG 1-2). Auch ältere Patienten sollten eine kombinierten Systemtherapie zugeführt werden, da vielmehr die Komorbiditäten als das Alter therapielimitierend wirken [Gridelli et al., 2004].

Bezüglich einer Induktionschemotherapie lässt sich noch keine endgültige Aussage treffen. Die bisherigen Studien erbrachten keinen Überlebensvorteil, dafür aber eine erhöhte Toxizität. Jedoch wurden Chemotherapieprotokolle ohne platin-haltige Derivate verwandt [Vokes et al., 2007].

Im Gegensatz dazu konnte im Stadium IIIB durch eine Konsolidierungschemotherapie mittels Docetaxel das mediane Überleben und die 5-JÜR erhöht werden [Gandara et al., 2003]. Auch Konsolidierungsschemata mit Cisplatin in Kombination mit Etoposid zeigten gute Überlebensvorteile [Albain et al., 1995].

1.2.5.3 Therapieprinzipien Stadium IV mit First-Line-Therapie

In diesem Stadium ist im Regelfall kein kurativer Therapieansatz mehr vorhanden, sodass ebenfalls die Kombination aus Radio- und Chemotherapie im Vordergrund steht. Mit Hilfe einer systemischen Therapie kann nachweislich die Lebensqualität und das Überleben verbessert werden [Arriagada et al., 2010]. Lediglich oligometastasierte Fälle können einem kurativen Behandlungskonzept zugeführt werden [Congedo et al., 2021]. Aufgrund der eingeschränkten Prognose, empfiehlt sich frühzeitig ein ganzheitliches Therapiekonzept mit Sozialberatung, Selbsthilfegruppen und psychoonkologischer Betreuung zu etablieren, um den sozialmedizinischen Aspekt der Behandlung mit einzubinden [Smith et al., 2012].

Zur Erweiterung der Therapiemöglichkeiten empfiehlt es sich, nichtplatteneitheliale Bronchialkarzinome und platteneitheliale NSCLC von Nierauchern molekularpathologisch untersuchen zu lassen, v.a. auf Mutationen im EGF-Rezeptor (Exone 18.21), BRAF-Mutationen, ALK-Fusionen ROS1-Fusionen [Ruysscher et al., 2012].

Zudem besteht durch die Testung der Zellen bezüglich ihres PD-L1-Status eine weitere neue Therapieoption. Patienten, welche mehr als 50 % PD-L1 aufweisen, sollten als Erstlinientherapie Pembrolizumab (Keytruda®) erhalten. In der KEYNOTE-024-Studie konnte hier eine deutliche Überlegenheit gegenüber der bisherigen platinbasierten Erstlinienchemotherapie bezüglich progressionsfreien Überlebens und Toxizität nachgewiesen werden [Reck et al., 2016]. Die bisherige primäre Systemtherapie kann dann als Zweitlinientherapie bei Therapieversagen von Pembrolizumab verabreicht werden. Bei niedrigem oder negativem PD-L1-Status bleibt weiterhin die platinbasierte Systemtherapie z.B. Cisplatin mit Taxol erste Wahl. Diese zeigte weniger tumorbedingte Symptome und eine Verlängerung der Überlebenszeit als ein Best supportiv care [Ranson et al., 2000]. Die empfehlenswerte Therapiedauer beträgt 4-6 Zyklen [Onishi et al., 2004]. Eine platinbasierte Therapie ist nach aktueller Datenlage einer nicht-platinbasierten in Bezug auf das Überleben überlegen [Rajeswaran et al., 2008]. Zudem erhöhen sich unter Cisplatingabe mit z.B. Gemcitabin oder Taxol das Gesamtüberleben und die Remissionsrate gegenüber Carboplatin. Nur bei schwerwiegenden Begleiterkrankungen ist Carboplatin überlegen, da es besser verträglich und leichter anwendbar ist [Imaizumi et al., 2005]. Als Kombinationspartner v.a. bei platteneithelialen Karzinomen ist Nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel empfohlen [Socinski et al., 2013]. Drittgenerationszytostatika wie Gemcitabin, Docetaxel, Nab-Paclitaxel, Vinorelbin oder Pemetrexed sind als Monotherapie dem BSC überlegen. In Therapieschemata mit Cisplatin sind sie in der Wirkung untereinander vergleichbar [Kato et al., 2004]. Bei nicht-platteneithelialen Bronchialkarzinomen kann Pemetrexed nach der Therapie mit Cisplatin/Pembrolizumab als Erhaltungstherapie genutzt werden [Gridelli et al., 2004]. Therapeutischer Standard ist weiterhin die Gabe von 6 Zyklen der jeweiligen Chemotherapie in 3 bis 4-wöchigen Abstand.

Der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab kann zusätzlich zu Carboplatin/Paclitaxel bei Adenokarzinomen gegeben werden, da sowohl das progressionsfreie Überleben und die Überlebenszeit verlängert wurden. Anschließend ist eine Erhaltungstherapie mittels Bevacizumab empfohlen [Sandler et al., 2006]. Es zeigen sich jedoch vermehrt schwerwiegende Nebenwirkungen (mind. CTC-Grad 3) im Vergleich zur Zweifachkombination. Sollte eine EGFR-Expression von mehr als 1 % vorliegen, kann der EGFR-Antikörper Necitumumab eingesetzt werden. In Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin war ein Überlebensvorteil nachweisbar [Pirker et al., 2009]. Auch hier ist eine Erhaltungstherapie sinnvoll [Paz-Ares et al., 2016]. Sollte ein eingeschränktes ECOG-Stadium 2 und höher vorliegen, besteht weiterhin eine Indikation zur palliativen Chemotherapie, v.a. um einen Erhalt der Lebensqualität und ggf. eine Lebenszeitverlängerung zu erreichen. Eine platinhaltige Kombinationstherapie (z.B. mit Carboplatin/Pembrolizumab) ist einer Monotherapie überlegen, jedoch ebenfalls mit erhöhten Nebenwirkungsprofil [Mörth et al., 2014]. Zudem werden auch gegenteilige Literaturnachweise angegeben [Langer et al., 2007].

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Erstlinientherapie des NSCLC einen sehr dynamischen Charakter hat. Durch die Therapiereife verschiedener neuer Chemo- und Immuntherapeutika entstehen neue Behandlungskonzepte, welche das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben verlängern, sowie ein geringeres Nebenwirkungsspektrum bieten. Zudem können die Therapiekonzepte in das ambulante Setting integriert werden und somit die Patientenbelastung reduzieren. Die verschiedenen aktuellen Therapiemöglichkeiten waren der Anlass, die leitliniengerechten Empfehlungen gegenüber atypischen Behandlungskonzepten zu vergleichen und den klinischen Benefit zu prüfen.

1.2.5.3.1 Second-Line-Therapie plattenepitheliale NSCLC

Bei einem Progress nach einer Systemtherapie sollte Patienten mit guten ECOG eine Zweilinietherapie angeboten werden. In den letzten Jahren haben sich vor allem die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine bedeutendere Rolle verschafft. Als ersten Vertreter der PD-1-Inhibitoren wurde Nivolumab eingesetzt. Dieser zeigte in der Checkmate-17-Studie im Vergleich zu einer klassischen Chemotherapie mit Docetaxel ein besseres Ansprechen, ein längeres medianes Überleben und progressionsfreies Überleben sowie ein milder ausgeprägtes Nebenwirkungsspektrum. Die PD-L1-Expression hatte dabei eine Auswirkung auf die Prognose [Brahmer et al., 2015]. Ebenso verlängert eine Therapie mit dem anti-VEGFR-2-Antikörper Ramucirumab mit Docetaxel das Überleben bei vorbehandelten plattenepithelialen Karzinomen [Garon et al., 2014]. Auch Afatinib kann als Second-Line-Therapeutikum eingesetzt werden und hat Vorteile gegenüber Erlotinib [Soria et al., 2015].

1.2.5.3.2 Second-Line-Therapie nicht-plattenepitheliale NSCLC

In dieser Patientengruppe sollte eine Therapie mit einem PD-L1-Inhibitor angeboten werden. Nivolumab zeigte gegenüber einer klassischen Chemotherapie mit z.B. Docetaxel ein signifikant längeres Gesamtüberleben. Jedoch war dieser Effekt anhängig von der PD-L1-Expression und erst ab einer Expression über 50 % signifikant erhöht [Borghaei et al., 2015]. Trotzdem ist Nivolumab unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen. Jedoch sollten bei der Therapieentscheidung Faktoren, wie Mutationsstatus und Raucheranamnese, mit einfließen. Als weiterer Immun-Checkpoint-Inhibitor kann Pembrolizumab eingesetzt werden, welches ebenfalls einer Therapie mit Docetaxel überlegen ist [Herbst et al., 2016]. Zuletzt konnte auch beim Einsatz von Atezolizumab ein verbessertes Gesamtüberleben gezeigt werden. Vor allem bei hoher PD-L1-Expression profitierten Patienten von der Therapie. Lediglich bei EGFR-Mutationen zeigte die Immuntherapie mit Atezolizumab keinen Benefit [Rittmayer et al., 2017]. Auch die zusätzliche Gabe von einem Angiogenese-Hemmer wie Bevacizumab zu einer klassischen Chemotherapie eine verbesserte Wirksamkeit nachgewiesen werden [Herbst et al., 2016]. Alternativ verbessert die Kombination aus Nintedanib mit Docetaxel sowie Ramucirumab mit Docetaxel als Zweitlinientherapie die Überlebenszeit. Zu beachten ist das erhöhte Nebenwirkungsniveau in Form von Mukositis, Fatigue und gastrointestinalen Problemen [Reck et al., 2016; Herbst et al., 2016].

1.2.5.3.3 Therapie bei aktivierender EGF-Rezeptor-Mutation

Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen Bronchialkarzinom sollten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium dringend eine Mutationsanalyse erhalten und bei Mutationen in den Exon 19 und 21 bis zu einem ECOG-Stadium von 4 bei aktivierender EGFR-Mutation als first-line-Therapie ein EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor angeboten werden [Sequist et al., 2013; Kalemkerian et al., 2018]. In der LUX-Lung-3-Studie konnte dabei ein signifikanter Überlebensvorteil für den TKI Afatinib nachgewiesen werden, welche bevorzugt eingesetzt werden sollte [Yang et al., 2015]. Im Vergleich zwischen Afatinib und Gefitinib konnten für beide TKI kein eindeutiger Vorteil eruiert werden [Park et al., 2016].

Im Verlauf einer Therapie mit TKI kann es zur Ausbildung von Resistenzmutationen kommen, wie z.B. die EGFR-T790M-Mutation. Zur Detektion einer solchen Mutation sollte nach Krankheitsprogress unter TKI eine erneute Biopsie aus progredienten Gewebestrukturen entnommen werden. Kann eine Mutation nachgewiesen werden, wobei die T790-spezifische Substanz Osimertinib ein längeres progressionsfreies Überleben zeigte [Mok et al., 2017].

1.2.5.3.4 Therapie bei ALK-Translokation

Bei Patienten mit ALK-Translokation sollte eine Therapie mit ALK-Inhibitoren genutzt werden. Die Gabe von Crizotinib verlängerte im Vergleich zu einer klassischen platinbasierten Chemotherapie das

progressionsfreie Überleben um ca. 4 Monate und damit signifikant [Solomon et al., 2014]. Ähnliche Studienergebnisse wurden bei den ALK-Inhibitoren Ceritinib, in der ASCEND-4-Studie, und Alectinib, in der ALEX-Studie, eruiert [Soria et al., 2017]. Jedoch konnte unter der Therapie mit Alectinib das längste progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden [Peters et al., 2017].

1.2.5.3.5 Therapie bei BRAF-V600-Mutation

Sollte eine solche Mutation vorliegen, ist eine Therapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib indiziert [Planchart et al., 2016]. Ein direkter Vergleich zu einer klassischen Chemotherapie ist noch nicht vorhanden.

1.2.5.4 Third-line-Therapie des metastasierten NSCLC

Ein Therapieversuch sollte in dieser Krankheitskonstellation genau abgewogen und abhängig von Allgemeinzustand und Patientenwunsch beurteilt werden.

Patienten mit einem guten ECOG (0-2) sollte eine Drittlinientherapie angeboten werden. Als wirksam zeigten sich hier Erlotinib [Shepherd et al., 2005]. Die neu zugelassenen PD-L1-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab zeigten einen Überlebensvorteil bei Plattenepithelkarzinomen genau wie bei nicht-plattenepithelialen Karzinomen [Herbst et al., 2016].

2. Ziel der Arbeit

Ziel der Untersuchung war es, den Durchdringungsgrad, der in den Jahren 2015 und 2016 gültigen Leitlinie zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, bei den im Krankenhaus Martha Maria Dörlau gGmbH, erstdiagnostizierten und weiterbehandelten Patienten, zu eruieren.

Im Vordergrund stand die Prüfung, wie hoch der Anteil der im jeweiligen Krankheitsstadium leitliniengerecht behandelten Patienten war und in wie weit sich dies auf den Behandlungserfolg v.a. das Gesamtüberleben auswirkte. Primärer Endpunkt der Untersuchung war der Vergleich der Wirksamkeit zwischen einem leitliniengerechten und einem atypischen Therapiekonzept. Die Evaluierung der Wirksamkeit wurde durch die Bestimmung der onkologischen Zielgrößen Therapieansprechen, durchschnittliches Überleben und Gesamtüberleben ermessen. Sekundärer Endpunkt war ein Vergleich der Wirksamkeit der Zweit- und Drittlinientherapie im Vergleich zu einem Best supportiv care. Tertiärer Endpunkt war der Durchdringungsgrad der PET-Untersuchungen in den Stadien IIA bis IIIB und deren Wirkung auf die onkologischen Zielgrößen Gesamtüberleben und medianes Überleben. Zuletzt wurde als Endpunkt die Mutationsanalyse mit adäquater Therapie bei den Stadien ab IIIB und Wirkung auf das Gesamtüberleben untersucht.

3. Material und Methodik

3.1 Charakterisierungen des Patientenkollektives

Das Patientenkollektiv umfasst 407 Patienten, wovon 115 weiblich (28,3%) und 292 männlich (71,7%) sind. Die Patienten waren zum Zeitpunkt zwischen 38 und 93 Jahren alt, durchschnittlich 70,42 Jahre alt ($\pm 9,9$ Jahre). Das mediane Alter lag bei 72 Jahren.

Bei allen Patienten wurde ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert. Die histologische Differenzierung ergab bei 242 (59,5%) Patienten ein Adenokarzinom und bei 143 (35,1%) ein Plattenepithelkarzinom. Zudem konnte bei 7 (1,7%) Patienten ein Karzinoid, bei 13 (3,2%) ein neuroendokrines Karzinom und bei 2 (0,5%) Patienten ein undifferenziertes Karzinom nachgewiesen werden. Damit zeigten sich die Adenokarzinome im Vergleich zu der aktuellen statistischen Erhebung der WHO (Adenokarzinom 45%) überrepräsentiert und das Plattenepithelkarzinom (WHO 30 – 40%) in der Erhebung des Krankenhauses Martha Maria Dörlau statistisch normal vertreten.

Im Rahmen der Staginginteilung nach UICC 7 konnten 120 Patienten im Stadium I, 75 Patienten im Stadium II und 101 Patienten im Stadium III und damit im lokal weit fortgeschrittenen oder lokal metastasierten Stadium klassifiziert werden. 111 zu untersuchende Personen zeigten ein fernmetastasiertes Stadium IVA und IVB.

Makroanatomisch ließen sich 169 der Karzinome im Oberlappen, 132 im Unterlappen und 15 im Mittellappen lokalisieren. Bei weiteren 91 Patienten waren die Raumforderungen auf den Hauptbronchus bzw. periphere Bronchien begrenzt. 183 Bronchialkarzinome waren linksseitig und 223 rechtsseitig nachweisbar. In einem Fall konnte ein Karzinom beidseits nachgewiesen werden.

Die prätherapeutische Untersuchung sollte bei allen Patienten eine körperliche Untersuchung, einen Lungenfunktionstest, eine Kontrastmittel-CT-Aufnahme von Thorax und Abdomen und einen FDG-PET/CT-Ganzkörperscan beinhalten, um eine suffiziente Ausbreitungsdiagnostik durchzuführen. Dabei wurde ein ECOG-Status von im Mittel 1 (Spanne: 1 - 4) ermittelt.

Bis zum Endpunkt der Betrachtung am 31.01.2020 waren 138 Patienten mit bzw. an der onkologischen Diagnose eines NSCLC verstorben. Bei 165 Patienten konnte im Rahmen der regelmäßigen und langjährigen Nachsorgeuntersuchung ein Überleben dokumentiert werden. 104 Probanden der Studie konnten nicht regelmäßig nachbetrachtet werden bzw. wechselten in eine andere medizinische Einrichtung zur Nachsorge, sodass der damals vorhandene Überlebensstatus nicht dokumentiert werden konnte.

Tab. 3: Patientendaten des in dieser Studie verwendeten Kollektivs

Gesamtkollektiv		
Anzahl der Patienten		407
Geschlecht	Weiblich	115
	Männlich	292
Alter	Mittelwert	70,42
	Median	72
	Standartabweichung	9,9
	Range	38 – 93
NSCLC (Histologie)	Adenokarzinom	242
	Plattenepithelkarzinom	143
	Karzinoid	7
	Neuroendokrines Karzinom	13
	Undifferenziertes Karzinom	2
UICC 7 Stadium	IA	85
	IB	35
	IIA	40
	IIB	35
	IIIA	70
	IIIB	31
	IVA	35
	IVB	76
Makroanatomische Klassifikation	Oberlappen	169
	Mittellappen	15
	Unterblassen	132
	Hauptbronchus (Carina, Hilus)	15
	Bronchus n.n.b.	76
Lokalisation	Linksseitig	183
	Rechtsseitig	223
Überleben	An Diagnose verstorben	138
	Lebt (Stand 30.01.2020)	165
	Unbekannt	104
ECOG-Stadium	Median	1
	Spanne	0-4

Im Anschluss an den Diagnosealgorithmus wurden die Patienten in einem multidisziplinären Tumorboard besprochen und der weitere Therapiealgorithmus im Rahmen der damals gültigen Leitlinien festgelegt. Dabei wurden die stadien- und patientenspezifischen Aspekte berücksichtigt und in die weitere Therapieplanung aufgenommen. Daher kam es bei 75 Patienten (18,4%) zur Entscheidung eines atypischen (nicht den Leitlinien entsprechenden) Therapieprocedures. 332 Patienten (81,6 %) wurden den damals gültigen Leitlinien entsprechend behandelt.

Besondere Aufmerksamkeit wurde der PET-Rate der Patienten im Stadium IB bis IIIA entgegengebracht, um bei initial niedrigen UICC-Stadien eine suffiziente Ausbreitungsdiagnostik durchzuführen und ein fernmetastasiertes Stadium auszuschließen.

In den fernmetastasierten Stadien wurde die Mutationsanalyse bei Stadium IV Malignomen untersucht. Von 112 Patienten im Stadium IV wurde bei 72 (64,3%) eine Mutationsanalyse durchgeführt und damit eine dem Tumor spezifische Therapie ermöglicht.

Bei Patienten im fernmetastasierten Stadium oder mit fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung wurde von 143 Patienten 71 (49,6%) eine leitliniengerechte Second-Line-Therapie angeboten.

Tab. 4: Therapiedaten des in der vorliegenden Studie verwendeten Kollektivs

Therapiedaten			
Patientenkollektiv			407
Therapie (stadienunabhängig)	Leitliniengerecht		332
	Atypisch		75
OP-Rate	Gesamt	Ja	265
		Nein	142
	Stadien IA bis IIIB	Ja	250
		Nein	46
	Stadien IA bis IIIA	Ja	240
		Nein	25
Adjuvante CT-Rate Stadien IB bis IIIA	Patientenkollektiv		179
		Ja	110
		Nein	69
PET-Rate Stadien IB bis IIIB	Patientenkollektiv		210
		Ja	204
		Nein	6
Mutationsanalyse Stadium IV	Patientenkollektiv		112
		Ja	72
		Nein	40
Second-Line-Therapie Stadium IIIB und IV	Patientenkollektiv		143
		Ja	78
		Nein	65

3.2 Fragestellungen

In den Jahren 2015 und 2016 wurde im Krankenhaus Martha Maria Dörlau in der Klinik für Innere Medizin Pneumologie und Onkologie bei 407 Patienten die Erstdiagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms gestellt. Die weitere Diagnostik und Behandlung erfolgten interdisziplinär.

Nach den damals gültigen Empfehlungen der AWMF wurde federführend durch die Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Deutsche Krebsgesellschaft eine bindende Leitlinie zur

Diagnostik und Therapie des NSCLC bereitgestellt. Ziel dieser Arbeit war es die Behandlungsqualität der pneumologisch-onkologischen Abteilung des Krankenhauses Martha Maria Dörlau anhand der Übereinstimmung der leitliniengerechten Therapie zu beurteilen und den Behandlungsstandard zu überprüfen.

In diesem Rahmen wurde zudem eine Überprüfung des Durchdringungsgrades der aktuellen Leitlinien in Bezug auf das Patientengut in Dörlau durchgeführt. Dabei wurde die Gesamtüberlebensdauer, in Bezug auf das jeweilige Krankheitsstadium im Vergleich mit den allgemeinen statistisch erfassten Überlebensdauern, verglichen. Zudem wurde die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit einem NSCLC in Bezug auf leitliniengerechte und atypische Therapiekonzepte, adjuvanter und nicht-adjuvanter Therapie im fernmetastasierten Stadium, Rate operativ versorgter Patienten bei kurativ behandelbaren Patienten, Überlebensvorteil einer Mutationsanalyse und First-line mit Second-line-Therapien erfasst und untersucht. Des Weiteren wurde die leitliniengerechte Therapie als Qualitätsmerkmal im Hinblick auf die Therapie der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome im Krankenhaus Martha Maria Dörlau beurteilt.

Beurteilungsaspekte:

- Gesamtüberlebensdauer nach Stadien;
- Überlebensdauer leitliniengerechte und atypische Therapiekonzepte;
- Ursachen für atypische Therapiekonzepte;
- Anteil adjuvante Chemotherapie Stadien IB bis IIIA3;
- Anteil operativ versorgte Patienten Stadien IA bis IIIA;
- PET-Rate und Auswirkung auf Gesamtüberleben;
- Rate Mutationsanalyse im UICC Stadium IV und Auswirkung auf Gesamtüberleben;
- First- und Second-Line-Therapie.

3.3 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Die Studie befasst sich ausschließlich mit Patienten aus dem Krankenhaus Martha Maria Dörlau.

3.3.1 Kohortendefinition

In die Untersuchung wurden Patienten mit histologisch gesichertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in allen Krankheitsstadien. Die histologische Erstsicherung des Bronchialkarzinoms musste in den Jahren 2015 und 2016 im Krankenhaus Martha Maria Dörlau erfolgen. Eine Einschränkung bezüglich einer Vortherapie bestand nicht.

Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen. Bei mehreren zeitlich zusammenhängenden malignen Erkrankungen wurde ausschließlich die Behandlung des NSCLC betrachtet.

3.3.2 Behandlungsplan

Alle in der Studie erfassten Patienten erhielten die Erstdiagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Krankenhaus Martha-Maria in Dörlau. Die weitere Diagnostik und Behandlung erfolgte im stationären Procedere der Klinik für Innere Medizin und dem MVZ des Krankenhauses Martha Maria Dörlau, in der thoraxchirurgischen Abteilung des Krankenhauses in Dörlau, dem Lungenklinikum Ballenstedt, der Nuklearmedizinischen Gemeinschaftspraxis Halle und den strahlentherapeutischen Kooperationspartnern vornehmlich in der Klinik und Poliklinik für Strahlenmedizin am Universitätsklinikum Halle.

Die Behandlung richtete sich nach dem jeweiligen Erkrankungsstadium, dem Allgemeinzustand des Patienten und dem Patientenwunsch. Die Dokumentation der jeweiligen Entscheidungen wurde durch das behandelnde Personal und die Studienassistenten des Krankenhauses Martha Maria durchgeführt.

3.4 Studiendurchführung

3.4.1 Einschlusskriterien

In die Untersuchung aufgenommen wurden Patienten mit histologisch gesicherten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in den Tumorstadien I bis IV nach UICC. Die histologische Sicherung musste in den Jahren 2015 und 2016 im Krankenhaus Martha Maria in Dörlau erfolgen.

3.4.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, welche in den Jahren 2015 und 2016 ein histologisch gesichertes kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert bekamen. Es fanden sich unter den Patienten keine Pancoast-Tumore, welche ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen worden wären.

3.4.3 Initiale Diagnostik

Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten erhielten vor Beginn der Therapie eine Bildgebung in Form eines Röntgen des Thorax und einer Computertomographie von Thorax und Abdomen zur Ausbreitungsdiagnostik.

Die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgte mittels pathologischer Untersuchung des Operationsresektates oder Aufarbeitung der endobronchial entnommenen Proben.

Eine vorhergehende PET-Untersuchung erfolgte bei nachgewiesenem Stadium IB bis IIIA nach UICC 7. Die durchgängige Durchführung dieser Ausbreitungsdiagnostik und die Auswirkung auf das Gesamtüberleben ist Teil dieser retrospektiven Untersuchung.

3.4.4. Weiterführende Untersuchungen und Nachbeobachtung

Die ersten Wiedervorstellungen erfolgten 4-6 Wochen nach initialer Therapie, um v.a. bei operativ versorgten Patienten postoperative Komplikationen wie Infektionen und Schmerzen zu eruieren bzw. einen Verlust von Lungenfunktion zu detektieren. Auch bei palliativ behandelten Patienten wurde vier Wochen nach Beendigung der Therapie eine erste Nachsorge durchgeführt, um v.a. Nebenwirkungen von zytostatischer- und Strahlentherapie festzustellen. In diesem Rahmen wurde zudem nochmals die Wirkung der durchgeführten Therapie reevaluiert. Anschließend wurden die Patienten in einem 3-monatigen Intervall wiedereinbestellt. Bei weiterführenden Therapieoptionen wurden die Nachsorgetermine jeweilig verkürzt. Bei Patienten mit kurativ behandelten Malignom wurden in den ersten zwei Jahren nach Therapie alle 3 bis 6 Monate eine Kontrolluntersuchung mittels CT-Thorax und Abdomen durchgeführt [Becker et al., 2020]. Bei Adenokarzinomen sollte zusätzlich eine endobronchiale Begutachtungen stattfinden. Anschließend erfolgte die Nachsorgeuntersuchung alle 12 Monate bis 5 Jahre nach der Therapie. Die Evidenz dafür wurde in der Studie von Doris Berger 2017 bestätigt [Westeel et al.; 2007, Berger 2017]. Hier konnte ebenfalls eine erhöhte Kosten-Nutzen-Effektivität nachgewiesen werden. Möglich war auch eine genaue körperliche Untersuchung in Kombination mit einem Röntgen des Thoraxes. Auch in der Studie von Lamont konnten Zweittumore und Rezidive frühzeitig nachgewiesen werden [Lamont et al, 2002]. Bei Patienten mit kurativer Strahlentherapie wurde vorrangig auf die postinterventionellen Komplikationen, wie Pneumonitis und Ösophagitis, geachtet. Zeigten sich Anzeichen auf eine solche Komplikation, wurde eine weiterführende Diagnostik eingeleitet. Zudem wurden den Patienten die Notwendigkeit zum Aufgeben des Nikotinabusus vermittelt, da diese postinterventionell weniger pulmonale Komplikationen erleiden und ein erhöhtes medianes Überleben aufweisen [Tsao et al., 2006; Vaporciyan et al., 2002].

3.4.5 Begleittherapie

Patienten mit kurativem Ansatz und operativer Versorgung des NSCLC wurden mittels evidenzbasierten Nachsorgeprotokollen nach Operationen versorgt. Vor allem die Frühmobilisation sowie Pneumonie- und Thromboseprophylaxe standen dabei im Vordergrund. Dabei wurde auf eine adäquate Analgesie geachtet. Ebenfalls wurde eine intensivierete Raucherentwöhnung mit Nikotinsubstitution sowie psychologische Betreuung mit Verhaltenstherapie sichergestellt.

Bei Patienten mit kurativer oder palliativer alleiniger Bestrahlung wurde v.a. auf eine Pneumonitiserkennung und -behandlung Wert gelegt. Es wurden zum Erhalt der Lungenfunktion und Vermeidung einer Chronifizierung frühzeitig Glucocorticoide eingesetzt.

Im Rahmen von zytostatischen Therapien wurde vorrangig auf die Kontrolle der Nebenwirkungen, v.a. Knochenmarksdepression, aber auch Übelkeit, Erbrechen und Fatigue angestrebt. Neben der

symptomatischen, medikamentösen Therapie kam auch die Substitution von Zellbestandteilen des Blutes zum Einsatz.

3.4.6 Tumorprogress

Aufgrund der regelmäßigen Staging-Untersuchungen konnte ein Tumorprogress frühzeitig detektiert werden. Vor allem bei Patienten mit metastasierten Tumorstadien und palliativen Therapiekonzepten wurde dabei auf Zweit- oder Drittlinientherapien umgestellt.

Auch wenn in Nachsorgeuntersuchungen Tumorprogress nach ursprünglich absolvierter Erstlinientherapie auffällig waren, wurden leitliniengerecht weiterführende Therapiekonzepte angewandt. In dieser Arbeit wurde daher zusätzlich untersucht, welche Therapiekonzepte angewandt wurden und ob diese mit der aktuellen Leitlinie konform sind. Zudem wurde betrachtet, in wie weit eine Second- oder Third-Line-Therapie einen Überlebensvorteil brachte.

3.4.7 Definition Leitlinienkonkordanz

Zur Auswertung, ob eine leitliniengerechte Behandlung der Patienten vorlag, wurde die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2010 verwandt, welche für die beiden Studienjahre 2015 und 2016 gültig war. Anhand der im Folgenden aufgeführten Kriterien wurde die Therapie bezüglich der Leitlinienkonkordanz bewertet:

Stadium IA: operative Versorgung, bei Inoperabilität stereotaktische Bestrahlung;

Stadium IB: operative Versorgung, bei Inoperabilität stereotaktische Bestrahlung, fakultativ adjuvante Chemotherapie;

Stadium IIA und IIB: Operation mit adjuvanter Chemotherapie, fakultativ mediastinale Bestrahlung;

Stadium IIIA₁₋₃: Operation mit adjuvanter Chemotherapie, obligate mediastinale Bestrahlung;

Stadium IIIA₄: definitive Radiochemotherapie ggf. mit anschließender Operation, alternativ Induktionstherapie mit Operation und anschließender Bestrahlung;

Stadium IIIB: definitive Radiochemotherapie ggf. mit anschließender Operation;

Stadium IVA: definitive Chemotherapie, optimale Lokaltherapie Primärtumor;

Stadium IVB: palliative Chemotherapie.

3.5 Beurteilungskriterien

3.5.1 Wirksamkeit der Therapie

Der primäre Zielparameter stellte der Wirksamkeitsvergleich zwischen einer leitliniengerechten Therapie nach UICC 7 zu einem atypischen Therapieregime dar. Zudem wurde die Wirksamkeit von operativ versorgten Patienten in kurativen Therapiestadien und die adjuvant chemotherapie-

behandelten mit den nicht adjuvant behandelten Patienten verglichen. Die Evaluierung der Wirksamkeit erfolgt durch onkologische Zielgrößen:

a) Tumoransprechen laut WHO-Kriterien [World Health Organisation]:

Komplette Remission (CR): keine messbaren Tumorparameter über mindestens 4 Wochen;

Partielle Remission (PR): Rückgang aller messbaren Tumorparameter um 50% über mindestens 4 Wochen ohne Auftreten neuer Metastasen;

No change (NC): Weniger als 25%-ige Zu- oder Abnahme der Tumormasse für länger als 3 Monate;

Progression (PD): mehr als 25%-ige Zunahme der Tumormasse;

b) Zeit bis zur Progression (progressionsfreies Intervall);

c) durchschnittliches Überleben.

3.5.2 Durchdringungsgrade

In Bezug auf dieses Beurteilungskriterium wurde die diagnostische Empfehlung einer PET-CT-Untersuchung in den Stadien IB bis IIIA in dem zur Verfügung stehenden Patientenkollektiv untersucht.

3.5.3 Gesamtüberlebenszeit

Es wurde in diesem Aspekt die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten, welche eine Mutationsanalyse im Stadium IIIB und IV erhalten und anschließend eine mutationsspezifische Therapie angeboten wurden, verglichen. Ebenfalls wurde dieser Zielparame-ter bei Patienten mit alleiniger First- im Vergleich zu zusätzlicher Second- und ggf. Third-Line-Therapie untersucht.

3.6 Datenerhebung und statistische Auswertung

3.6.1 Datenaufnahme

Die für die dargelegte Studie erhobenen Daten wurden zentral in einer Datenbasis erfasst und gesammelt. Die Auswertung des somit zusammengetragenen Datensatzes erfolgte über die bekannten statistischen Erhebungen. Die damit erhobenen Überlebensdaten wurden mit Hilfe eines frei zugänglichen Add-on für Microsoft Excel© der Martin-Luther-Universität Halle verwertet und in Form von einem Kaplan-Meier-Schätzer visualisiert.

3.6.2 Fallzahlen

Für den angegebenen Zeitraum wurde im Krankenhaus Martha Maria Dö- lau bei 407 Patienten die Erstdiagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms gestellt. Patienten, welche die Diagnose

eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms gestellt wurde, wurden nicht in die Auswertung mit aufgenommen.

3.6.3 Votum der Ethikkommission

Die niedergeschriebene wissenschaftliche Arbeit wurde initial der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität zur Prüfung vorgestellt. In einem Antwortschreiben vom 10.02.2021 wurde eine Beratungspflicht und ein weiterführender Beschluss der Ethikkommission nicht als notwendig angesehen, da ausschließlich anonymisierte Patientendaten verwendet werden und somit keine Zuordnungsmöglichkeit zu bestimmten Patienten besteht.

Damit verblieb der Entscheid von Seiten der Ethikkommission zu dieser wissenschaftlichen Untersuchung zustimmend.

3.6.4 Statistische Verfahren

3.6.4.1 Allgemeine Vorüberlegungen

Für die statistische Auswertung des Datensatzes wurden die allgemein gültigen deskriptiven Mittel genutzt [Weiß et al., 2019].

Mittelwert: Mittel über alle Merkmalsausprägungen in einer repräsentativen Stichprobe;

Median: Teilt geordnete Messwerte des Merkmals in zwei gleich große Hälften;

Erwartungswert: Mittelwert der Verteilung aller Merkmalsausprägungen;

Varianz: Streuung der Merkmalsausprägung im Mittel um den Erwartungswert;

Standartabweichung: positive Quadratwurzel aus der Varianz;

Quantile (z.B. Quartil): gibt Prozentsatz der Messwerte eines Merkmals an, dass unterhalb des beobachteten Wertes einer Stichprobe liegt;

Range (Spannweite): Abweichung zwischen dem kleinsten und dem größten Messwert;

Konfidenzintervall: Lage- und Streuungsmaß, welches angibt wie präzise die Schätzung des Behandlungseffektes ist.

3.6.4.2 Allgemeines

Die Kriterien, welche das primäre Studienziel betreffen, sollten analysiert werden und dabei eine Bestätigung liefern. Ein Niveau von global $p = 0.05$ wurde als signifikant angesehen. Die Analyse der weiteren Parameter sollte deskriptiv bzw. explorativ erfolgen. Es wurden dafür statistische Methoden verwandt, welche üblicherweise für die bei derartigen Studien zu erwartenden Daten und Verteilungen geeignet sind. Sie sind im weiteren Verlauf aufgeführt. Zunächst sollten die demographischen, histologischen und prognostischen Ausgangsdaten auf Einheitlichkeit zwischen den Behandlungsgruppen überprüft werden. Falls größere Unterschiede bei prognostisch relevanten

Variablen bestanden hätten, wäre dies in die Interpretation und Bewertung der Ergebnisse eingeflossen. Es wurde für den Vergleich und die Bewertung der Remissions-, Progressions- bzw. Mortalitätsraten je nach Ausprägungsart und Umfang Fisher's Exact Test, der C^2 -Test oder der Mantel-Haenszel-Test angewandt. Ereignisbezogene Daten, wie die Mortalitätsrate oder die durchschnittliche Überlebenszeit, wurden nach der Life-Table-Methode in einem Kaplan-Meier-Schätzer dargestellt und mit dem Log-Rank-Test verglichen.

Die Darstellung quantitativer Daten erfolgte durch den Mittelwert mit Standardabweichung. Absolute und relative Häufigkeiten wurden für qualitative Daten gezeigt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden für das Gesamtüberleben mittels der Kaplan-Meier-Schätzer untersucht. Dabei wurde als Ereignis der Tod des Patienten, egal welcher Ursache, definiert. Hatte ein Patient bis zum Ende seiner Beobachtungszeit überlebt oder ging in der Beobachtung verloren ("lost to follow-up"), galt dies als Zensierung. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

3.6.4.3 Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse wurde mit folgenden zwei Programmen erbracht: SPSS Version 20 (2011, SPSS Inc.) und R [R Development Core Team (2011)]. Alle Tests wurden auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ durchgeführt.

3.6.5 Beobachtungszeitraum und Zeitplan

Für die vorliegende retrospektive Studie wurde der Beobachtungszeitraum mit den Jahren 2015 und 2016 analysiert. In diesem Zeitraum erfolgte die histologische Sicherung der onkologischen Diagnose eines NSCLC. Der Nachbeobachtungszeitraum inklusive Diagnostik, Erstlinientherapie, weiterführende Therapie und anschließende Nachbeobachtung endete mit Ablauf des Januars 2020 und damit 5 Jahre nach Erstdiagnose, der ersten in diese Studie eingeschlossenen Patienten. Der Nachbeobachtungszeitraum der im Dezember 2016 und damit letzten in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 3 Jahre.

4. Ergebnisse

4.1 Datenerfassung

Zur Zusammenfassung der Diagnose- und Behandlungsdaten wurden die stationären und ambulanten Krankenhausinformationssysteme des Krankenhauses Martha Maria Dörlau genutzt. Vorrangig wurde dabei auf das ORBIS KIS (Dedalus) und Q-Med Praxis-Software zur Datenerfassung zurückgegriffen.

Es wurde eine detaillierte Datensammlung vom Zeitpunkt der histologischen Sicherung, über die relevanten Diagnosemaßnahmen bis zur stadiengerechten Therapieentscheidung und -umsetzung durchgeführt. Dabei wurde untersucht, in wie weit die durchgeführten Maßnahmen den zum damaligen Zeitpunkt gültigen Leitlinien entsprachen und im Einklang mit diesen umgesetzt wurden.

Zusätzlich wurde untersucht, welche Bedeutung die regelrechte leitliniengerechte Therapie in Bezug auf den Überlebensvorteil im Vergleich zu einer atypischen Therapie hatte. Weitere Untersuchungskriterien waren der Vergleich der allgemeinen Überlebenskurve aller Stadien im Krankenhaus Martha Maria Dörlau, die Applikation bzw. Nichtapplikation einer adjuvanten Therapie in den Stadien UICC IB bis IIIA, die Durchführung einer operativen Versorgung im geeigneten Stadium mit einer nichtoperativen Versorgung trotz kurativen Stadiums und der Überlebensvorteil bezüglich einer PET-Untersuchung in den Stadien IB bis IIIB. In den fortgeschrittenen Stadien IIIB bis IV wurde der Vorteil für das Gesamtüberleben bezüglich einer First- und Second-Line-Therapie und den Benefit, welcher die Patientengruppe mit einer Mutationsanalyse im Vergleich zu einer Patientengruppe ohne Mutationsanalyse hat, eruiert.

4.2 Auswertungen der Nachbeobachtungszeit

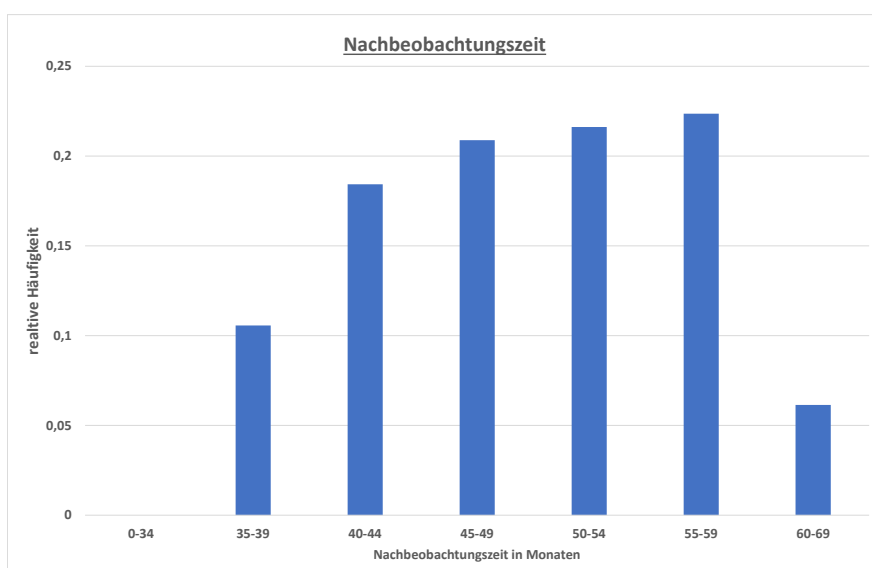


Abb. 1: Histogramm der Nachbeobachtungszeit

Mittelwert 49,19 Monate
Standardabweichung 6,9 Monate
N = 407

Die statistische Auswertung wurde, wie in Kapitel 3.6 beschrieben, durchgeführt. Der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum betrug 37 Monate. Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen alle relevanten Patientendaten vor. Bei 104 Patienten war eine genauere Überprüfung der Überlebensdauer nicht möglich, da sie sich nach der Diagnosestellung und ggf. operativen Versorgung zur Behandlung in eine andere medizinische Einrichtung begaben oder weitere Nachbetreuungsmöglichkeiten nicht wahrnahmen (Tab. 3).

4.3 Auswertungen der Überlebensdaten

Für die Studie wurden im Zeitraum von Januar 2015 bis zum Dezember 2016 im Krankenhaus Martha Maria Dörlau gGmbH, sowie in dem ihm angegliederten Medizinischen Versorgungszentrum 407 Patienten mit histologisch gesicherten NSCLC erstdiagnostiziert und anschließend weiter diagnostiziert, sowie therapiert. Alle Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und anhand der erhobenen Daten überprüft, ob diese leitliniengerecht therapiert wurden und falls nicht, weshalb atypische Therapiekonzepte angewandt wurden.

In den Tabellen 3 und 4 wurden Patientendaten aufgezeigt und in Kapitel 3.1 genauer beschrieben. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 49,19 Monate mit einer Standardabweichung von 6,9 Monaten.

Tab. 5: Überlebensdaten verwendetes Patientenkollektiv

Überlebensdaten			
Verstorben	ja		138
		weiblich	27
		männlich	111
	Nein		269
		Lebt (Stand 30.01.2020)	165
		Unbekannt	104
			95% CI
Gesamtüberleben (Monate)	Median	13,05	11,58 – 14,52
	Mittelwert	16,67	15,2 – 18,14

Die erfassten Überlebensdaten des verwendeten Patientenkollektivs werden in Tabelle 5 dargestellt.

Die Analyse der Daten ergab ein durchschnittliches, stadienunabhängiges Gesamtüberleben von 13,05 ± 1,47 Monaten. Das 95%-Konfidenzintervall betrug 11,58 – 14,52 Monate.

Innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnosestellung verstarben 100, der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Nach 36 Monaten Nachbeobachtungszeit waren 136 Patienten verstorben. In der kompletten Nachbeobachtungszeit verstarben 138 Patienten (von 407) und damit 33,9% des gesamten Patientenkollektivs. Damit betragen die kumulativen Mortalitätsraten ohne Spezifizierung nach Tumorstadium nach 12, 24, 36 und 48 Monaten jeweils 24,5 %, 30,9 %, 33,4 % und 33,9 %.

Wenn man die kumulierte Mortalität nach Tumorstadien genauer spezifiziert, erhält man weitere aufschlussreiche Ergebnisse. Im Stadium I betrug die kumulierte Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum 10,1 % und nach 12, 24, 36 und 48 Monaten jeweils 4,2 %, 5,8 %, 9,2 % und 10,1 %. Im lokal fortgeschrittenen Stadium II betrug die addierte Mortalität 21,3 % über den Zeitraum der Studie (nach 12, 24, 36, und 48 Monaten jeweils 10,6 %, 18,6 %, 20 % und 21,3 %). Im nächsthöheren Stadium III betrug die kumulierte Mortalität 35,6 % über 60 Monate, aufgeteilt auf 12, 24, 36 und 48 Monate jeweils 26,7 %, 31,7 %, 35,6 % und 35,6 %. Im lokal- oder fernmetastasierten Stadium IV betrug die aufaddierte Inzidenz des Versterbens 66,1 %, aufgeteilt auf 12, 24, 36 und 48 Monate zeigte sich eine kumulierte Mortalität von jeweils 53,6 %, 65, 2 %, 66,1 % und 66,1 %.

Erwartungsgemäß waren in den fortgeschrittenen Tumorstadien die Mortalitätsraten am höchsten. Die Daten zu allen Stadien entsprechen der Daten der aktuell gültigen Leitlinie zur Behandlung des NSCLC bzw. sind leicht besser [Leitlinienprogramm Onkologie, 2010]. Vergleicht man jedoch die erhobenen Zahlen mit denen des Robert-Koch-Institutes, kann man feststellen, dass die Versterbewahrscheinlichkeit in allen Tumorstadien geringer ist als in den deutschlandweiten Zahlen der Jahre 2015 und 2016 [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt. 2016].

Da bei den erhobenen Daten jedoch eine große Gruppe Patienten besteht, bei welchen der weitere Krankheitsverlauf nicht genauer nachvollzogen werden konnte (unbekannter Vitalstatus), ist es sinnvoller, die nachweislich lebenden Patienten zu betrachten. Dabei zeigt sich, dass nach dem kompletten Nachbeobachtungszeitraum noch 165 (40,5 %) von 407 untersuchten Patienten lebten. Im Stadium I lebten zum Ende der Studie 81 von 119 Patienten, welches einer Überlebenschance von 68,1 % entspricht. Im Stadium II waren es 44 von 75 untersuchten Patienten und damit 58,7 %. Im fortgeschrittenen Stadium III lebten im Januar 2020 noch 37 von 101 betrachteten Patienten und damit 36,6 %. Dagegen überlebten im metastasierten Stadium IV nur 3 von 112 in die Studie eingeschlossenen Patienten und damit gerade einmal 2,7 % der Probanden. Setzt man diese Zahlen in den Vergleich zu denen des Robert-Koch-Institutes für die deutschlandweite Betrachtung der Jahre 2015 und 2016, sind diese sehr ähnlich und zeigen kaum Abweichungen (RKI Stadium 58 – 75 %, Stadium II 42 – 53 %, Stadium III 17 – 24 % und Stadium IV 3 – 5 %) [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt., 2016].

Betrachtet man die verstorbenen Patienten nach Geschlechtern unterteilt (Tab. 5, Abb.2), verstarben 111 männliche (80,4 %) und 27 weibliche Patienten (19,6 %). Vergleicht man diese Zahlen mit denen der Krebsstatistik des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahre 2017, zeigt sich, dass in dieser Studie die Verstorbenen mit männlichem Geschlecht eine größere Gruppe darstellen, im Vergleich zu den deutschlandweiten Daten. In dieser Studie sind im Vergleich zu den für Deutschland erhobenen Zahlen dementsprechend relativ weniger weibliche Probanden verstorben (RKI weibliche Verstorbenen relativ 36,3 %, männliche Verstorbenen relativ 63,7 %) [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt. 2016].

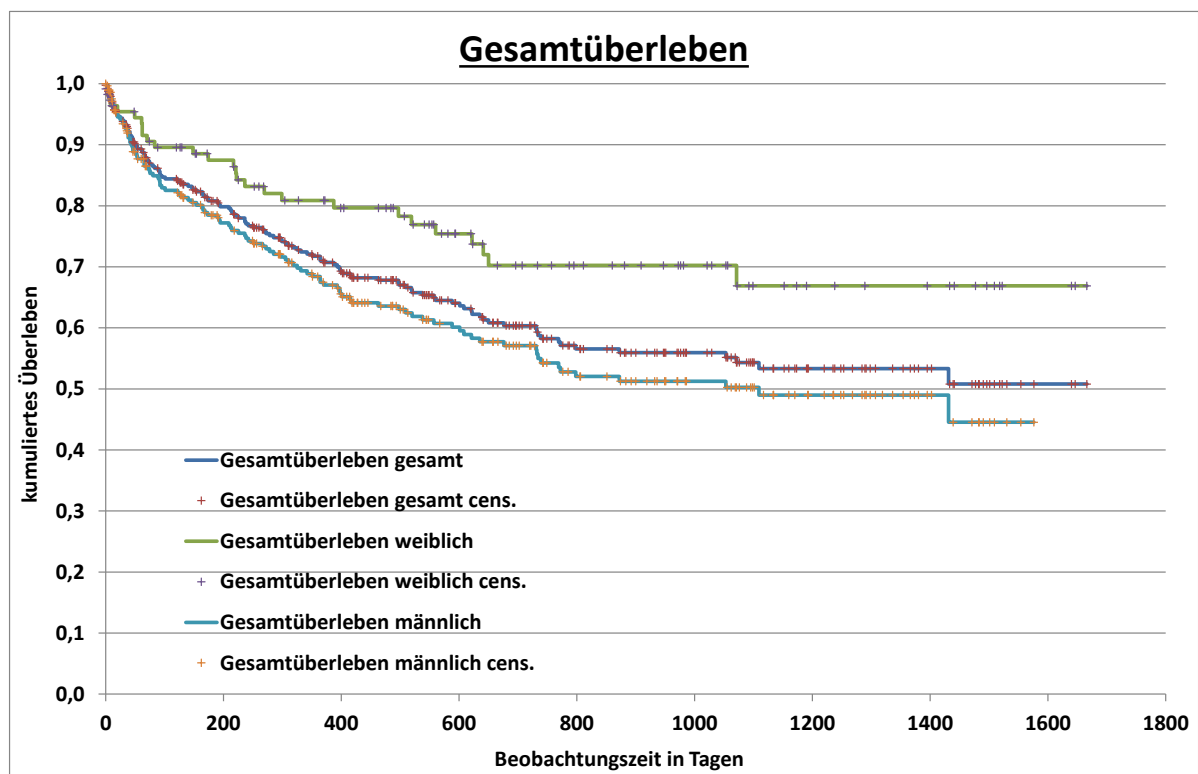


Abb. 2: Kaplan-Meier-Schätzer Gesamtüberleben nach Geschlecht

4.4 Auswertungen der demographischen Daten

4.4.1 Geschlechterverteilung

Tab. 6: Geschlechterverteilung Patientenkollektiv

	UICC Stadium I	UICC Stadium II	UICC Stadium III	UICC Stadium IV	Gesamt
N	120	75	101	111	407
Weiblich	39 (32,5 %)	17 (22,7 %)	29 (28,7 %)	30 (27 %)	115 (28,3 %)
Männlich	81 (67,5 %)	58 (77,3 %)	72 (71,3 %)	81 (73 %)	292 (71,7 %)

Wie bereits im Abschnitt 3.1 beschrieben, waren von den, in die Studie eingeschlossenen Patienten, 115 (28,3 %) weiblich und 292 (71,7 %) männlich. Gliedert man die Geschlechterverteilung nach Tumorstadien auf, zeigen sich kaum Unterschiede und entsprechen der oben genannten relativen Verteilung, wie in Tab. 6 ersichtlich ist.

Nimmt man diese Zahlen in Bezug auf die für Deutschland ermittelten Daten des Robert-Koch-Institutes sind die weiblichen Probanden in dieser Studie relativ unterrepräsentiert und die männlichen Probanden relativ vermehrt vertreten. In Gesamtdeutschland erkrankten 2016 relativ betrachtet 65,1 % männliche Patienten und 34,9 % weibliche Patienten an einem NSCLC [Kraywinkel et al., 2018].

4.4.2 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten betrug 70 Jahre. In den einzelnen klinischen Stadien zeigte sich kein deutlicher Altersunterschied zwischen den Tumorstadien. Auffällig war, dass

in jedem Krankheitsstadium ein hoher Altersdurchschnitt herrschte und die oberste Quartile zwischen 79 und ca. 90 Jahren lagen. Trotz vorhandener Risikofaktoren zeigte sich bei dem in Dörlau untersuchten Patientenkollektiv, dass ein NSCLC also vorrangig auch im hohen Alter auftritt.

Tab. 7: Altersverteilung Patientenkollektiv

	UICC Stadium I	UICC Stadium II	UICC Stadium III	UICC Stadium IV	Gesamt	Männlich	Weiblich
N	120	75	101	111	407	292	115
Mittelwert ± SD (Jahre)	70,1 ± 10	72,5 ± 9,2	71 ± 9,9	69,1 ± 9,5	70 ± 9,9	70,1 ± 10	71,2 ± 9,6
Median (Jahre)	71	74	72	69,5	72	72	72
Quartile (Jahre)	79 - 90	79-88	79 - 93	75 - 88	78 - 93	78 - 93	79-91
Range (Jahre)	52	45	51	43	55	51	53
30 – 39 Jahre	1	0	0	0	1	0	1
40 – 49 Jahre	3	1	3	4	11	11	0
50 – 59 Jahre	16	5	9	16	46	32	12
60 – 69 Jahre	34	17	31	36	118	82	37
70 – 79 Jahre	41	33	40	36	150	112	40
über 80 Jahre	25	19	18	19	81	55	25

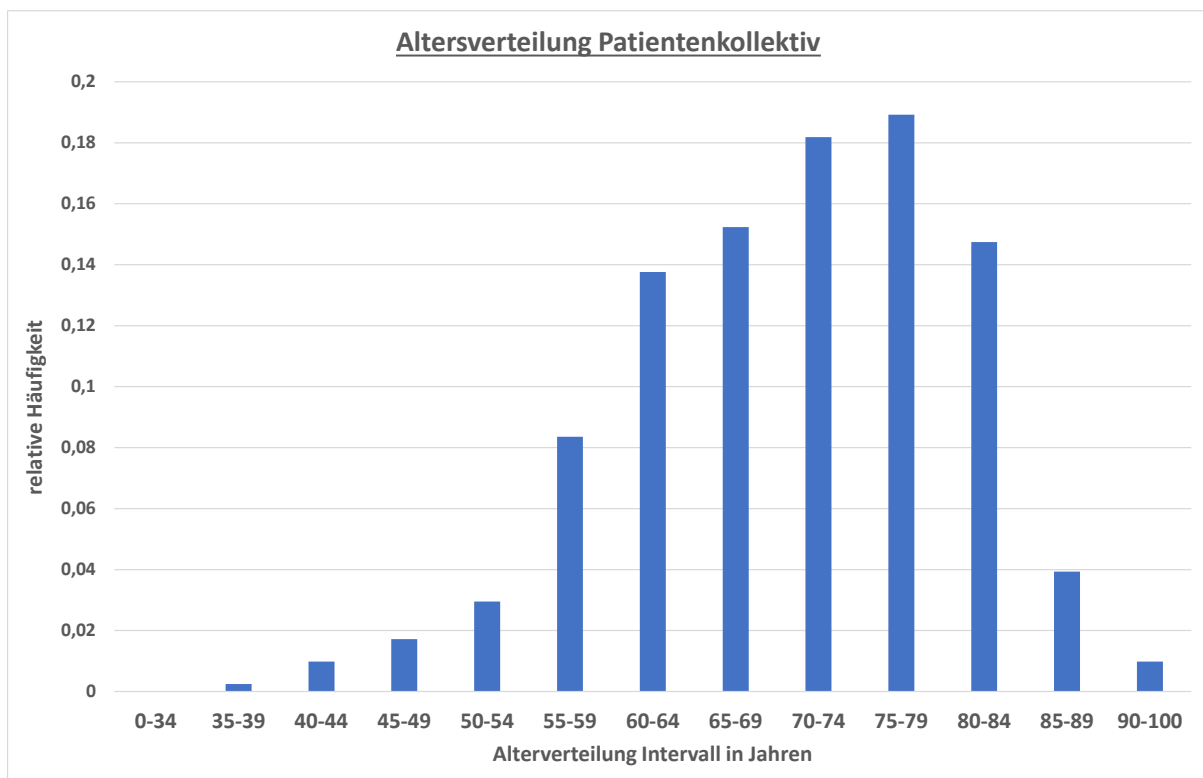


Abb. 3: Altersverteilung Patientenkollektiv

Vergleicht man diese Daten mit denen des Robert-Koch-Institutes, zeigte sich eine eindeutige Kongruenz. In den deutschlandweiten Daten aus dem Jahr 2015 und 2016 liegt die höchste Krankheitshäufigkeit von Frauen und Männern kombiniert ebenfalls im Alter von ca. 70 Jahren. Nach

Geschlechtern aufgliedert ist der Erkrankungshöhepunkt im Alter von 80 bis 84 Jahren und bei Frauen zwischen 65 und 69 Jahren [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt., 2016]. Bei den Daten aus dem Krankenhaus Martha Maria Dörlau zeigt sich in der Geschlechterverteilung ein Unterschied zu den deutschlandweiten Daten, da hier sowohl die männlichen als auch die weiblichen Patienten im Durchschnitt 71 Jahre alt waren und es kaum einen Unterschied in der Altersverteilung gab.

4.4.3 Allgemeinzustand Patienten

Tab. 8: Allgemeinzustand (ECOG) Patientenkollektiv

	UICC Stadium I	UICC Stadium II	UICC Stadium III	UICC Stadium IV	Gesamt
N	120	75	101	111	407
ECOG 0	24	15	26	17	82 (20,1 %)
ECOG 1	89	54	62	68	273 (67 %)
ECOG 2	5	5	8	23	41 (10,1 %)
ECOG 3	1	1	5	0	7 (1,7 %)
ECOG 4	1	0	0	3	4 (1 %)
ECOG 5	0	0	0	0	0

Betrachtet man den Allgemeinzustand der Patienten nach ECOG-Stadien, konnte den Großteil der Patienten (67 %) ein ECOG-Status 1 zugeordnet werden. Ebenfalls eine beträchtliche Prozentzahl von 20,1 % der Patienten erhielten den ECOG-Status 0 und waren damit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung komplett unbeeinträchtigt in ihrem Allgemeinzustand. Höhere ECOG-Stadien von 2 wurden in diesem Patientenkollektiv nur in seltenen Fällen beobachtet (10,1 %) und Stadien von 3 und mehr waren Einzelfälle. Dies spiegelt sich auch im klinischen Bild wider, da ECOG-Stadien von 3 und höher kaum einer sinnvollen Therapie aufgrund des deutlichen reduzierten Allgemeinzustandes zuzuführen sind. Differenziert man den ECOG-Status nach den Tumorstadien zeigt sich ebenfalls eine ausgeglichene Verteilung im Status 0 und 1. Ein höherer ECOG-Status tritt seltener auf, wobei in Stadium IV eine leichte Tendenz zu einem erhöhten ECOG-Status zu eruieren ist.

Dies bestätigt die klinische Erfahrung in onkologischen Zentren, dass Patienten bei Erstdiagnose eines NSCLC meist nur geringe bis gar keine Symptome bei Diagnosestellung zeigen, bzw. diese sehr unspezifisch sind, und einen guten bis stabilen Allgemeinzustand vorweisen [Herold Innere Medizin 2017].

4.4.4 Tumorstadium nach UICC 7 und TNM-Klassifikation

Bereits im Kapitel 3.1 (Tab.3) wurde die allgemeine Verteilung der Stadien nach UICC 7 in dem untersuchten Patientengut beschrieben. Diese wurde anhand der TNM-Klassifikation für alle Patienten

ermittelt. Dabei kann man erkennen, dass alle Stadien in einer ähnlichen Größenordnung vertreten sind. Lediglich das Stadium II ist mit knapp einem Fünftel der Patienten etwas unterrepräsentiert. Auch in der Geschlechterverteilung zeigte sich in den relativen Anteilen kein wesentlicher Unterschied.

Tab. 9: UICC 7 Stadien Patientenkollektiv

Substadium	Gesamt	Männlich	Weiblich
N	407	292	115
UICC Stadium I	120 (29,5 %)	81 (27,7 %)	39 (24,3 %)
I A	85 (20,9 %)	52	33
I B	35 (8,6 %)	29	6
UICC Stadium II	75 (18,4 %)	58 (19,9 %)	17 (14,8 %)
II A	40 (9,8 %)	28	12
II B	35 (8,6 %)	30	5
UICC Stadium III	101 (24,8 %)	72 (24,7 %)	29 (25,2 %)
III A	70 (17,2 %)	49	21
III B	31 (7,6 %)	23	8
UICC Stadium IV	111 (27,3 %)	81 (27,7 %)	30 (27 %)
IV A	35 (8,6 %)	24	11
IV B	76 (18,7 %)	57	19

Tab. 10: Klassifikation nach TNM-Stadium Patientenkollektiv

Substadium	Gesamt
N	407
Primärtumor	
T0	1 (0,3 %)
Tx	3 (0,7 %)
T1	122 (30 %)
T2	124 (30,5 %)
T3	84 (20,6 %)
T4	73 (17,9 %)
N0	189 (46,4 %)
Regionäre Lymphknoten	
N1	65 (16 %)
N2	97 (23,8 %)
N3	56 (13,8 %)
Metastasen	
M0	295 (72,5 %)
M1a	37 (9,1 %)
M1b	75 (18,4 %)

Entsprechend der TNM-Klassifikation konnten in dieser Erhebung 122 Patienten (30 %) dem T1-Stadium, 124 (30,5 %) dem T2-Stadium, 84 (20,6 %) dem T3 Stadium und 73 (17,9 %) dem T4-Stadium zugeordnet werden. Bei einem Probanden (0,3 %) wurde erst nach operativer Entfernung ein Adenokarzinom festgestellt, sodass bei Pleurametastasierung in der interdisziplinären Tumorkonferenz des Krankenhauses Martha Maria formal ein T0-Stadium festgelegt wurde. Bei drei weiteren Patienten (0,7 %) konnte das Tumorstadium bei Therapiebeginn nicht eindeutig bestimmt werden bzw. bei nachgewiesener zerebraler Fernmetastasierung wurde keine weitere Bildgebung des

Primärtumors durchgeführt und zügig ein palliatives Therapieregime begonnen. In Bezug auf das Lymphknotenstaging konnte bei 189 Patienten (46,4 %) keine Lymphknotenmetastasierung und damit ein N0-Stadium, bei 65 (16 %) ein N1-Stadium, bei 97 (23,8 %) ein N2-Stadium und 56 (13,8 %) ein N3-Stadium festgestellt werden. Bezüglich des Metastasierungsstaging wurden mit 295 Probanden (72,5 %) ein erheblicher Teil der Patienten ohne Metastasen gelistet, 37 (9,1 %) zeigten eine Tumorabsiedlung im kontralateralen Lungenlappen und 75 (18,4 %) waren fernmetastasiert. Vergleicht man nun diese Daten mit denen der deutschlandweit erhobenen Zahlen für die Erstdiagnose eines NSCLC im Jahre 2015 oder 2016, fällt auf, dass wesentlich mehr Patienten im lokal fortgeschrittenen bzw. lokal- oder fernmetastasierten Stadium diagnostiziert werden. Hier waren über 50 % der Patienten im Stadium IV vertreten und ein weiteres Viertel im Stadium III. Insgesamt handelt es sich also um ein Patientenkollektiv, in dem ein großer Anteil ein Tumorstadium mit eingeschränkter oder palliativer Prognose hat. Auch nach Geschlechteraufteilung zeigten sich keine Unterschiede und die Stadien III und IV machten ca. jeweils 75 % aus [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt. 2016]. Man kann also feststellen, dass in dieser Studie ein Patientenkollektiv mit insgesamt niedrigeren Tumorstadien und damit besserer Prognose untersucht wurde.

4.4.5 Histologie

Tab. 11: Histologischer Differenzierung der Malignome Patientenkollektiv

	UICC Stadium I	UICC Stadium II	UICC Stadium III	UICC Stadium IV	Gesamt
N	120	75	101	111	407
Adenokarzinom	72	39	52	79	242 (59,5 %)
Plattenepithelkarzinom	38	34	46	25	143 (35,1 %)
Karzinoid	6	0	1	0	7 (1,7 %)
Neuroendokrines Karzinom	3	2	2	6	13 (3,2 %)
Undifferenziertes Karzinom	1	0	0	1	2 (0,5 %)

Die histologische Unterscheidung zeigt, dass das Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom die häufigsten auftretenden Malignome im Patientenkollektiv aus dem Krankenhaus Martha Maria Dörlau sind. Dabei treten Adenokarzinome bei nahezu Zwei-Drittel der Patienten auf. Die Plattenepithelkarzinome bei einem weiteren Drittel der Patienten. Alle weiteren histologischen Differenzierungen sind im untersuchten Patientengut eher Seltenheiten.

Schaut man sich die aktuelle Erhebung zur histologischen Verteilung der NSCLC an, sind diese nahezu identisch mit den hier erhobenen Werten. Die Gruppen der Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome sind die dominierenden histologischen Formen und machen 50 % bzw. 31,5 % der Fälle aus [Rivera et al., 2007]. Zieht man die Daten weiterer Fachliteratur aus „Innere Medizin 2017“ von Gerd Herold hinzu, wird eher das Plattenepithelkarzinom mit 40 % aller NSCLC als häufigste

Form beschrieben. Die histologische Differenzierung im Sinne eines Adenokarzinoms wird mit 35 % aller NSCLC angegeben. Alle weiteren histologischen Differenzierungen werden ebenfalls als eher seltene Formen mit einer relativen Häufigkeit bis 10 % angegeben [Herold Innere Medizin, 2017].

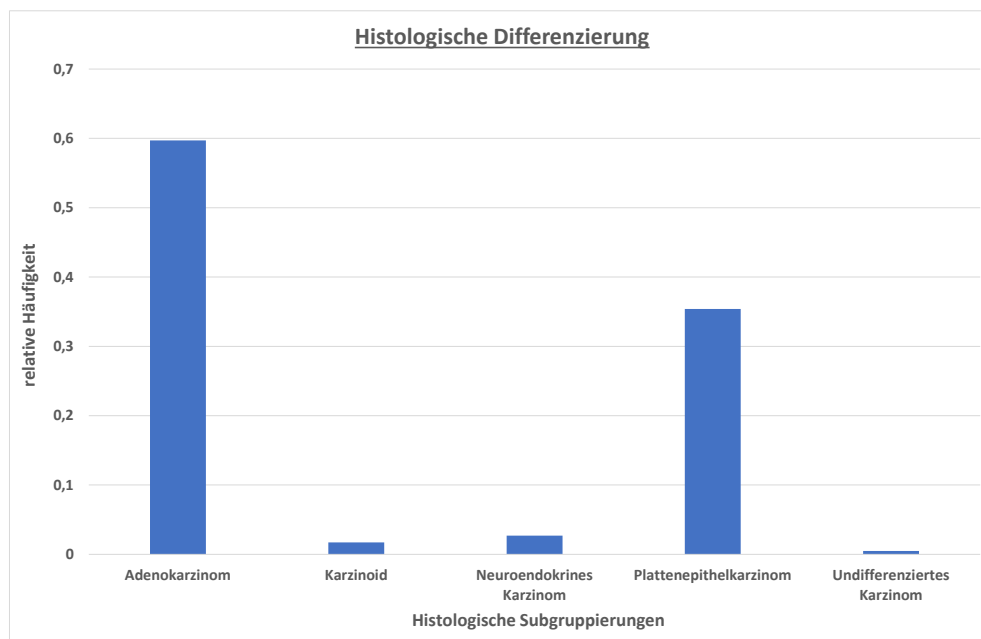


Abb. 4: Histologische Subgruppierung Patientenkollektiv

Tab. 12: Histologische Differenzierung nach Geschlechtsverteilung

	Männlich	weiblich	Gesamt
N	292	115	407
Adenokarzinom	165 (56,5 %)	77 (67 %)	242 (59,5 %)
Plattenepithelkarzinom	115 (39,4 %)	28 (24,4 %)	143 (35,1 %)
Karzinoid	4 (1,4 %)	3 (2,6 %)	7 (1,7 %)
Neuroendokrines Karzinom	6 (2,1 %)	7 (6,1 %)	13 (3,2 %)
Undifferenziertes Karzinom	2 (0,7 %)	0	2 (0,5 %)

Da bei der histologischen Differenzierung des NSCLC durchaus Unterschiede in Bezug auf das Patientengeschlecht nachweisbar sind, ist es sinnvoll, die histologische Verteilung bei Männern und Frauen getrennt zu beurteilen. Wenn man die Geschlechterverteilung betrachtet, erkennt man in Abbildung 4 bzw. Tabelle 12, dass in der aktuellen Erhebung weibliche Patienten hauptsächlich (67 %) an einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom mit der histologischen Differenzierung eines Adenokarzinoms erkrankten. Ein Plattenepithelkarzinom wurde 24,4 % der weiblichen Patienten als Diagnose gestellt. Dies deckt sich mit den aktuellen epidemiologischen Erkenntnissen, in welchen die Adenokarzinome bei Frauen mit 40 %, insbesondere auch bei nicht-rauchenden Frauen, angegeben werden [Hammerschmidt et al., 2009]. In dieser Erhebung sind die Adenokarzinome dominanter vertreten. Die Plattenepithelkarzinome werden bei weiblichen Erkrankten mit 30 % angegeben und entsprechen damit nahezu den Daten in dieser Studie [Hammerschmidt et al., 2009].

Bei männlichen Patienten ist ebenfalls das Adenokarzinom das am häufigsten aufgetretene NSCLC mit 56,5 %. Die plattenepitheliale, histologische Differenzierung wurde bei 39,5 % der Männer eruiert. Alle weiteren histologischen Formen im Sinne von Karzinoiden sowie neuroendokrinen und undifferenzierten Karzinomen zeigen eine geringere Bedeutung mit relativen Häufigkeiten zwischen 0 und 6,1 %.

In der Fachliteratur wird das Plattenepithelkarzinom bei männlichen Patienten mit 45 % als häufigste histologische Differenzierung der NSCLC angegeben. Die relativen Häufigkeiten stimmen damit mit denen, die in Dölau gesammelten Patientendaten, überein. Jedoch wird das Adenokarzinom bei lediglich 25 % der Männer mit einem NSCLC und damit als zweithäufigste Differenzierung angegeben. Bei dem Patientenkollektiv in Dölau der Jahre 2015 und 2016 trat es bei deutlich über 50 % der männlichen Patienten auf. Auch die weiteren histologischen Formen zeigten bei den Männern eine geringere klinische Bedeutung mit relativen Häufigkeiten zwischen 0,7 und 2,1 %, was mit den deutschlandweiten Daten von unter 10 % übereinstimmt [Herold Innere Medizin, 2017; Hammerschmidt et al., 2009].

4.4.6 Lokalisation

Tab. 13: Tumorlokalisation Patientenkollektiv

	UICC Stadium	UICC Stadium	UICC Stadium	UICC Stadium	Gesamt
	I	II	III	IV	
n	120	75	101	111	407
Linksseitig	47	36	42	58	183
Rechtsseitig	73	39	58	53	223

In dem untersuchten Patientenkollektiv waren 183 Malignome linksseitig und 223 Malignome rechtsseitig lokalisiert. Insgesamt zeigte sich eine ausgeglichene Seitenverteilung. Lediglich in Stadium I traten die malignen Neubildungen vermehrt rechtsseitig auf.

4.4.7 Makroanatomische Lokalisation

Tab. 14: Makroanatomische Lokalisation der Malignome

	UICC	UICC	UICC	UICC	Gesamt
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	
n	120	75	101	111	407
Oberlappen	62	32	41	34	169 (41,5 %)
Mittellappen	5	3	6	1	15 (3,7 %)
Unterbappen	46	29	32	25	132 (32,4 %)
Hauptbronchus (Carina, Hilus)	0	2	4	9	15 (3,7 %)
Bronchus n.n.b.	7	9	18	42	76 (18,7 %)

Betrachtet man die makroanatomische Lokalisation der diagnostizierten Malignome, befindet sich ein Großteil dieser im Ober- oder Unterlappen der jeweiligen Lungenhälfte. Diese beiden Lokalisationen

machen mit 41,5 % und 32,4 % knapp Dreiviertel der makroanatomischen Verteilung aus. Die Lokalisation isoliert im Hauptbronchus oder alleinig im Mittellappen (rechtsseitig) war mit jeweils 3,7 % der Fälle eher seltener vertreten. Als eine ebenfalls häufige makroanatomische Lokalisation konnten die tieferliegenden Bronchien mit teilweise mehreren Lungenlappen überschreitende Lungenbereich betreffende Malignome eruiert werden. Unterscheidet man die Tumorlokalisierung nach jeweiligen UICC-Stadien, zeigt sich eine relativ ausgeglichene Bilanz, wobei in der jeweiligen Lokalisation alle Stadien nahezu gleichermaßen repräsentiert sind. Lediglich in der makroanatomischen Lokalisation des Hauptbronchus oder der tieferliegenden Bronchien mit mehreren Lungenabschnitte überlappenden Karzinomen, zeigte sich eine häufigere Präsentation der UICC Stadien III und IV. Man kann also sagen, dass in diesem Bereich häufiger lokalfortgeschrittene oder metastasierte Tumorstadien auftreten.

4.4.8 Operation

Tab. 15: Stadienabhängiger Operationsstatus Patientenkollektiv

	Substadium	n	Nein	Ja
Gesamt		407	142 (34,9 %)	265 (65,1 %)
UICC Stadium I		120 (29,5 %)	2 (1,4 %)	118 (44,5 %)
	I A	85 (20,9 %)	0	85
	I B	35 (8,6 %)	2	33
UICC Stadium II		75 (18,4 %)	3 (2,1 %)	72 (27,2 %)
	II A	40 (9,8 %)	3	37
	II B	35 (8,6 %)	0	35
UICC Stadium III		101 (24,8 %)	41 (28,9 %)	60 (22,6 %)
	III A	70 (17,2 %)	20	50
	III B	31 (7,6 %)	21	10
UICC Stadium IV		111 (27,3 %)	96 (67,6 %)	15 (5,7 %)
	IV A	35 (8,6 %)	28	7
	IV B	76 (18,7 %)	68	8

Insgesamt wurden 265 Patienten (65,1 %) in dieser Untersuchung operativ versorgt. Beim Stadium IIIA lag dabei eine kurative Therapieintention vor. In den Stadien IIIB bis IVB wurde eine operative Versorgung bei unvollständigen Tumorstaging, zur Metastasenchirurgie oder im Rahmen eines atypischen Therapiekonzeptes durchgeführt. In den UICC-Stadien bis IIB wurden annähernd allen Patienten einer operativen Versorgung mit kurativen Therapieansatz zugeführt (Stadium I 98,3 % der Patienten, Stadium II 96 % der Patienten).

142 Patienten (34,9 %) erhielten keine operative Versorgung. Dies lag vor allem in den Stadien IIIB (67,7 %) und IV (86,4 %) vor. In diesen UICC-Stadien wird jedoch für die Jahre 2015 und 2016 gültigen Leitlinien eine systemische Therapie ohne operative Intervention empfohlen [Leitlinienprogramm Onkologie, 2010].

Tab. 16: Operationsverfahren bei Patienten mit operativer Versorgung

Operationverfahren	Anzahl	Kurativ	palliativ	UICC Stadium IIIB - IV
Gesamt	264	244 (92,4%)	20 (7,6%)	24
Lobektomie, offen oder thorakoskopisch	218 (82,6%)	209	9	11
Pneumonektomie mit radikaler Lymphadenektomie	14 (5,3%)	12	2	4
Bilobektomie, offen oder thorakoskopisch	9 (3,4%)	9	0	1
Keilresektion, atypische Lungenresektion	10 (3,8%)	7	3	3
Bisegmentresektion, offen oder thorakoskopisch	2 (0,8%)	2	0	0
Pleurektomie, thorakoskopisch	2 (0,8%)	0	2	2
Segmentresektion, offen oder thorakoskopisch	5 (1,9%)	4	1	1
Resektion Bronchus	1 (0,4%)	1	0	0
Explorative Thorakotomie, Pleurolyse	2 (0,8%)	0	2	1
Sonstige Verfahren, z.B. Lasertherapie mit Stentimplantation	1 (0,4%)	0	1	1

Bei den Operationsverfahren wurde mit großer Mehrheit bei 218 Patienten (82,6 %) die Lobektomie mit radikaler Lymphadenektomie in offener oder thorakoskopischer Technik durchgeführt. Deutlich seltener wurden komplette Pneumonektomien, bei 14 Patienten (5,3 %), durchgeführt. Dieses Operationsverfahren sollte nur bei Patienten mit einer FEV1 > 2l durchgeführt werden, da ansonsten ein signifikant erhöhtes intra- und postoperatives Letalitätsrisiko besteht [Licker et al., 2006]. Die präoperative FEV1 ist jedoch bei einem Großteil des durchschnittlichen Patientenkollektives bei chronischer Bronchitis aufgrund von langjährigen Nikotinabusus oder Pneumokoniosen unter 60 % des Sollwertes [Linden et al., 2005]. Insgesamt ist die Letalität bei einer Pneumonektomie im Vergleich zu einer Lobektomie erhöht [Ferguson et al., 2003].

Des Weiteren wurde bei 9 Patienten (3,4 %) eine Bilobektomie bei lappenübergreifendem Primärtumor und bei zwei Patienten (0,8 %) eine Bisegmentresektion bei segmentüberschreitenden NSCLC durchgeführt. 10 Patienten (3,8 %) erhielten im Rahmen einer atypischen Lungenoperation eine Keilresektion und fünf Patienten (1,9 %) eine Segmentresektion/Manschettenresektion. Hier war in den meisten Fällen die deutlich reduzierte Lungenfunktion zum lungenparenchymschonenden Operationsverfahren ausschlaggebend [Ferguson et al., 2003].

Bei einer Patientin (0,4 %) mit Karzinoidtumor wurde eine separate Bronchusresektion mit End-zu-End-Anastomose durchgeführt. In zwei Fällen (0,8 %) wurde lediglich eine explorative Thorakotomie und in einem Fall (0,4 %) eine Lasertherapie vorgenommen. All diese Verfahren erfolgten in palliativer

Intention. Von den 264 operativ versorgten Patienten wurden 244 und damit 92,4 % der Patienten in kurativer Intention operiert. Besonders in den lokal begrenzten Stadien UICC IA bis IIIA konnte mittels großflächiger Entfernung des Primärtumors in Kombination mit einer radikalen Lymphadenektomie ein kurativer Therapieansatz mit dauerhafter Kuration unternommen werden. Selbst in höheren UICC Stadien wurde bei zwei Patienten ein kuratives Operationsprocedere im Rahmen eines atypischen Therapiekonzeptes mit Metastasen Chirurgie oder T4-Stadium mit lokalem Lymphknotenbefall durchgeführt. 20 Patienten (7,6 %) erhielten eine operative Versorgung im Rahmen eines palliativen Konzeptes. Dabei wurden vorrangig explorative Thorakotomien durchgeführt, um die Tumorausbreitung in situ beurteilen zu können. Aber auch Lasertherapien mit Stentimplantationen, Perikard- und Pleuraresektionen bei lokaler Infiltration und Pleurodesen wurden durchgeführt.

Tab. 17: Tumorgröße und Resektionsstatus

T-Stadium	R0-Resektion	R1-Resektion	R2-Resektion	Unbekannter R-Status
	220 (83,3 %)	6 (2,3 %)	1 (0,4 %)	37 (14 %)
T1-Stadium	92 (41,8 %)	1 (16,7 %)	0	17
T2-Stadium	77 (35 %)	2 (33,3 %)	0	10
T3-Stadium	40 (18,1 %)	2 (33,3 %)	0	4
T4-Stadium	11 (5 %)	1 (16,7 %)	1	6

Die postoperative histologische Untersuchung des Resektionsrandes ergab bei 220 (83,3 %) der 264 operierten Patienten einen R0-Status. Damit war bei einem erheblichen Teil der Patienten kein Resttumor nachweisbar. Bei 6 Patienten war eine R1-Resektion vorliegend, entsprechend konnten noch mikroskopisch Tumorzellen an den Resektionsrändern nachgewiesen werden. Bei lediglich einem Patienten (0,4 %) konnte ein R2-Status, entsprechend mit makroskopisch nachweisbarem Resttumor, eruiert werden. Dieser Fall trat bei einem Patienten mit T4 N2-Stadium auf, was einem deutlich fortgeschrittenen Lokaltumor entsprach. Bei 37 Patienten (14 %) konnte laut vorliegenden Behandlungsdaten kein Resektionsstatus dokumentiert werden.

Patienten mit einer R0-Resektion traten v.a. bei geringer Tumorgröße in den Stadien T1 und T2 auf. Bei größeren Lokaltumoren waren geringere R0-Resektionen nachweisbar, wobei auch insgesamt weniger T3 und T4 im Verhältnis operiert wurden. Fälle mit R1-Status waren v.a. bei T2- und T3-Stadien nachweisbar, wobei hier bei der geringen Fallanzahl nur eine geringe Aussagekraft vorhanden ist. Lediglich bei der einzigen R2-Resektion zeigt sich einem T4 N2-Stadium eine eindeutige Tendenz zu lokal weit fortgeschrittenen Tumoren. Jedoch ist auch hier aufgrund der geringen Fallzahl keine große Aussagekraft hinter den relativen Zahlen.

4.4.9 Strahlentherapie

Tab. 18: Bestrahlungstherapie Patientenkollektiv

	UICC Stadium I	UICC Stadium II	UICC Stadium III	UICC Stadium IV	Gesamt
n	120	75	101	111	407
Radiatio	5 (4,2 %)	14 (18,6 %)	59 (58,4 %)	38 (34,2 %)	116 (28,5 %)

Bei dem dieser Studie untersuchten Patientenkollektives wurden insgesamt 116 Patienten einer Bestrahlungstherapie zugeführt. Dies entspricht 28,5 % des Gesamtkollektives.

Im UICC-Stadium I wurde bei fünf Patienten (4,2 % aller Patienten mit Bestrahlung) eine Radiatio durchgeführt. Vorrangige Indikation war hier eine bestehende funktionale Inoperabilität. Im Stadium II wurden 14 Patienten (12,1 % aller Patienten mit Bestrahlung) mittels dieser Therapiemethode behandelt, auch hier fast ausschließlich bei funktionaler Inoperabilität. In einer Studie von Roswell aus dem Jahr 2001 konnte nachgewiesen werden, dass eine lokale Radiatio bei lokaler Inoperabilität allen weiteren Therapiemöglichkeiten überlegen ist [Rowell et al., 2004]. Insgesamt wurden in den jeweiligen Krankheitsstadien betrachteten Patientenkollektive nur geringen relative Anzahlen eine Bestrahlung zugeführt (4,2 % und 18,6 %).

Im UICC-Stadium III wurden 59 Patienten (50,7 % aller Patienten mit Bestrahlung) bestrahlt. Vorrangige Indikation war in dieser Krankheitskonstellation die Bestrahlung bei lokaler Lymphknotenmetastasierung, prophylaktische Bestrahlung des Mediastinums oder in neoadjuvanter Indikation vor geplanter Operation. Das Stadium III stellte mit 58,4 % der in diesem Krankheitsstadium bestrahlten Patienten auch den relativ und absolut höchsten Anteil.

Im UICC-Stadium IV wurden 38 Patienten (34,2 % aller Patienten mit Bestrahlung) bestrahlt. In diesem Krankheitsstadium wurde die Therapie vorrangig zur Ganzhirnbestrahlung oder zur lokalen palliativen Therapie bei ossärem Befall oder Kompression von Lymph-, Blut- und Nervenbahnen eingesetzt.

4.4.10 Chemotherapie

Tab. 19: Chemotherapie Patientenkollektiv

	UICC Stadium I	UICC Stadium II	UICC Stadium III	UICC Stadium IV	Gesamt
n	120	75	101	111	407
Zytostatische Systemtherapie	15 (12,5 %)	49 (65,3 %)	72 (71,3 %)	88 (79,3 %)	232 (57 %)

Betrachtet man das Patientenkollektiv nach durchgeführter zytostatischer Therapie, wurden bei 15 Patienten (6,5 % aller Patienten mit Chemotherapie) im UICC Stadium I eine solche Therapie angewandt. Die Therapieindikation waren hier adjuvante Therapiemaßnahmen nach operativer Versorgung vorrangig bei 9 Patienten in Stadium IB. Laut aktuellen Leitlinien, basierend auf einer Studie von Pignon aus dem Jahr 2008, wird für die Stadien IA und IB keine Empfehlung zur adjuvanten

Chemotherapie gegeben [Pignon et al., 2008]. Lediglich in Stadium IB kann ein verlängertes progressionsfreies Überleben nachgewiesen werden [Strauss et al., 2008].

Im UICC-Stadium II wurde bei 49 Patienten (21,1 % aller Patienten mit Chemotherapie) eine Chemotherapie durchgeführt. Dies entspricht 65,3 % der Patienten in diesem Krankheitsstadium. In dieser Krankheitsausbreitung ist eine adjuvante Therapie laut aktuellen Leitlinien empfohlen und bewirkt ein verlängertes Gesamtüberleben [Arriagada et al., 2010]. Besonders cisplatinhaltige Therapieschemata zeigten ein weiteres erhöhtes Gesamtüberleben [Pignon et al., 2008].

Bei Patienten mit dem Krankheitsstadium UICC III erhielten 72 Patienten, 31 % aller Patienten mit Chemotherapie, eine Systemtherapie. Damit wurden knapp Dreiviertel aller Patienten mit diesem Staging einer zytostatischen Systemtherapie zugeführt. Auch hier konnte zumindest in Stadium IIIA ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [Pignon et al., 2008]. Im höheren Stadium IIIB bestand vorrangig eine palliative Therapieindikation.

Im fernmetastasierten Stadium erhielten 88 Patienten, 37,9 % aller Patienten mit Chemotherapie, eine solche Behandlung. Dies entspricht 78,6 % aller Patienten im UICC-Stadium IV. Hauptsächlichste Therapieindikation war der palliative Therapieansatz, da eine Chemotherapie in diesem Krankheitsstadium zumeist die einzige oder eine der wenigen noch möglichen Therapiemöglichkeiten darstellt.

4.4.11 Nachsorgeuntersuchungen

Allen Patienten, welche in diese Studie eingeschlossen wurden, erhielten die Möglichkeit, sich im Rahmen des Tumornachsorgeprogrammes in eine ambulante Nachsorge über das zertifizierte Lungenkrebszentrum des MVZ des Krankenhauses Martha-Maria Dölau zu begeben. Alternativ konnte eine Tumornachsorge über das Kooperationszentrum der Lungenklinik Ballenstedt oder die ambulanten pneumologischen Kooperationspartner in Halle durchgeführt werden. Bei Befundänderung oder Verdacht auf einen Tumorprogress erfolgte dann die erneute Vorstellung im MVZ des Krankenhauses Martha Maria Dölau.

Das Lungenkrebszentrum nutzte zur Tumornachsorge ein spezielles Diagnoseschema, welches an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie angelehnt ist. Dabei erhalten die Patienten in den ersten 3 Jahren in einem Abstand von 3 Monaten eine Nachsorgeuntersuchung, welche in den 4. und 5. Jahr nach Therapie in einem 6-monatigen Intervall ausgedehnt wurde. Ab dem 6. posttherapeutischen Jahr wurde den Patienten eine jährliche Nachsorge angeboten [Egermann et al., 2002]. Der etablierte Nachsorgealgorithmus ist vor allem für Patienten nach kurativen Therapieprozedere gedacht. Da laut damals gültigen Leitlinien keine differenzierten Empfehlungen für höhere Krankheitsstadien v.a. UICC IIIB bis IV bestanden, wurde dieser Therapiealgorithmus ebenfalls angewandt.

Von den 407 Patienten begaben sich 287 Patienten nachweislich in das Nachsorgeprogramm. Alle weiteren Patienten verstarben entweder so zeitnah nach histologischer Diagnosestellung, dass eine Nachsorge nicht möglich war, oder begaben sich in unbekannte Weiterbetreuung. Lediglich 56 Patienten (13,8%) waren zum Ende der Nachbeobachtungszeit nachweislich im Tumornachsorgeprogramm des Lungenkrebszentrums Martha Maria Dölau und zu diesem Zeitpunkt nicht verstorben.

4.5 Auswertungen der Therapiedaten anhand der Beurteilungsaspekte

4.5.1 Gesamtüberleben nach Stadien

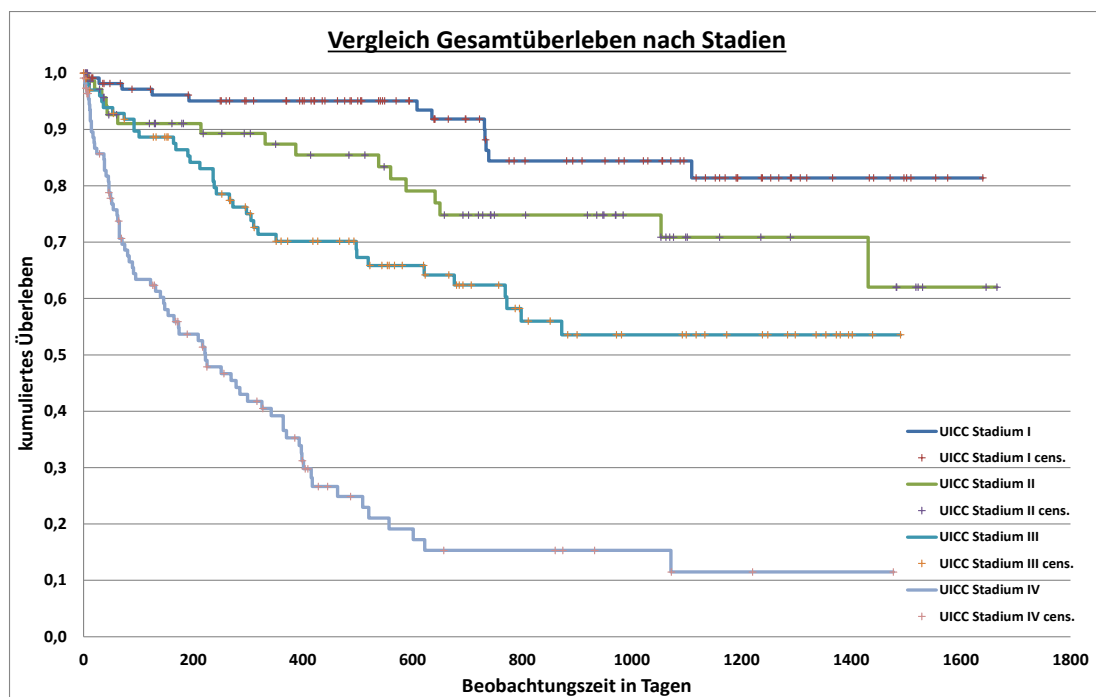


Abb. 5: Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens stadienabhängig

Als eines der ersten Beurteilungskriterien wurde in dieser Studie untersucht, wie sich das Gesamtüberleben des untersuchten Patientenkollektives nach UICC-Stadien differenziert darstellt. Da die Patienten im Mittel über ca. 50 Monate nachbeobachtet werden konnten und lediglich 6 % der Patienten 60 Monate oder länger nachbeobachtet werden, ist keine endgültige Aussage bezüglich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens durchzuführen. Jedoch kann man anhand der erhobenen Daten eine Betrachtung über vier Jahre tätigen.

Wie aus der aktuellen onkologischen Literatur und mit den Überlebenszahlen für Gesamtdeutschland vergleichbar ist, ist die Prognose für Patienten mit einem UICC-Stadium I am besten. Nach 1640 Tagen bzw. 4,5 Jahren lebten noch 81,4 % Patienten mit einem solchen initialen Tumorstaging. Nach 731 Tagen bzw. zwei Jahren Nachbeobachtungszeit lebten 91,8 % der untersuchten Probanden im UICC Stadium I. Diese Überlebenszahlen sind prognostisch besser als die 5-Jahresüberlebensdaten des

Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2016, wobei die Überlebensrate nach 5 Jahren hier mit 50 -79 % im Stadium IA und 42 – 62 % im Stadium IB angegeben wird (s.u.).

Im UICC-Stadium II konnte ein Gesamtüberleben nach 1666 Tagen oder 4,6 Jahren von 62 % eruiert werden. Nach 728 Tagen bzw. 2 Jahren der Nachbeobachtungszeit lebten noch 74,8 % der Patienten mit einem solchen initialen Tumorstadium. Vergleicht man diese Zahlen mit denen des RKI, zeigt sich auch hier eine deutlich bessere Überlebenszeit. Für die deutschlandweiten Daten werden im Stadium IIA und im Stadium IIB ca. 40 % angegeben [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt.; 2016]. Wie schon initial beschrieben lässt sich dafür die leicht verkürzte Nachbeobachtungszeit als Ursache beschreiben. Zudem wurde konsequent ab diesen Tumorstadien eine adjuvante Chemotherapie empfohlen und bei ca. 70 % der Patienten auch durchgeführt. In den Studien von der NSCLC Collaborativ group und Kalemkerian konnte eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die postoperative Gabe von Zytostatika nachgewiesen werden [Arriagda et al., 2010; Kalemkerian et al., 2010]. Des Weiteren kann man den beginnenden Einsatz von PD-L1-Inhibitoren wie Pembrolizumab einen prognostisch positiven Effekt zumessen [Herbst et al., 2016].

Für das UICC-Stadium III konnte nach 1.490 Tagen bzw. 4,1 Jahren ein Gesamtüberleben von 53,6 % nachgewiesen werden. Betrachtet man das Gesamtüberleben nach 757 Tagen bzw. 2,1 Jahren lebten 62,4 % der Patienten. Und nach 872 Tagen bzw. 2,4 Jahren lebten noch 53,6 % der Patienten und somit der gleiche relative Anteil, wie nach der kompletten Nachbeobachtungszeit. Man kann daraus schlussfolgern, dass die Patienten in dieser Studie mit diesem initialen Tumorstaging innerhalb der ersten beiden Nachbeobachtungsjahre verstorben sind. Ab dem dritten Jahr stellte sich bei allen ein stabiler Krankheitszustand ein. Nimmt man Bezug auf die deutschlandweiten Daten aus dem Jahr 2016 erkennt man ebenfalls leicht bessere Überlebensdaten, welche im Bericht vom RKI mit ca. 20 % angegeben werden [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt.; 2016]. Ursächlich dafür könnte ebenfalls die hohe Rate an adjuvanten, cisplatinhaltigen Systemtherapie von 75 % in dieser Studie in dem beschriebenen Krankheitsstadium sein. In den Studien von Depierre und LACE konnte dafür ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden [Depierre et al., 2002; Pignon et al., 2008].

Bei Patienten mit fernmetastasierenden Tumorstaging initial zeigte sich ebenfalls nachvollziehbar in Bezug auf die aktuelle Literatur das schlechteste Gesamtüberleben über die Nachbeobachtungszeit. Zum Ende der Datenerfassung für diese Studie lebten nach 1.477 Tagen bzw. 4,1 Jahren 11,5 % dieser Patientengruppe. Betrachtet man den Verlauf des Überlebensgradienten sieht man, dass vor allem innerhalb der ersten 18 Monate ein Großteil der behandelten Patienten verstirbt. Nach 19,2 Monaten leben lediglich noch 19,1 % aller Patienten im UICC-Stadium IV. Somit sind über 80 % innerhalb der ersten 1,5 Jahre verstorben. Dies deckt sich mit den bekannten Überlebensdaten, bei denen ebenfalls ein Großteil des Patientenkollektives innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung verstirbt. Im Vergleich zu den deutschlandweiten Daten des RKI wird ein Gesamtüberleben von

durchschnittlich 6 bis 10 % angegeben [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt.; 2016]. Dies entspricht ziemlich genau den Ergebnissen dieser Studie. Im fortgeschrittenen Tumorstadium ist trotz frühzeitiger Systemtherapie meist nur eine Verbesserung der Lebensqualität und geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens möglich [Arriagda et al., 2010]. Trotz diverser Therapieschemata ist der Allgemeinzustand der betroffenen Patienten meist so reduziert, dass eine aggressivere Tumorthherapie nicht möglich ist. Hoffnung macht die Einführung der PD-L1-Inhibitoren, welche vor allem in den Folgejahren größeren Anteil an den Systemtherapien hatten. Erste Studien zeigen dafür eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben [Herbst et al., 2016; Syn et al., 2017].

4.5.2 Überlebensdauer leitliniengerechte und atypische Therapiekonzepte

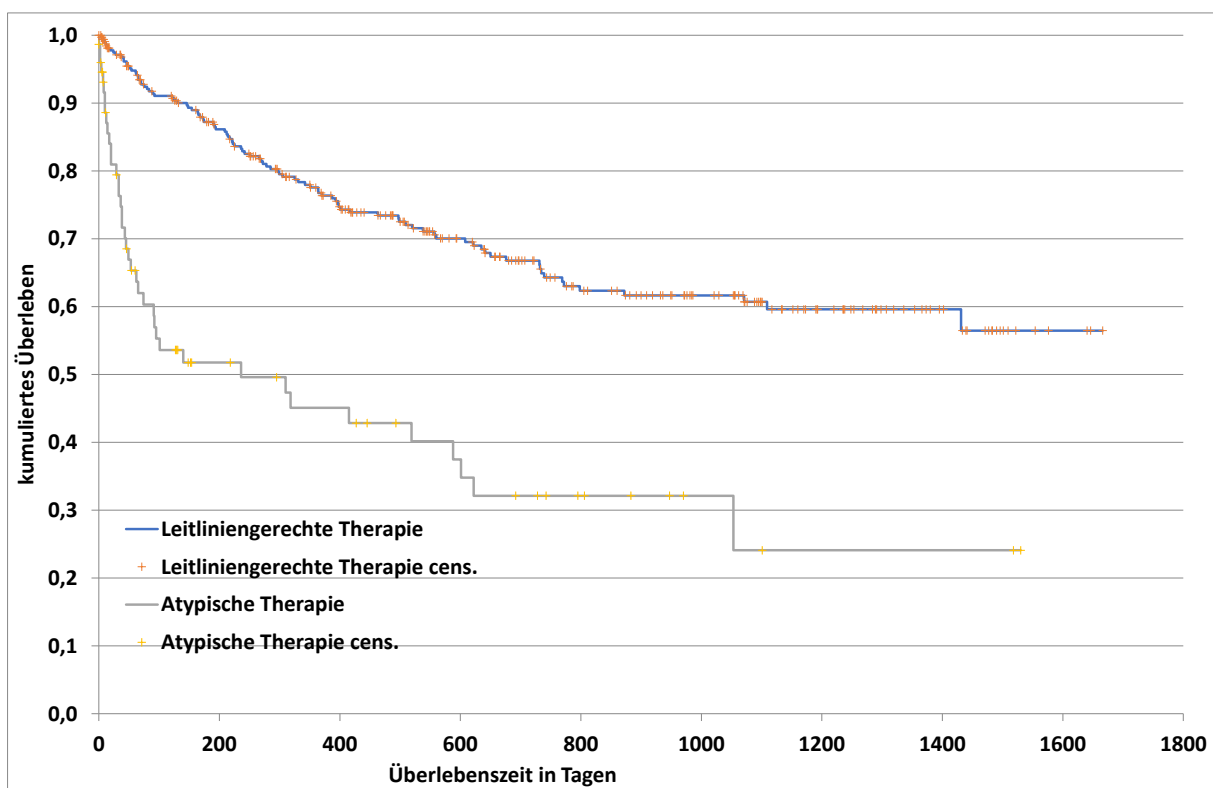


Abb. 6: Kaplan-Meier-Schätzer leitliniengerechte Therapie vs. Atypische Therapie

Einer der Hauptbeurteilungsaspekte dieser Arbeit ist es, die leitliniengerechte Diagnostik und Therapie nach UICC 7 der NSCLC im Krankenhaus Martha Maria Dörlau in den Jahren 2015 und 2016 zu beurteilen.

Zuerst muss positiv beschrieben werden, dass 332 Patienten stadienübergreifend eine laut UICC 7 Leitlinie leitliniengerechte Therapie erhielten. Das ergibt einen relativen Anteil von 81,6 %. Diese Patienten erhielten somit dem UICC-Stadium entsprechend eine Therapie mittels Operation, Strahlentherapie und/oder zytostatischer Chemotherapie. Der Anteil der Patienten mit nachweislich atypischen und somit nicht den Leitlinien entsprechenden Therapiekonzept lag bei 75 Patienten bzw. einem relativen Anteil von 18,4 %. Zu dieser Beurteilung wurde ebenfalls ein Kaplan-Meier-Schätzer

erstellt, um die Überlebenszeit von leitliniengerecht behandelten Patienten mit denen mit atypischem Behandlungskonzept zu vergleichen. Die Patienten wurden in die dafür jeweiligen Therapiegruppen eingeteilt. Betrachtet man beide Graphen, ist auffällig, dass Patienten mit atypischen Therapiekonzepten eine deutlich schlechtere Gesamtüberlebensprognose haben. Nach der gesamten Beobachtungszeit von 1.530 Tagen (4,2 Jahren) lebten noch 24,1 % aller Patienten dieser Therapiegruppe und damit nur noch ein Fünftel aller atypisch behandelten Patienten. Innerhalb der ersten beiden Jahre der Nachbeobachtungszeit verstarben bereits knapp 60 % der atypisch behandelten Patienten. Es lebten nach 742 Tagen (2,03 Jahren) noch 32,1 % aller atypisch behandelten Patienten. In dieser Therapiegruppe betrug die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit 135 Tage. Vergleicht man diese Zahlen des Gesamtüberlebens mit denen der leitliniengerecht behandelten Patienten, sieht man, dass diese Therapiekonzepte einen eindeutigen Überlebensvorteil erbringen. Nach 1.666 Tagen (4,6 Jahre) lebten 56,5 % aller leitliniengerecht behandelten Patienten und damit mehr als die Hälfte aller Patienten dieser Therapiegruppe. Innerhalb der ersten beiden Jahre der Nachbeobachtungszeit lebten knapp zwei Drittel der nachbeobachteten Patienten. Nach 732 Tagen (zwei Jahre) lebten noch 66,7 % aller betrachteten Patienten. Dies bedeutet wiederum, dass in dieser Therapiegruppe die Patienten am wahrscheinlichsten innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung versterben. Nach den ersten beiden Jahren mit leitliniengerechter Therapie versterben lediglich weitere 8,9 % aller untersuchten Patienten. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit der Patienten in dieser Therapiegruppe beträgt 415 Tage.

Setzt man nun beide Therapiegruppen in Vergleich, sieht man ein deutlich besseres Gesamtüberleben zugunsten der nach UICC 7 leitliniengerecht therapierten Patienten mit 53,9 % versus 20,6 %. Ergo war die Mortalitätsrate in der Gruppe mit atypischem Therapiekonzept auf 79,6 % gegenüber 46,1 % in der leitliniengerechten Therapiegruppe erhöht. Auch die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit war für diese Gruppe deutlich höher mit 415 Tagen gegenüber 135 Tagen. Daraus ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der leitliniengerecht therapierten Patienten berechnen (HR= 2,3; Log-Rank-Test: $p=0,000000097875$).

Tab. 21: Leitlinienkonkordante Therapie nach UICC-Stadien sortiert

	Gesamt	UICC Stadium IA	UICC Stadium IB	UICC Stadium IIA	UICC Stadium IIB
n	407	85	35	40	35
Leitliniengerecht Therapiekonzepte	332 (81,6 %)	84 (98,8 %)	34 (97,1 %)	26 (65 %)	27 (77,1 %)
	UICC Stadium IIIA	UICC Stadium IIIB	UICC Stadium IVA	UICC Stadium IVB	
n	70	31	35	76	
Leitliniengerecht Therapiekonzepte	51 (72,9 %)	25 (80,7 %)	29 (82,9 %)	56 (73,7 %)	

4.5.3 Ursachen für atypische Therapiekonzepte

Betrachtet man die Therapiedokumentationen der 75 atypisch behandelten Patienten, werden diverse Ursachen für die Entscheidung zu einem atypischen Therapieprozedere offensichtlich.

Am häufigsten wird als Begründung zur Abweichung von der leitliniengerechten Therapie ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten bzw. ein hoher ECOG-Status genannt (n=17, 22,7 %). V.a. bei Patienten mit einem ECOG-Index > 2 ist es schwierig eine leitliniengerechte Therapie durchzuführen. Bei operativen Versorgungen ist die Wahrscheinlichkeit deutlich erhöht, dass der Patient nach oder während der Operation schwerwiegende Komplikationen erleidet. Die körperlichen Ressourcen sind dabei meist soweit reduziert, dass die Patienten nicht mehr suffizient darauf reagieren können. Im schlimmsten Fall verstirbt ein Patient im Rahmen der Operation. Bei Radio- oder Chemotherapien sind meist mehrere Therapiesitzungen notwendig. Ein solches Behandlungsprozedere ist für immobile oder bettlägerige Patienten gar nicht oder nur mit erheblichen Ressourcenaufwand durchführbar. Zudem droht auch hier Patienten ein erhöhtes Risiko bei eingeschränktem ECOG-Index schwerwiegende Komplikationen zu erleiden, z.B. Infektionen oder Panzytopenien. Daher wird in vieler solcher Konstellationen ein palliatives Therapiekonzept im Sinne eines Best supportive care gewählt. Dabei steht die supportive Therapie zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund [Leitlinienprogramm Supportive Therapie, 2020].

Eine Untertherapie durch Weglassen einer Chemotherapie oder Radiotherapie ohne genauere Nennung der Gründe trat ebenfalls gehäuft auf (n=20, 26,7 %).

Ebenfalls häufig tritt ein Abweichen von der leitliniengerechten Therapie im Sinne einer Übertherapie auf (n=5, 6,7 %). So werden beispielsweise häufig in metastasierten Tumorstadien zusätzliche operative Resektionen durchgeführt, obwohl in dieser Situation lediglich eine Systemtherapie ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie indiziert ist. In vielen Fällen wurde eine operative Therapie durchgeführt, ohne dass ein komplettes Staging durchgeführt wurde. Dies führte wiederum zu nicht-leitliniengerechten Therapieentscheidungen. Ebenso wurden zusätzliche operative Versorgungen im Sinne einer Metastasenchirurgie durchgeführt. Dies kann in ausgewählten Fällen eine sinnvolle Ergänzung der Therapie z.B. bei solitären hepatischen oder pulmonalen Metastasen sein, wird aktuell und wurde auch für die Jahre 2015 und 2016 jedoch nicht ausdrücklich in den Leitlinien empfohlen. Somit liegt formal ein atypisches Therapiekonzept vor.

Ein weiterer Grund ist die Patientenpräferenz bestimmte Therapiemöglichkeiten, v.a. bei Chemotherapie und Radiotherapie (n=4, 5,3 %), nicht auszuschöpfen. Argumente bei der Ablehnung sind häufig das erhebliche Nebenwirkungsprofil im Rahmen der Therapie. Dabei wird das häufig erhöhte Mortalitätsrisiko akzeptiert. Zudem bestand mehrfach auch eine Therapieanpassung während einer Therapie durch den Patientenwunsch (n=1, 1,3 %). So wurden Chemotherapien nach wenigen Zyklen abgebrochen, da kein Therapiewunsch mehr bestand. In einem Fall wurde vor Therapiebeginn

festgelegt, dass nur zwei Zyklen einer zytostatischen Therapie durchgeführt werden. Über den Effekt solcher Therapieanpassungen gibt es leider keine validen Daten.

Auch wurden atypische Schemata von Chemotherapien verwendet, um die bekannten Nebenwirkungen von Zytostatika zu verhindern (n=1, 1,3 %). Dabei wurde ein Medikament entweder komplett ausgelassen oder durch ein anderes Zytostatikum ersetzt. So wurde in einem Fall Carboplatin nicht genutzt, da der Patient eine vorbekannte polyzystische Nierenerkrankung hatte und die weitere nephrotoxische Wirkung vermieden werden sollte.

In Rücksprache mit den Patienten wird in seltenen Fällen ein beobachtendes Therapiekonzept gewählt („watch and wait“, n=2, 2,7 %). In dieser Studie wurde in diesem Rahmen eine zytostatische Systemtherapie, bei Patienten mit großem Primärtumor (T3) ohne Hinweise auf Lymphknoten- oder Fernmetastasierung gleichzeitig aber ECOG-Index 2, nicht durchgeführt. Damit stand ebenfalls die Steigerung der Lebensqualität ohne regelmäßige Therapiemaßnahmen im Vordergrund, wobei ein frühzeitigeres Versterben der Patienten akzeptiert wurde. Häufig war eine vorbekannte Multimorbidität der Patienten die Ursache für grundlegende Therapieabweichungen mit Aussetzen der Leitlinientherapie (n=3, 4 %). Bei beispielsweise terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig. Aufgrund der geringeren renalen Clearance z.B. von Carboplatin, kam es bei dem untersuchten Patientenkollektiv zum Abweichen von der Idealthherapie bzw. dem kompletten Aussetzen einer Chemotherapie. Dabei wurde sich an den Studien von Calvert und Kurata bzw. Takezawa orientiert. Hier wurden zwei Therapiekonzepte etabliert. Zum einen die zytostatische Therapie in geringer Dosierung mit später Hämodialyse oder die hochdosierte Chemotherapie mit zeitnaher Hämodialyse [Calvert et al., 1989; Kurata et al., 1994; Takezawa et al., 2008]. Ebenso war eine Therapieanpassung bei relevanten Komorbiditäten eruierbar, sodass Patienten nach einer operativen Versorgung keine weiterführende Therapie im Sinne einer zytostatischen Therapie oder Strahlentherapie erhielten. Ursächlich war hier häufig die Einschränkung der Lungenfunktion bzw. Nieren- und Herzinsuffizienzen. Zuletzt gab es noch mehrere Gründe für atypische Therapiekonzepte, die vor allem organisatorische Ursachen hatten. So verstarb beispielsweise ein Patient im UICC-Stadium IIIA unmittelbar nach der operativen Versorgung, sodass eine weiterführende, zytostatische Therapie nicht mehr möglich war. Andere Patienten verstarben innerhalb kürzester Zeit nach histologischer Diagnosestellung. Eine Therapieeinleitung war daher noch nicht möglich, sodass diese Patienten formal gar keine Therapie erhielten (n=7, 9,3 %). Letztendlich konnten einige Patienten beobachtet werden, welche sich unmittelbar nach histologischer Diagnosestellung nicht in die weitere Behandlung durch das MVZ des Krankenhauses Martha Maria Dörlau begaben und somit kein Therapiestatus ermittelt werden konnte (n=15, 20 %). Diese Patienten gelten in dieser Auswertung als formal ohne Therapie und somit als atypisch behandelt.

Tab. 22: Atypische Therapie nach UICC-Stadien sortiert

	Gesamt	UICC Stadium IA	UICC Stadium IB	UICC Stadium IIA	UICC Stadium IIB
n	407	85	35	40	35
Atypische Therapiekonzepte	75 (18,4 %)	1 (1,2 %)	1 (2,9 %)	14 (35 %)	8 (22,9 %)
	UICC Stadium IIIA	UICC Stadium IIIB	UICC Stadium IVA	UICC Stadium IVB	
n	70	31	35	76	
Atypische Therapiekonzepte	19 (27,1 %)	6 (19,4 %)	6 (17,1 %)	20 (26,3 %)	

Insgesamt wurde bei 75 Patienten in dieser Erhebung ein von den Leitlinien abweichendes Therapiekonzept angewandt. Das sind 18,4 % aller behandelten Patienten, welche in diese Studie eingeschlossen waren. Somit erhielten 81,6 % aller Patienten eine leitliniengerechte Therapie. Dies stellt einen äußerst zufriedenstellenden Wert dar. Wie bereits in Kapitel 4.5.2 dargestellt, profitieren die Patienten von dieser konsequenten Umsetzung der damals gültigen Leitlinien mit einem signifikant höheren Gesamtüberleben über die gesamte Nachbeobachtungszeit.

Betrachtet man nun die atypischen Therapiekonzepte anhand der UICC-Stadien, fällt auf, dass der Anteil an atypisch therapierten Patienten mit Zunahme des UICC-Stadiums bis zum Stadium IIIA kontinuierlich ansteigt. In den Stadien IA und IB ist der Anteil mit bis zu 3 % gering. Da hier die operative Versorgung im Vordergrund steht, gibt es wenige Möglichkeiten der Therapieabweichung. Die Patientinnen im Stadium IA erhielten konkret zusätzlich eine Chemotherapie, welche nachgewiesen keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erbringt [Pignon et al., 2008]. Im Stadium IB wurde eine operative Resektion nicht durchgeführt und dafür eine Chemotherapie angewandt. Dies war mit dem Patientenwunsch zu begründen.

Im UICC-Stadium IIA und IIB wurde ca. ein Viertel der Patienten einem atypischen Therapiekonzept zugeführt. Dies ließ sich vorrangig auf den Allgemeinzustand der Patienten zurückführen. Bei nahezu allen atypisch therapierten Patienten wurde, die laut Leitlinie indizierte adjuvante Chemotherapie, nicht durchgeführt. Entweder aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten oder dem Patientenwunsch. In lediglich einem Fall wurde eine zusätzliche Radiotherapie angewandt.

In den Stadien IIIA und IIIB wurde ebenfalls mit einem Fünftel der Patienten ein hoher Anteil atypisch behandelt. Bei diesem Patientenkollektiv trat ebenfalls vermehrt ein eingeschränkter Allgemeinzustand mit multiplen Komorbiditäten auf, sodass ein palliatives Therapiekonzept mit einer Best supportiv care durchgeführt wurde. Alternativ wurde lediglich eine Resektion ohne adjuvante Chemotherapie angewandt. In einem Fall wurde jegliche Therapie von Patientenseite abgelehnt.

Im fernmetastasierten Tumorstadium wurde bei knapp 85 % aller Patienten ein leitliniengerechtes Therapiekonzept etabliert. Wenn von der Leitlinie abgewichen wurde, dann im Rahmen einer

zusätzlichen operativen Versorgung v.a. im Sinne einer Metastasenchirurgie. In wenigen Fällen wurde trotz Therapiefähigkeit keine Therapie begonnen, meist aufgrund des Patientenwunsches. Zudem wurde in zwei Fällen auf eine Radiotherapie verzichtet, trotz möglicher Therapieindikation.

4.5.4 Vergleich adjuvante Chemotherapie und keine adjuvante Chemotherapie in den Stadien IB bis IIIA

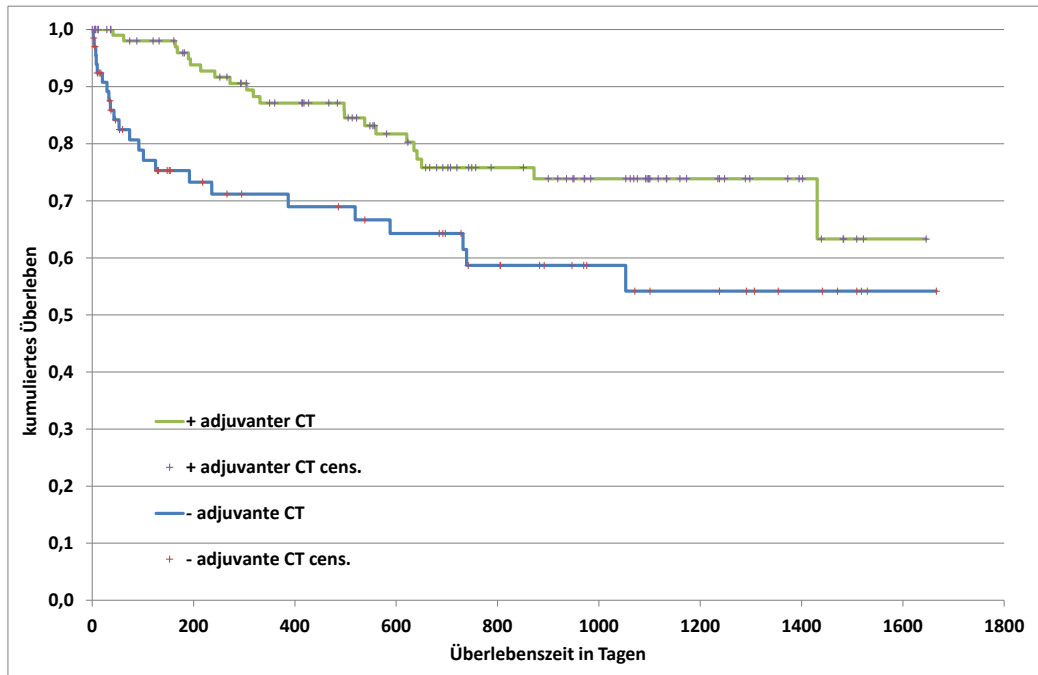


Abb. 7: Kaplan-Meier-Schätzer adjuvante Chemotherapie vs. Keine adjuvante Chemotherapie

Ein weiterer Punkt der Nachbetrachtung ist der Vergleich zwischen der Therapie mit und ohne adjuvante Chemotherapie in den UICC-Stadien IB bis IIIA. In diesen Stadien konnte in den Studien von der NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, Pignon und Sedrakyan ein Überlebensvorteil im Gesamtüberleben nachgewiesen werden [Arriagada et al., 2010; Pignon et al., 2008; Sedrakyan et al., 2004]. Für das Stadium IB wurde ein Vorteil im progressionsfreien Überleben nachgewiesen [Strauss et al., 2008]. In den Daten aus dem Krankenhaus Martha Maria Dörlau kann man diese Erkenntnisse reproduzieren. Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, hatten ein Gesamtüberleben zum Ende der Studie von 63,3 % und damit knapp zwei Drittel der gesamten Therapiegruppe. Zur Hälfte der Nachbeobachtungszeit nach 742 Tagen (2,04 Jahre) lebten 75,8 % aller Patienten im Stadium IB bis IIIA, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Als das durchschnittliche Gesamtüberleben konnten 621 Tage eruiert werden. In der Therapiegruppe ohne adjuvante Chemotherapie mit alleiniger operativer Versorgung lebten zum Ende der Nachbeobachtungszeit nach 1666 Tagen (4,6 Jahre) 54,2 % der Patienten und damit ca. die Hälfte der Patienten. Nach 742 Tagen (2,03 Jahre) und damit nach ungefähr der Hälfte der Nachbeobachtungszeit lebten noch 58,7 % der Patienten. Es fällt dabei auf, dass ein Großteil der Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre verstirbt, wenn keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Anschließend erreichen die Patienten ein

stabiles Krankheitsstadium und lediglich weitere 4,2 % der Patienten verstarben. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit betrug 251 Tage. Zusammenfassend kann man aus den vorliegenden Daten entnehmen, dass Patienten mit einer adjuvanten Therapie im UICC-Stadium IB bis IIIA einen Überlebensvorteil von 63,3 % versus 54,2 % hatten. Insgesamt betrug der gesamte Überlebensvorteil 9,1 % zugunsten der Therapiegruppe mit adjuvanter Chemotherapie. Ebenfalls war das durchschnittliche Überleben mit 621 Tagen zu 251 Tage verlängert. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied (Log-Rank-Test: $p=0,0156$). Auch wenn man die Daten mit denen aus dem Lancet 2014 von der NSCLC meta-analysis Colaborative Group vergleicht, lässt sich eine ähnliche Verlaufskurve des Gesamtüberlebens feststellen. Von den Patienten mit operativer Versorgung und adjuvanter Chemotherapie lebten nach 4,5 Jahren noch ca. 68 %. Bei den Patienten ohne adjuvante Chemotherapie lebten noch ca. 63 %. Damit betrug der Überlebensvorteil 5 % [Arriagada et al., 2010].

Tab. 23: Adjuvante Chemotherapien stadienabhängig

	UICC-Stadium IB	UICC-Stadium IIA	UICC-Stadium IIB	UICC-Stadium IIIA	Gesamt
n	34	40	35	70	179
Adjuvante CTx	9 (26,5 %)	24 (60 %)	26 (74,3 %)	51 (72,9 %)	110 (61,5 %)

4.5.5 Vergleich operativ versorgte Patienten und nicht-operativ therapierte Patienten in den Stadien IA bis IIIA

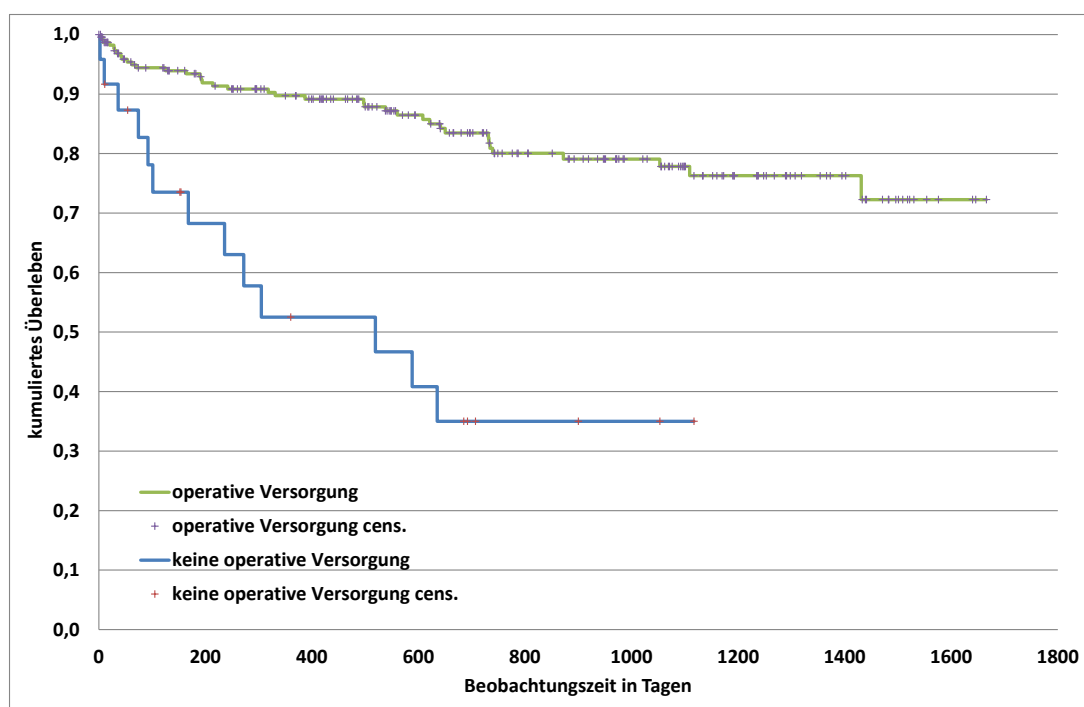


Abb. 8: Kaplan-Meier-Schätzer operativ versorgte Pat. vs. nicht operierte Pat. St. IA bis IIIA

In dem nächsten Bewertungskriterium dieser Studie, wurde die Gesamtüberlebenszeit zwischen den Therapiegruppen mit und ohne operative Versorgung in den Stadien IA bis IIIA betrachtet. In der aktuellen Fachliteratur herrscht Einigkeit, dass in den frühen Tumorstadien die operative Versorgung die sinnvollste Therapieform im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie

Überleben ist. Dieses Paradigma wird durch diverse aktuelle Studien bestätigt, z.B. durch eine Studie von McGarry aus dem 2002 oder von Van Schil aus dem Jahr 2001 [McGarry et al., 2002; van Schil et al., 2001]. In der Therapiegruppe mit den operativ versorgten Patienten lebten zum Ende der Nachbeobachtungszeit nach 1.666 Tagen (4,6 Jahre) 72,3 % aller Patienten. Damit überlebten knapp drei Viertel aller Patienten, welche konsequent meist mit radikaler Lymphadenektomie versorgt wurden. Selbst von den Patienten im UICC-Stadium IIIA lebten am Ende der Nachbeobachtungszeit nachweislich noch 33 von 50 Patienten und damit knapp zwei Drittel. Lediglich 12 Patienten waren dokumentiert verstorben, alle weiteren Patienten konnten im weiteren Therapieablauf nicht nachverfolgt werden. Nach 731 Tagen (zwei Jahre) und damit nach der Hälfte der Nachbeobachtungszeit lebten noch 83,5 % der operierten Patienten. Für die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit wurde ein Wert von 575 Tagen errechnet. In der Gruppe der nicht-operativ versorgten Patienten lebten zum Ende der Beobachtungszeit nach 1.117 Tagen (3,1 Jahre) lediglich 35 % der behandelten Patienten. Bereits nach 635 Tagen (1,7 Jahre) lebten nur noch 40,8 % der Patienten. Auch in dieser Gruppe verstarb ein Großteil der Patienten bereits wenige Monate nach Diagnosestellung. Hier konnte ein medianes Überleben von 254 Tagen eruiert werden. Vergleicht man nun beide Therapiegruppen zum Endpunkt der nicht-operativ versorgten Patienten nach 1.117 Tagen (3,1 Jahre), lebten zu diesem Zeitpunkt noch 76,3 % der operativ versorgten Patienten versus 35 % der nicht-operierten Patienten. Es ergibt sich also ein absoluter Überlebensvorteil von 41,3 % gegenüber der anderen Therapiegruppe. Auch die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit ist in dieser Therapiegruppe verlängert mit 575 Tagen zu 254 Tagen. Somit besteht ein statistisch, signifikant erhöhter Überlebensvorteil und ein verlängertes medianes Überleben in der Therapiegruppe mit operativer Versorgung in den Stadien IA bis IIIA (Log-Rank-Test: $p=0,0025$). Man kann also aus den erhobenen Daten herauslesen, dass eine operative Versorgung mit ggf. radikaler Lymphadenektomie, selbst in höheren Tumorstadien bis IIIA, die sinnvollere Therapievariante ist. Diese Erkenntnisse stimmen mit denen der Studie von Van Schil 2001 überein [Van Schil et al., 2001].

4.5.6 Anteil von PET-diagnostizierten Patienten Stadium IB bis IIIB und Auswirkung auf das Gesamtüberleben

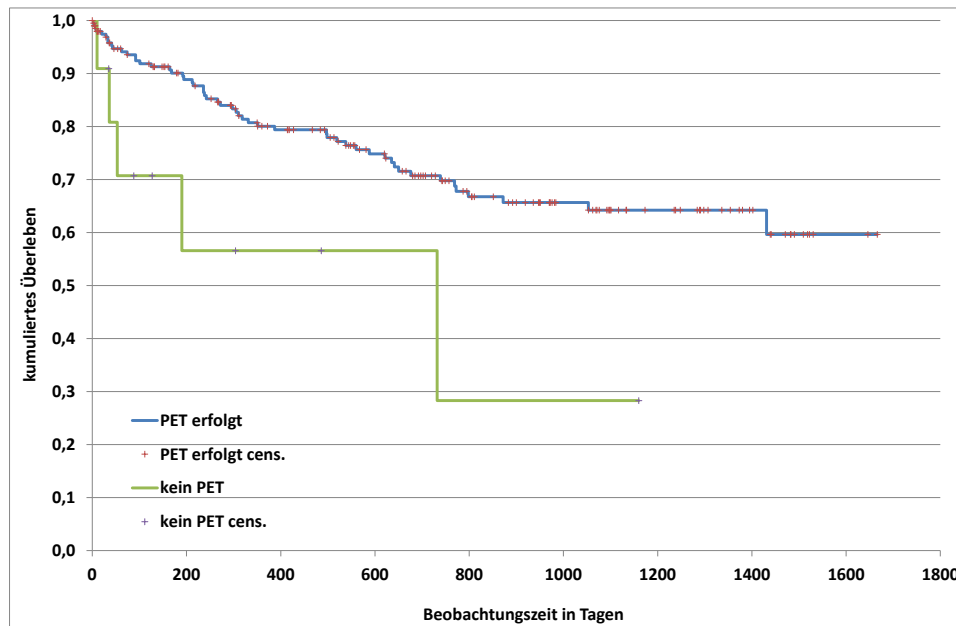


Abb. 9: Kaplan-Meier-Schätzer PET-diagnostizierte Patienten Stadium IB bis IIIB

In diesem Auswertungskriterium wurde die Ausschöpfung der diagnostischen Möglichkeiten auf das Gesamtüberleben untersucht. Dabei wurde betrachtet, in wie weit sich die Ausbreitungsuntersuchung mittels PET-CT auf das Gesamtüberleben auswirkt. Es wurden in diesem Kriterium die Stadien IB bis IIIB untersucht. Bei höhergradigen Tumorstadien erbringt das PET-CT kein diagnostisches Zusatzwissen, da meist schon mittels konventioneller CT eine Fernmetastasierung nachgewiesen wurde. Grundsätzlich kann man aus den Therapiedaten entnehmen, dass von allen 407 Patienten unabhängig vom UICC-Stadium nachweislich 346 Patienten ein PET-CT erhielten. Das ergibt eine PET-Quote von 85 %. Betrachtet man nun lediglich die Stadien IB bis IIIB erhielten von 210 Patienten in dieser Gruppe 203 ein PET-CT. Dies entspricht einer PET-Quote von 96,7 % in der relevanten Patientengruppe sowie einem hohen Durchdringungsgrad der in den damals gültigen Leitlinien empfohlenen Diagnosealgorithmen. Bei den mit einem PET-CT versorgten Patienten lebten nach 1.666 Tagen (4,6 Jahre) 59,6 % aller Patienten mit einem medianen Überleben von 548 Tagen. In der Mitte der Nachbeobachtungszeit nach 739 Tagen (2,02 Jahre) lebten 70,7 % der Patienten und somit beinahe drei Viertel aller Patienten. In der Gruppe der nicht mit PET-CT untersuchten Patienten lebten nach 1.160 Tagen (3,2 Jahre) 28,3 % der Patienten und damit nicht einmal ein Drittel aller Probanden. Zur Hälfte der Nachbeobachtungszeit nach 486 Tagen (1,3 Jahre) lebten noch 56,6 % und damit ungefähr die Hälfte der Patienten. Das durchschnittliche Überleben lag bei 127 Tagen. Auch hier kann ein höheres Gesamtüberleben nach Durchführung eines PET-CT in den Stadien IB bis IIIB nachgewiesen werden. Ebenso lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im durchschnittlichen Gesamtüberleben mit 548 versus 127 Tagen zugunsten der Patienten mit PET-Versorgung feststellen (Log-Rank-Test: $p=0,01$). Ursächlich dafür ist die bessere und genauere Ausbreitungsdiagnostik mit

suffizienterer und stadienadäquater Therapieplanung. Dadurch können die genauen Tumorstadien effektiver behandelt werden, welches wiederum ein besseres Gesamtüberleben ermöglicht.

Tab. 24: PET-Untersuchungen Patientenkollektiv Stadium IB bis IIIB

	UICC-Stadium IB	UICC-Stadium IIA	UICC-Stadium IIB	UICC-Stadium IIIA	UICC-Stadium IIIB	Gesamt
n	34	40	35	70	31	210
PET	32 (94,1 %)	40 (100 %)	35 (100 %)	67 (95,7 %)	30 (96,8 %)	204 (97,1 %)

4.5.7 Anteil von Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV mit Mutationsanalyse und Auswirkung auf das Gesamtüberleben

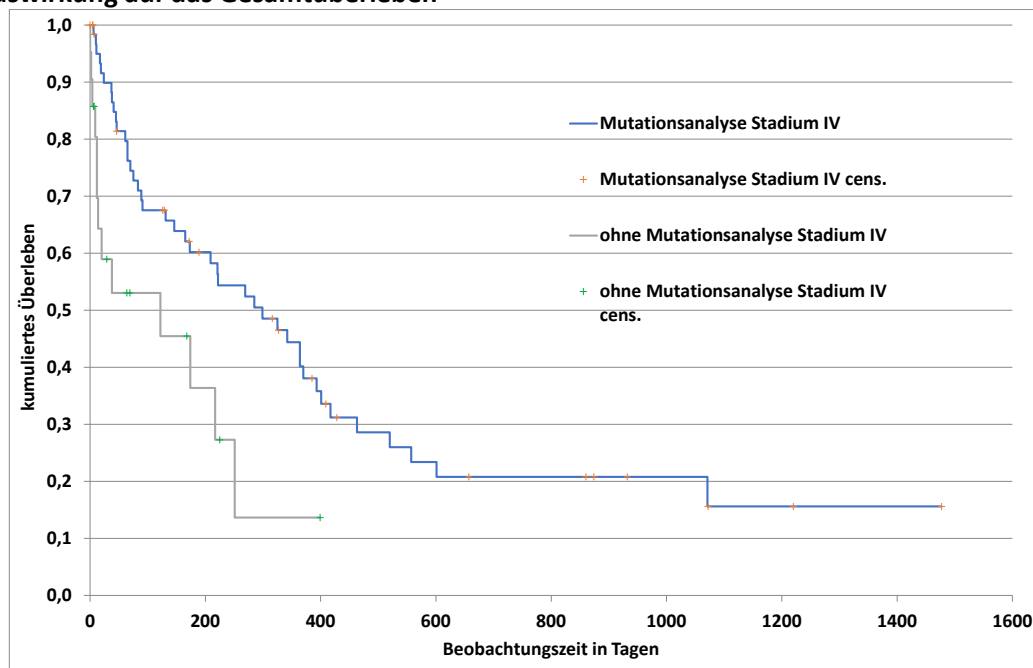


Abb. 10: Kaplan-Meier-Schätzer Mutationsanalyse Stadium IV nicht-plattenepitheliale NSCLC

Im UICC-Stadium IV wird laut 2016 gültiger Leitlinie eine Mutationsanalyse des Tumorgewebes bei nicht-plattenepithelialen NSCLC zur genaueren Untersuchung auf EGF-Rezeptor-Mutationen, ALK-Translokationen und BRAF-V600-Mutationen empfohlen. Damit einhergehend sind erweiterte Therapiemöglichkeiten in der First- und Second-Line-Therapie. Vor allem in den Studien von Sequist im Jahr 2013 konnte eine Prognoseverbesserung nachgewiesen werden [Sequist et al., 2013]. Im speziellen für Afatinib und Gefatinib bei EGR-Rezeptor-Mutationen wurde von Yang im Jahr 2015 und in der Lux-Lung-7-Studie aus dem Jahr 2017 konnte ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [Yang et al., 2015; Park et al., 2017]. Für Crizotinib und Ceritinib wurde für die ALK-Translokation in den Studien von Solomon aus dem Jahr 2014 und Soria aus dem Jahr 2017 ein verlängertes Überleben nachgewiesen (Solomon et al., 2014; Soria et al., 2017).

Tab. 25: Mutationsanalyse UICC-Stadium IV, nicht-plattenepitheliale NSCLC

	n	ja	nein
UICC-Stadium IV	112	72	40
UICC-Stadium IV, nicht-plattenepithelial	86	65 (75,6 %)	21 (24,4 %)

In diesem Auswertungskriterium wurde die Häufigkeit der Patienten mit Mutationsanalyse und damit einhergehend die Auswirkung auf das Gesamtüberleben untersucht. Insgesamt wurden in dieser Studie 86 Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV diagnostiziert. Davon erhielten 65 Patienten (75,6 %) eine Mutationsanalyse auf oben beschriebene Mutationen. Damit wird die damals gültige Leitlinie bei drei Viertel der Patienten umgesetzt. 24,4 % erhielten keine Mutationsanalyse. In der Mehrzahl der Fälle wurde die besagte Diagnostik nicht durchgeführt, da die Patienten zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben waren. Mehrere Patienten aus dieser Gruppe verstarben innerhalb von 4 Wochen nach histologischer Sicherung des NSCLC, sodass eine Mutationsanalyse nicht möglich war. In einem Fall wurde die First-Line-Therapie abgebrochen und keine weitere Therapie gewünscht, sodass eine zusätzliche Diagnostik nicht indiziert war. In drei Fällen wurde auf eine Mutationsanalyse bei fortgeschrittenem Alter und nicht mehr vorhandener Therapiefähigkeit verzichtet. Im Kaplan-Meyer-Schätzer (Abb. 10) wird die Überlebenszeit der beiden Patientengruppen dargestellt. Dabei erkennt man, dass beide Gruppen aufgrund des grundlegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadiums ein deutlich reduziertes Gesamtüberleben haben. Bei Patienten, die eine Mutationsanalyse erhielten, lebten zum Ende der Nachbeobachtung nach 1.477 Tagen (4,1 Jahre) noch 15,6 % der Patienten. Somit sind 85 % und damit die Mehrheit der Patienten trotz zusätzlicher Diagnostik und damit verbundener weiterer Therapieoptionen verstorben. Nach 601 Tagen (1,7 Jahre) und damit ca. der Hälfte der Nachbeobachtungszeit waren bereits 76,6 % der Patienten verstorben, 23,4 % lebten noch. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit betrug 181 Tage. Insgesamt ist die Prognose in den ersten beiden Jahren, trotz zusätzlicher Therapieoptionen, äußerst eingeschränkt. In der Patientengruppe ohne Mutationsanalyse zeigte sich ein noch eingeschränkteres Gesamtüberleben. Nach 399 Tagen (1,1 Jahre) lebten noch 13,6 % der Patienten und 86,4 % der Patienten waren verstorben. Somit zeigt sich eine ähnliche Mortalität wie in der Patientengruppe mit Mutationsanalyse, jedoch in wesentlich kürzerer Zeit. Die Nachbeobachtungszeit betrug nur knapp ein Viertel im Vergleich mit der Patientengruppe mit Mutationsanalyse. Für die weitere nachfolgende Zeit liegen leider keine Patientendaten vor. Dies zeigte, wie schlecht die Prognose in dieser Krankheitskonstellation ist. Nach 69 Tagen waren bereits 67,9 % der Patienten verstorben und es lebten mit 32,1 % noch weniger als ein Drittel der Patienten. Das schlechte Gesamtüberleben lässt sich mit der schlechten Prognose im Stadium IV in Kombination mit den deutlich reduzierten Therapiemöglichkeiten, ohne zielgerichtete Therapie der Treibermutationen, erklären. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 29 Tage. Vergleicht man beide Therapiegruppen zeigt sich trotzdem ein ähnliches Gesamtüberleben mit 15,6 % versus 13,6 %. Dagegen kann eine deutlich bessere durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit zugunsten der Patientengruppe mit Mutationsanalyse mit 181 Tagen versus 29 Tagen festgestellt werden. Das durchschnittliche Überleben ist statistisch signifikant besser (Log-Rank-Test: $p=0,0031$).

4.5.8 Vergleich First-line Therapie und Second-line Therapie in den Stadien IIIB bis IV

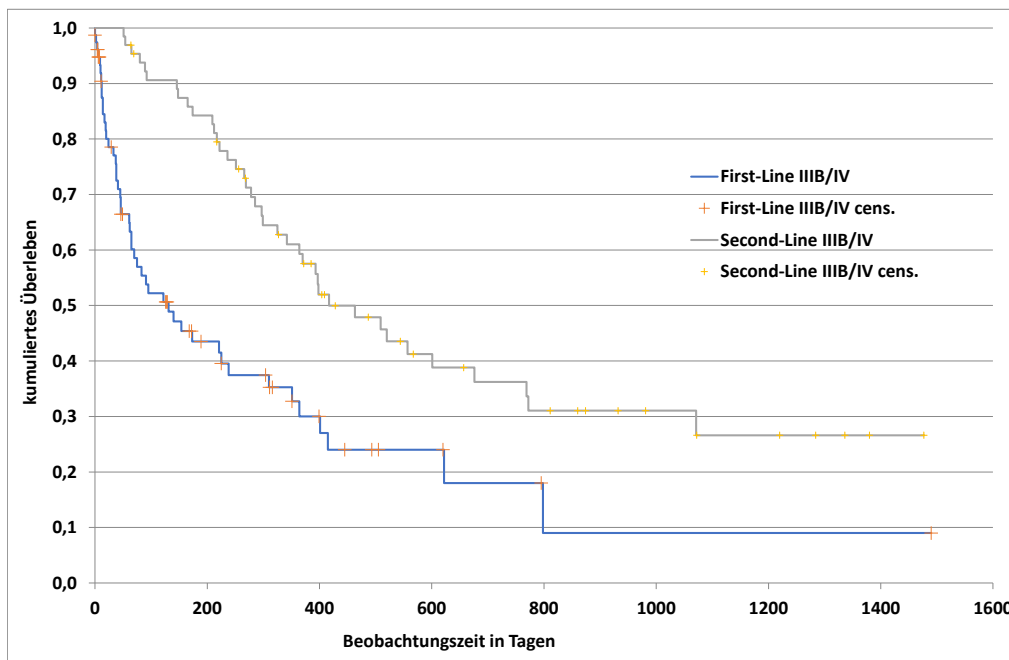


Abb. 11: Kaplan-Meier-Schätzer First-line Therapie vs. Second-Line Therapie Stadium IIIB bis IV

Im letzten Auswertungskriterium wurde das Gesamtüberleben der Patienten im UICC-Stadium IIIB und IV mit alleiniger First-Line-Therapie mit denen mit anschließender Second-Line-Therapie verglichen.

In diversen Studien konnte der positive Effekt von Second-Line-Therapien auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Jedoch sollte die Therapieentscheidung immer vom Allgemeinzustand und ECOG abhängig gemacht werden. Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand profitieren weniger, da in diesen Fällen, aufgrund des Nebenwirkungsprofils, vermehrt Therapieverzögerungen und -abbrüche zu erwarten sind [Reck et al., 2014; Herbst et al., 2016].

Vor allem die Therapie mit PD-L1-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab sowie Afatinib und Ramucirumab konnte in den Studien aus den Jahren 2016 und 2014 ein Vorteil für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden.

Tab. 26: Patienten mit alleiniger Erstlinientherapie und Zweitlinientherapie

	n	First-Line-Therapie	Second-Line-Therapie
UICC-Stadium IIIB/IV	143	78	65

In dieser Studie sieht man ebenfalls einen Überlebensvorteil für Patienten mit einer Second-Line-Therapie gegenüber den Patienten mit einer alleinigen First-Line-Therapie. Bei den Patienten mit einer Zweitlinientherapie lebten zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 1.477 Tagen (4,1 Jahre) 26,6 % aller Patienten. Nach der Hälfte der Beobachtungszeit von 769 Tagen (2,1 Jahre) überlebten 36,2 % der Patienten. Für die durchschnittliche Überlebenszeit wurde ein Wert von 372 Tagen eruiert. Dies ist weiterhin eine deutlich reduzierte Überlebensprognose, jedoch in Anbetracht des Krankheitsstadiums ein zu erwartender Wert. Die Patienten im Krankenhaus Martha Maria erhielten als

Zweitlinientherapie vorrangig die empfohlenen, leitliniengerechten Zytostatika. 17 Patienten (26,1 %) wurden mit einem Vertreter aus der Gruppe der PD-L1-Inhibitoren behandelt. Weitere vier Patienten (6,2 %) mit einem EGFR-Rezeptor-Inhibitor und zwei Patienten (3,1 %) mit einem Vertreter ALK-Rezeptor-Inhibitoren. 8 Probanden (12,3 %) wurden mit Bevacizumab, 2 (3,1 %) mit Ramucirumab und drei (4,6 %) mit Nintedanib behandelt. Zuletzt erhielten jedoch auch 7 Patienten (10,8 %) nochmals eine klassische Chemotherapie, vorrangig platinbasiert. Bei den weiteren 22 Patienten (33,8 %) konnte nicht genau nachvollzogen werden, welche Therapeutika genau zum Einsatz kamen.

Wenn die Patienten alleinig eine Erstlinientherapie erhalten haben, überlebten nach 1.490 Tagen (4,1 Jahre) 9 % des Probandenkollektives. Nach ca. 795 Tagen (2,2 Jahre) und damit der Hälfte der Nachbeobachtungszeit lebten 18 % des Patientenkollektives, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 65 Tage. Dies bedeutet, dass in dieser Patientengruppe erwartbar über 80 % der Patienten innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung verstarben. Aber auch in den folgenden zwei Jahren verstarben nochmals fast 10 % der ursprünglichen Patientengruppe. Insgesamt lebte zum Ende dieser Studie noch einer von 10 Patienten, die ausschließlich eine First-Line-Therapie im Stadium IIIB bis IV erhielten. Hauptgründe für ein Auslassen der Zweitlinientherapie war das Versterben der Patienten vor Einleitung einer Zweitlinientherapie oder der mittlerweile so deutlich eingeschränkte Allgemeinzustand, der eine weiterführende Therapie nicht möglich machte. Auch hier lässt sich ein statistisch signifikant besseres Überleben und verlängertes durchschnittliches Gesamtüberleben bei Gabe einer leitliniengerechten Zweitlinientherapie nachweisen (Log-Rank-Test: $p < 0,0001$).

4.6 Auswertung weiterer Therapiedaten

4.6.1 Überleben in Abhängigkeit von patientenspezifischen Faktoren

4.6.1.1 Alter

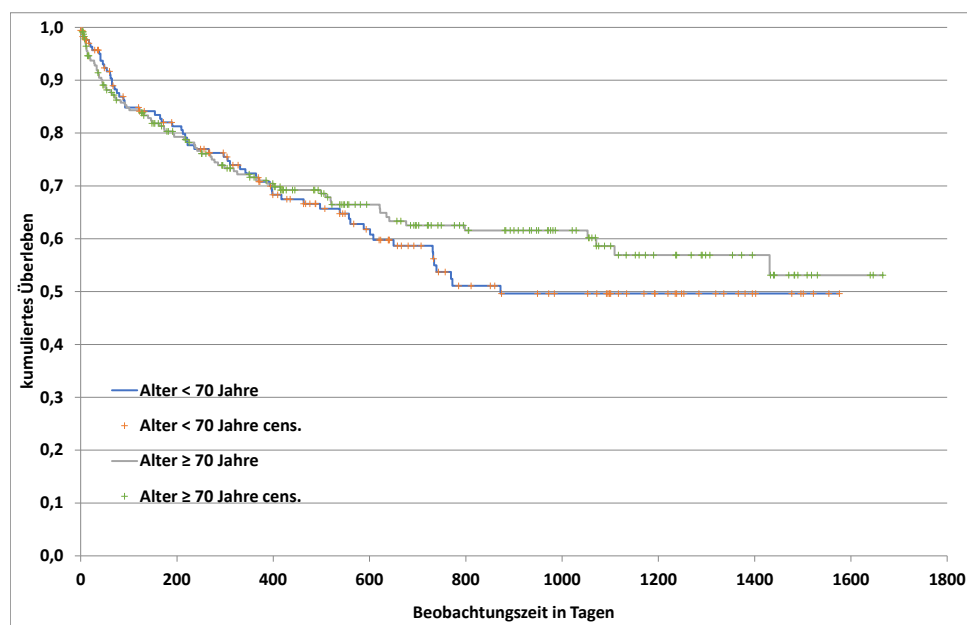


Abb. 12: Kaplan-Meier-Schätzer Gesamtüberleben nach Alter

Um einen möglichen Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben nachzuweisen, wurden die Patienten entsprechend ihres Alters in zwei Gruppen mit ähnlicher UICC-Stadienverteilung eingeteilt. Es wurde in eine Gruppe unter 70 Jahren ($n=175$) und eine Gruppe 70 Jahre und älter eingeteilt ($n=232$). Bei der Überlebenszeitanalyse ergab sich ein geringer und gleichzeitig statistisch nicht signifikanter Unterschied (Log-Rank-Test: $p=0,2353$). In der Gruppe unter 70 Jahren lebten zum Ende der Studie noch 49,6 % der Patienten mit einer durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit von 383 Tagen. Nach der Hälfte der Beobachtungszeit waren es 52,4 % und damit ein fast gleiches kumuliertes Überleben. Man kann also postulieren, dass jüngere Patienten nach ca. zwei Jahren ein stabiles Krankheitsstadium erreichen oder das Malignom in kurativer Intention überstanden haben. Von den 40 Patienten, welche länger als zwei Jahre überlebten, waren 30 Patienten in initialen UICC-Stadium IA bis IIIA gestagt worden und damit ein kurativer Therapieansatz möglich. In der Gruppe mit 70 Jahren und älter, überlebten bis zum Ende der Beobachtungszeit 53,1 % der Patienten mit einer durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit von 403 Tagen. Zur Hälfte der Studiendauer lebten noch 61,6 % der Erkrankten. Damit besteht ein kleiner relativer Überlebensvorteil von 53,1 % versus 52,4 % zugunsten der Patientengruppe mit 70 Jahren und älter, welcher jedoch statistisch nicht signifikant ist ($p=0,1788$). Auch das durchschnittliche Überleben war mit 383 Tagen zu 403 Tagen nicht signifikant verlängert (Log-Rank-Test: $p=0,2353$).

4.6.1.2 ECOG-Index

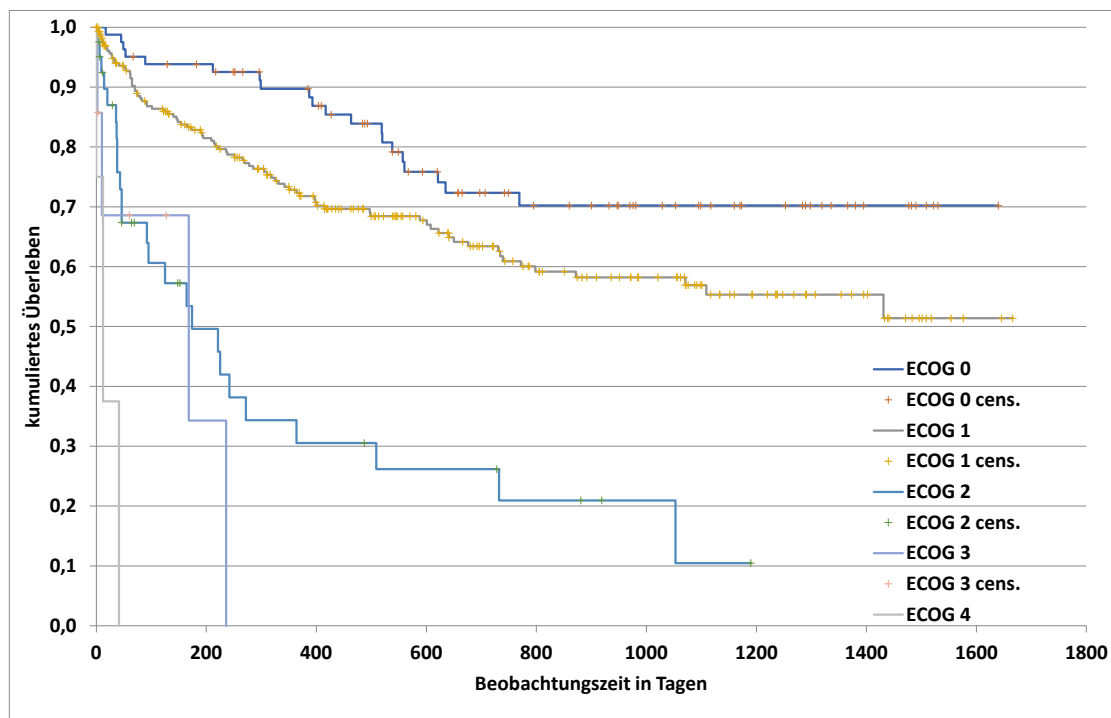


Abb. 13: Kaplan-Meier-Schätzer Gesamtüberleben nach ECOG-Index

Wenn man das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den ECOG-Stadien betrachten möchte, muss man die Patienten in die jeweiligen aktuell gängigen Stadien anhand des klinischen Erscheinungsbildes

einteilen. Ein niedriger ECOG-Status wird in der aktuell gültigen Literatur als günstiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben angesehen. In einer retrospektiven, monozentrischen Studie von Muchnik aus dem Jahr 2019 wurde der Überlebensvorteil und ein Vorteil des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen [Muchnik et al., 2019]. Wie bereits unter Tab. 8 in Kapitel 4.4.3 beschrieben, war ein Großteil der Patienten dieser Studie in den ECOG-Stadien 0 und 1 eingeteilt. Gleichzeitig bedeutet dies, dass diese Patienten aufgrund ihres guten Allgemeinzustandes einer umfangreichen Therapie zugeführt werden konnten, welches wiederum das Gesamtüberleben verbessert. Patienten mit einem ECOG 0 überlebten mit 70,2 % die komplette Nachbeobachtungszeit von 1.640 Tagen (4,5 Jahre). Dies stellt im Vergleich zur allgemeinen 5-JÜR des NSCLC einen sehr guten Wert dar. Es überlebten also stadienübergreifend knapp drei Viertel der Patienten. Das durchschnittliche Überleben betrug 646 Tage. Patienten mit einem ECOG von 1 überlebten zu 51,4 % die Nachbeobachtungszeit von 1666 Tagen (4,6 Jahre) mit einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von 372 Tagen. Damit überlebte die Hälfte der Patienten, unabhängig welches Krankheitsstadium sie durchliefen. In die ECOG-Stadien 2, 3 und 4 wurden verhältnismäßig wenige Patienten zur Diagnosestellung eingeordnet. Daher sind die Daten des Gesamtüberlebens nicht vergleichbar belastbar, wie die aus den niedrigeren ECOG-Stadien. Patienten mit ECOG 2 überlebten nur zu 10,5 % die Nachbeobachtungszeit von 1.190 Tagen (3,3 Jahre) mit einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von 69 Tagen. Im ECOG-Stadium 3 und 4 gab es kein Gesamtüberleben. Hier verstarben alle Patienten innerhalb von 236 bzw. 41 Tagen, also in kürzester Zeit. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug damit 60 bzw. 11 Tage.

Vergleicht man die ECOG-Stadien 0 und 1, kann ein statistisch signifikanter Unterschied bei einem Gesamtüberleben von 70,2 % versus 51,4 %, sowie einer durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit von 646 Tagen zu 372 Tagen festgestellt werden (Log-Rank-Test: $p < 0,0001$).

Im Endeffekt bestätigt diese Datenauswertung, die Hypothese, dass ein niedriger ECOG-Status ein längeres Gesamtüberleben ermöglicht, da damit ein breiteres Therapieangebot besteht und die Therapien weniger belastend zu vertragen sind. Von 11 Patienten im ECOG 3 und 4 erhielten in dieser Studie 6 Patienten gar keine Therapie mehr bzw. ein Therapiekonzept im Sinne eines Best supportiv care. Lediglich vier Patienten erhielten eine leitliniengerechte Maximaltherapie. In den ECOG-Stadien 0 und 1 erhielten von 355 Patienten 312 die empfohlene, leitliniengerechte Maximaltherapie und damit fast 88 %. In der Gruppe mit ECOG 3 und 4 waren dies lediglich 36,4 %.

Tab. 27: Leitliniengerechte Therapie nach ECOG-Index

	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	ECOG 4	Gesamt
n	82	273	41	7	4	407
Leitliniengerechte Therapie	71 (86,6 %)	241 (88,3 %)	31 (75,6 %)	3 (42,9 %)	4 (100 %)	350

4.6.2 Überleben in Abhängigkeit von tumorbedingten Faktoren

4.6.2.1 T-Stadium

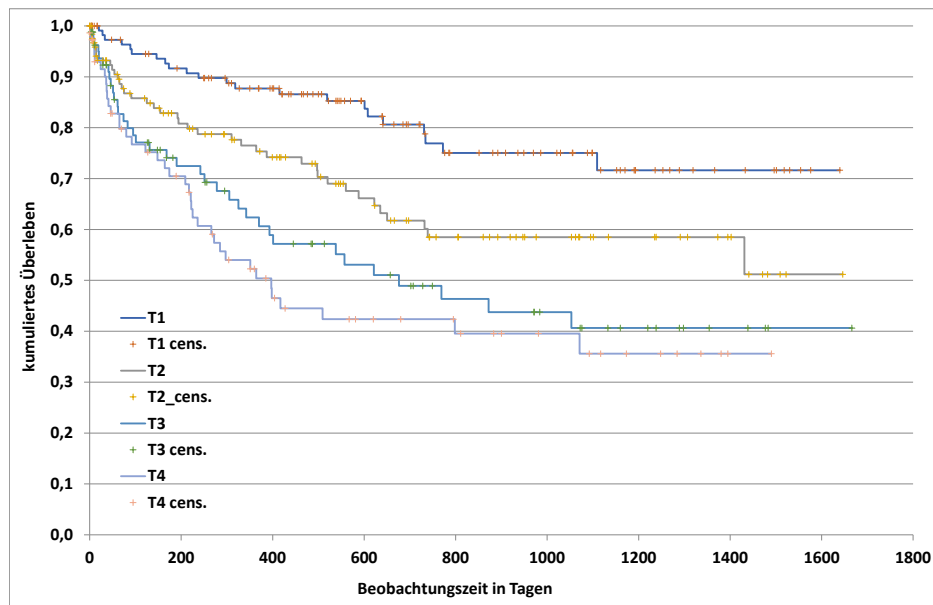


Abb. 14: Kaplan-Meier-Schätzer Gesamtüberleben nach T-Stadium

Um das Gesamtüberleben anhand des T-Stadiums zu betrachten wurden alle Patienten dieser Tumorklassifikation unabhängig von N- und M-Stadium in eine Gruppe sortiert. Dabei sind erwartungsgemäß kleinere Primärtumoren (T1, T2) mit einer geringeren Metastasierungswahrscheinlichkeit als große Primärtumoren (T3, T4) in Verbindung zu bringen. Dies wiederum beeinflusst die Therapiemöglichkeiten und damit das prognostische Gesamtüberleben.

Bei Patienten mit einem initialen T1-Stadium überlebten mit 71,6 % aller Erkrankten die gesamte Nachbeobachtungszeit von 1640 Tagen (4,5 Jahre). Dies ist ein etwas schlechteres Gesamtüberleben als Patienten mit einem UICC I-Stadium. Dennoch überlebten weiterhin fast drei Viertel der Erkrankten. Nach der Hälfte der Nachbeobachtungszeit nach 772 Tagen (2,1 Jahre) lebten 76,9 % der Patienten. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit betrug 547 Tage.

Wurde initial ein T2-Stadium gestagt, überlebten 51,2 % der Patienten die Nachbeobachtungszeit von 1646 Tagen (4,5 Jahre) mit einer durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit von 409 Tagen. Nach 739 Tagen bzw. zwei Jahren lebten noch 60,1 % aller Patienten mit einem solchen T-Stadium.

Stellte man initial einen Tumor größer 5 cm und damit formal ein T3 oder größer 7 cm und damit T4-Stadium fest, lebten nach der kompletten Zeit dieser Studie noch 40,6 % bzw. 36,6 % der Patienten. Diese Patientengruppen wurden 1666 Tage (4,6 Jahre) bzw. 1490 Tage (4,1 Jahre) beobachtet. Zur Hälfte der Nachbeobachtungszeit lebten jeweils noch 48,9 % (T3) und 42,4 % (T4) der Erkrankten. Die jeweilige durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit ergab 256 Tage bzw. 266 Tage. Insgesamt bestätigt sich in dieser Studie ebenfalls, dass prognostisch bessere Überleben bei kleinem initialem Primärtumor. Je größer der Primärtumor bei histologischer Sicherung der Diagnose ist, desto größer

ist die Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung oder eine Infiltration von Nachbarorganen oder großen Gefäßen. Dies wiederum beschränkt die lokale, kurative Therapie und damit das Gesamtüberleben. Patienten mit einem initialen T-Stadium 1 haben ein signifikant bessere durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit, als Patienten mit einem T-Stadium 3 (Log-Rank-Test: $p=0,00467$) und einem T-Stadium 4 (Log-Rank-Test: $p=0,00061$).

4.6.2.2 N-Stadium

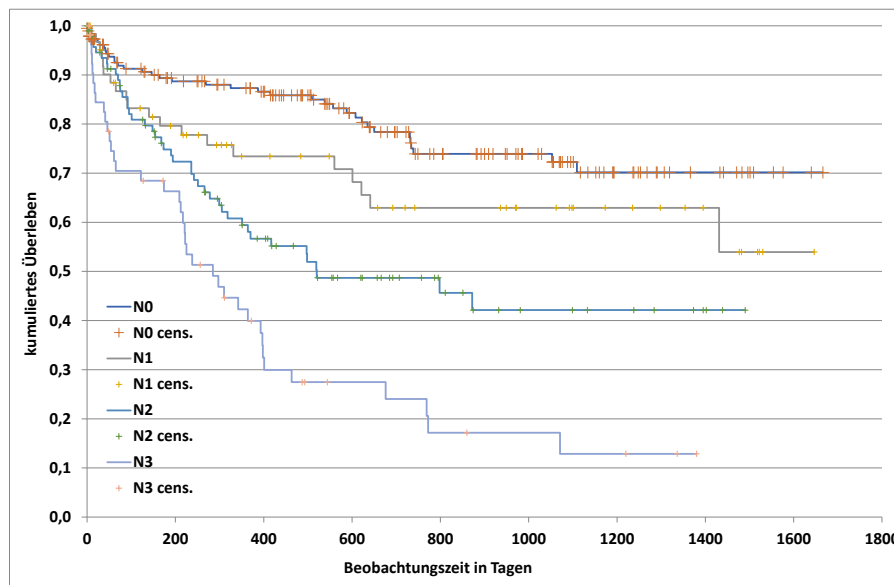


Abb. 15: Kaplan-Meier-Schätzer Gesamtüberleben nach N-Stadium

Analog zu den T-Stadien wurden auch in diesem Auswertungsbereich alle Patienten mit einem initialen N-Status unabhängig von T- und M-Status in eine Erkrankungsgruppe sortiert. Erwartungsgemäß sind auch hier niedrige N-Stadien mit einem höheren Gesamtüberleben verbunden. Selbst N1-Stadien bedeuten, dass das Malignom ein systemisches Krankheitsstadium erreicht hat und prinzipiell eine Fernmetastasierung wahrscheinlich ist. Es wurde an dieser Stelle das Gesamtüberleben von Patienten mit N0-Stadium mit denen eines N-Stadium > 0 , sowie das Überleben der N-Stadien 1 und 2 mit einem N3-Stadium verglichen.

Von den Patienten mit einem initialen N0-Stadium überlebten nach der kompletten Studiendauer von 1.666 Tagen (4,6 Jahre) 70,2 % der Erkrankten. Dies ist ein vergleichbarer Wert mit den Patienten mit einem initialen T1-Stadium, wobei beide Patientengruppen einen hohen Überschneidungsbereich bei dem initialen Tumorstadium haben. 122 Patienten wurden initial T1 und 189 Patienten initial N0 gestagt. Davon waren 88 Erkrankte initial sowohl T1 als auch N0 gestagt. Nach 739 Tagen und damit der Hälfte der Nachbeobachtungszeit lebten noch 75 % der Patienten. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit betrug 538 Tage. Patienten mit einem N1- bzw. N2-Stadium überlebten nach jeweils 1.646 bzw. 1.490 Tagen Nachbeobachtungszeit 54 % bzw. 42,1 % der Erkrankten. Diese beiden N-Stadien wurden gemeinsam betrachtet, da es sich dabei um eine ipsilaterale Lymphknotenmetastasierung handelt. Nach der Hälfte der Nachbeobachtungszeit von 640 Tagen

lebten jeweils noch 65,6 % (N1) bzw. 48,7 % der Patienten mit einem medianen Überleben von 331 Tagen bzw. 299 Tage. In der Gruppe mit kontralateralen Lymphknotenmetastasen (N3) lebten zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 130 Tagen (3,8 Jahre) 12,9 % der initial N3-gestagten Erkrankten. Dies stellt im Vergleich der N-Stadien das eindeutig schlechteste Gesamtüberleben dar. Eine N3-Metastasierung geht jedoch häufig mit einem insgesamt fernmetastasierten Tumorstadium einher (N3 53 Patienten, N3 und M1 42 Patienten), so dass dies die schlechte Überlebensprognose erklärt. Es wurde eine durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von 219 Tagen errechnet. Insgesamt lässt sich also feststellen, dass Patienten mit geringem N-Stadien ein besseres Gesamtüberleben haben. Patienten mit N0 überleben länger als Patienten mit N>0. Auch die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit war mit 640 Tagen versus 331 Tagen statistisch signifikant verlängert (Log-Rank-Test: $p=0,00015$). Patienten mit einem N1- und N2-Stadium überleben ebenfalls signifikant länger als Patienten mit einem N3- und damit kontralateral metastasierten Lymphknotenstadium (Log-Rank-Test: $p<0,00001$).

4.6.3 Überleben in Abhängigkeit von operationsbedingten Faktoren

4.6.3.1 Operationsverfahren

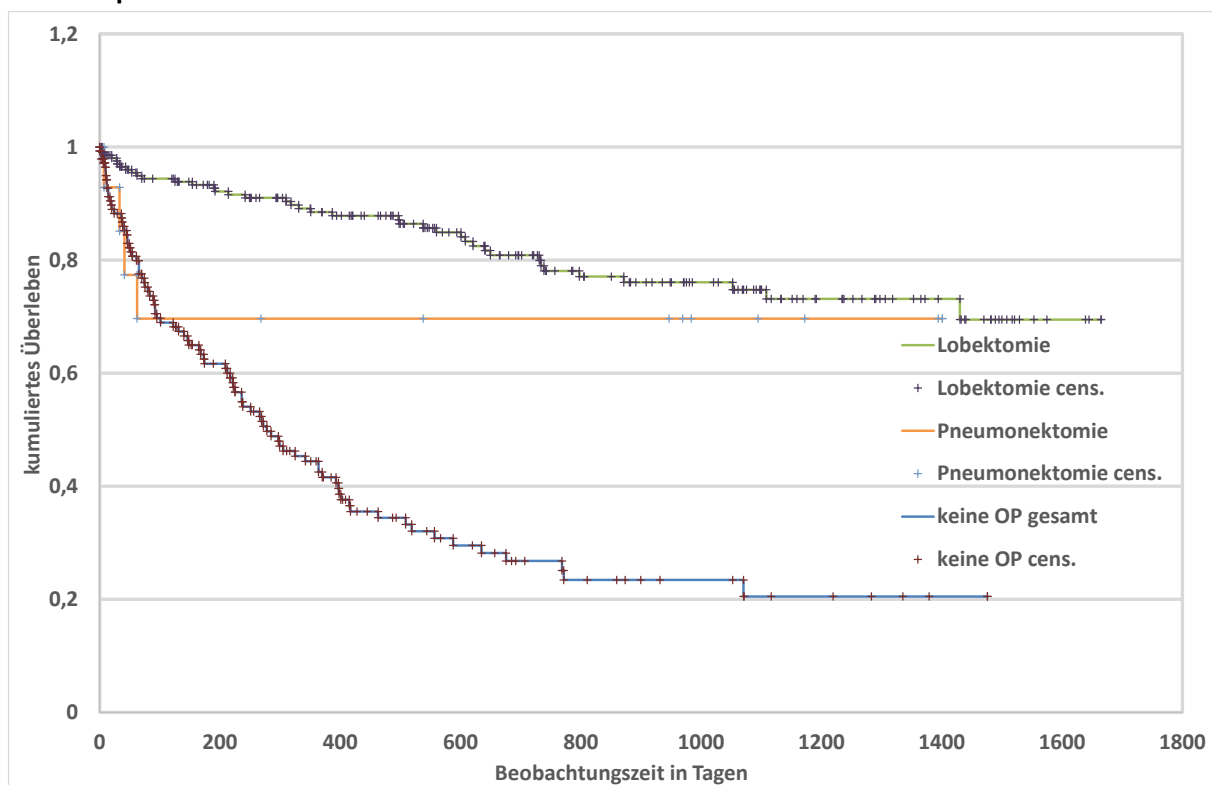


Abb. 17: Kaplan-Meier-Schätzer Gesamtüberleben nach Operationsverfahren

In dieser Auswertung wurden die angewandten Operationsverfahren hinsichtlich der Überlebenszeit verglichen. Da eine Vielzahl von Operationsverfahren bei Patienten dieser Studie angewandt wurde, beschränkte sich die Auswertung auf die beiden in dieser Studie am häufigsten angewandten Verfahren, die Lobektomie und Pneumonektomie. Diese sind gleichzeitig neben der

Manschettenresektion die insgesamt am häufigsten genutzten Verfahren bei der operativen Versorgung des NSCLC [McGary et al., 2002; Okada et al 2004; Ferguson et al., 2003]. Es existiert eine Vielzahl an Studien zum Vergleich zwischen Lobektomien und Pneumonektomien bezüglich Gesamtüberleben, 5-Jahresüberleben, medianes Überleben und Operationsletalität.

Zum Ende dieser Studie lebten nach 1.664 Tagen (4,6 Jahre) 69,5 % der Patienten, welche mittels Lobektomie versorgt wurden. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit betrug 565 Tage. Nach der Hälfte der Nachbeobachtungszeit (805 Tage) lebten noch 77,1 % der Patienten.

Im Vergleich dazu lebten nach 1.401 Tagen (3,8 Jahre) noch 69,6 % der Patienten, die eine Pneumonektomie erhielten. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit betrug 742 Tage. Jedoch war bereits nach 62 Tagen das kumulierte Überleben dieser Therapiegruppe auf oben genannte 69,6 % zurückgegangen. Anders ausgedrückt, verstarben alle verstorbenen Patienten dieser Therapiegruppe kurz nach der Operation. Anschließend war kein Versterben mehr dokumentiert, welches auf die verhältnismäßig geringe Patientenanzahl mit dieser Operationsmethode zurückzuführen ist.

Zuletzt wurden noch Patienten ohne Operation betrachtet. Hier lebten nach 1.476 Tagen (vier Jahre) noch 20,5 % der Patienten. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit betrug 214 Tage. Zudem lebten zur Hälfte der Studiendauer bereits nur noch 26,8 % der Patienten. Man kann also zwischen den lobektomierten Patienten und pneumonektomierten Patienten keinen eindeutigen Unterschied im Gesamtüberleben und der durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit nachweisen. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Log-Rank-Test: $p=0,4977$).

Im Vergleich zwischen lobektomierten Patienten und nicht operierten Patienten bestand jedoch ein deutlicher Unterschied mit einem Gesamtüberleben von 69,5 % versus 20,5 %, sowie einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von 565 Tagen versus 214 Tagen. In diesem Vergleich ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Patientenversorgung feststellen (Log-Rank-Test: $p<0,0001$).

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Studienablauf

In die vorliegende Studie wurden 407 Patienten aus dem Lungenkrebszentrum Martha-Maria Halle-Dörlau eingeschlossen und auf ihre leitliniengerechte Behandlung untersucht. Im Vergleich zu aktuellen internationalen Studien, konnten die Studienergebnisse, mit Nachweis eines Benefits durch eine leitliniengerechte Therapie bei NSCLC, reproduziert werden.

In einer Vergleichsstudie von Stokes aus dem Jahr 2019 wurden 82.999 Patienten, welche in den Jahren 2004 bis 2014 die Erstdiagnose eines histologisch gesicherten NSCLC erhielten, eingeschlossen. Die Daten wurden aus der NCDB entnommen. Es wurden jedoch lediglich Patienten mit einem UICC-Stadium bis IIIA aufgenommen und sie mussten über 18 Jahre alt sein. Besonderheit war zudem, dass alle Patienten eine operative Versorgung erhalten mussten [Stokes et al., 2019]. Eine Studie von Farrow aus dem Jahr 2020 wurden Patienten mit einem positiven N-Staging über die Jahre 2006 bis 2013 beobachtet. Eingeschlossen wurden in diese Studie 13.462 Patienten [Farrow et al., 2020]. Zuletzt zeigte die Arbeit von Blom aus dem Jahr 2020, welche über 441.812 Patienten aus der National Cancer Database mit Erstdiagnosestellung 2010 bis 2014 auf die Leitlinienkonkordanz untersuchte, welche Bedeutung die korrekte Anwendung der Leitlinie auf das Gesamtüberleben hat [Blom et al., 2020].

Im Vergleich mit anderen Studien, welche das gleiche Studienziel verfolgt haben, stellt diese Studie eine relativ geringe Patientenzahl dar, wobei jedoch der kürzeste Zeitraum der Patientenrekrutierung zur Verfügung stand. Zudem wurde in dieser Studie das Patientenkollektiv aus nur einem einzigen Krebszentrum und in einem mit zwei Jahren relativ kurzen Zeitraum der Diagnosestellung betrachtet. Die Vergleichsstudien rekrutierten ihr Patientenkollektiv aus großen nationalen Datenbasen über wesentlich längere Zeiträume.

5.2 Diskussion der demographischen Daten

In Bezug auf die demographischen Daten zeigte sich in dieser Studie eine deutliche Überrepräsentation des männlichen Geschlechtes mit 71,8 % aller erfassten Patienten. Dies entspricht in etwa der Geschlechtsverteilung zur Erstdiagnose eine NSCLC aus den Daten für Gesamtdeutschland 2016 [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt.; 2016]. In den amerikanischen Studien von Stokes und Farrow zeigt sich ein leicht höherer Anteil des weiblichen Geschlechtes an den Erkrankungen mit einem NSCLC [Farrow et al., 2020, Stokes et al., 2019]. In der Studie von Blom war ein gering reduzierter Frauenanteil mit 47,7 % zu verzeichnen [Blom et al., 2020]. Dieser Unterschied spiegelt aber letztendlich die aktuell bekannte Differenz in der epidemiologischen Situation zwischen Amerika und Europa wieder.

Das mediane Alter in dieser Studie betrug 72 Jahren. Damit war das untersuchte Patientenkollektiv deutlich älter, als das Patientenkollektiv von Stokes mit einem medianen Alter von 66 Jahren. In einer

Studie von Wu aus dem Jahr 2020 war das mediane Alter jedoch näher zu dem dieser Studie mit 68 Jahren [Wu et al., 2020]. Jedoch entspricht das mediane Alter der Patienten dieser Studie nahezu dem deutschlandweiten Median, welcher in der Erhebung des RKI mit 70 Jahren angegeben wird [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt., 2016].

Es ist jedoch nicht eindeutig nachweisbar, dass Alter und Geschlecht wegweisende Prognoseparameter darstellen. Wie in Abb. 12 dargestellt, haben sowohl über 70-Jährige als auch unter 70-Jährige ein ähnliches Gesamtüberleben zum Ende der Nachbeobachtungszeit, ohne dass eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden kann.

Dagegen kann man anhand der aktuellen Literatur und der Auswertung dieser Studie feststellen, dass der Allgemeinzustand eines Patienten, in dieser Studie in deskriptiver Form mittels ECOG-Status angegeben, einen statistisch relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (siehe Abb. 13). Sowohl in der Patientengruppe mit leitliniengerechter Therapie als auch mit atypischem Therapiekonzept waren Patienten mit vergleichbarem ECOG-Status vertreten. Lediglich Patienten mit ECOG-Status 2 waren in der Gruppe mit atypischer Therapie mit 35,1 % gegenüber 8,8 % mit leitliniengerechter Therapie überrepräsentiert (siehe Tab. 27). In der Gesamtpatientenpopulation hatten 82 Patienten einen ECOG-Status 0, 273 einen ECOG-Status 1 und 41 Patienten einen ECOG-Status 2. Es gab 11 Patienten mit einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand in Form von ECOG-Status 3 (7 Patienten) und ECOG-Status 4 (vier Patienten). Vergleicht man diese Daten mit denen der aktuellen Literatur, zeigt sich ein gehobenerer Allgemeinzustand der Patienten dieser Studie. In einer Studie von Vinod aus dem Jahr 2010 wurde der Anteil an Patienten mit einem ECOG-Status 0 und 1 mit 64 % angegeben [Vinod et al., 2010]. In dieser Studie waren es 87 % der Patienten (20,1 % ECOG 0 und 67 % ECOG 1). Damit konnte in dieser Studie ein besserer Allgemeinzustand des Patientenkollektives eruiert werden. Dies steigert wiederum die Therapiefähigkeit und die Therapiemöglichkeiten der Patienten.

Ebenso prognostisch relevant für das Gesamtüberleben der Patienten ist das Tumorstadium bei initialer Diagnosestellung. In den Patientengruppen zwischen leitliniengerechter und atypischer Therapie zeigte sich eine deutlich unterschiedliche Situation (siehe Tab. 21 und 22). Die frühen Tumorstadien UICC IA und UICC IB waren in der Patientengruppe mit leitliniengerechter Therapie überrepräsentiert. Jedoch auch das fernmetastasierte Stadium UICC IVB war häufiger in der leitlinienkonkordanten Gruppe vertreten. Die UICC Stadien IIA bis IVA waren in der Gruppe mit atypischen Therapiekonzepten überproportional dargestellt. Dies zeigt, dass v.a. in den frühen Tumorstadien auf eine leitliniengerechte Therapie geachtet wird. In dieser Patientengruppe ist am wahrscheinlichsten eine Kuration möglich und damit das Gesamtüberleben erhöht. Im UICC-Stadium IVB wiederum sind aufgrund des Tumorstadiums, mit eingeschränkten sinnvollen Therapiemöglichkeiten und der häufig reduzierten Allgemeinzustand der Patienten, seltener Abweichungen von der evidenzbasierten Therapie möglich. Im Vergleich mit der aktuellen Literatur

zeigt diese Studie ein vergleichbares Kollektiv. In der Studie von Stokes wurden nur die UICC Stadien IA bis IIIA betrachtet [Stokes et al., 2019]. Betrachtet man nur diese UICC-Stadien, sind die fortgeschrittenen Tumorstadien in der jetzigen Studie häufiger vorhanden. In der Studie von Stokes ist das UICC-Stadium IIIA mit 11,2 % am Gesamtkollektiv angegeben [Stokes et al., 2019], entgegen 26,5 % am Gesamtkollektiv der UICC-Stadien IA bis IIIA von der aktuellen Studie dieser Arbeit. Das UICC-Stadium IA ist dagegen in der Vergleichsstudie mit 41,9 % zu 31,8 % in dieser Studie überrepräsentiert [Stokes et al., 2019]. Auch im Vergleich zu den deutschlandweiten Daten vom RKI sind in dieser Studie die v.a. die niedrigen UICC Stadien häufiger vertreten. Stadium I und II sind mit 14 – 17 % bzw. 8 – 10 % in den Daten vom RKI gegenüber 29,2 % und 18,4 % in dieser Studie mehr vertreten [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt., 2016]. Das UICC Stadium III ist mit 22 – 24 % gegenüber 24,8 % in der jetzigen Studie exakt ausgeglichen. Dagegen ist das UICC Stadium IV mit 52 bis 53 % in den deutschlandweiten Daten im Vergleich zu 27,5 % in dieser Studie deutlich unterrepräsentiert [RKI Bericht Krebsgeschehen in Dt. 2016].

Wenn man die Auswertungen zusammenfasst, sind bei den Therapiegruppen mit leitliniengerechter und atypischer Therapie in Bezug auf ECOG und Tumorstadium Unterschiede zu erkennen. In der Patientengruppe mit atypischer Therapie sind v.a. Patienten mit eingeschränkteren Allgemeinzustand und damit höheren ECOG vertreten. Ebenso sind in dieser Therapiegruppe eher Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadium (UICC IIA bis IVA) vertreten. Lediglich das UICC Stadium IVB war in der leitlinienkonkordanten Therapiegruppe vermehrt vertreten.

Betrachtet man abschließend noch die histologische Differenzierung der Patienten dieser Studie ist das Adenokarzinom mit einer relativen Häufigkeit von 59,5 % das am zahlreichsten vertretene Malignom. Das Plattenepithelkarzinom ist am zweithäufigsten mit 35,1 % vertreten. Die weiteren Histologien sind kumulativ mit 5,4 % vertreten. Damit ist die Gruppe der Adenokarzinome in dieser Studie sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Patienten häufiger vertreten (siehe Tab. 12). Die Plattenepithelkarzinome sind nahezu passend zu den Daten der Literatur [Hammerschmidt et al., 2009; Herold Innere Medizin, 2017].

5.3 Diskussion der Beurteilungsaspekte

In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte eine leitliniengerechte Therapie bei 86 % der Patienten nachgewiesen werden. Das entspricht einer sehr hohen Leitlinienkonkordanz. Jedoch auch in der Untersuchung des amerikanischen Patientenkollektives durch Stokes zeigte sich in den untersuchten UICC Stadien IA bis IIIA eine Übereinstimmung mit der Leitlinie von 80,3 % [Stokes et al., 2019]. Vor allem in den lokal begrenzten Tumorstadien war eine noch höherer Durchdringungsgrad der geltenden Leitlinie mit 97,4 % bei UICC IA und 97,9 % bei UICC IB nachweisbar [Stokes et al., 2019]. Diese Zahlen lassen sich in diese Studie mit 98,8 % im UICC Stadium IA und 94,1 % bei IB reproduzieren. Jedoch kann

man in den Stadien IIA, IIB und IIIA in dieser Untersuchung mit 75 %, 77,1 % und 77,2 % im Vergleich zu 49,2 %, 47,5 % und 32,2 % in der Studie von Stokes eine wesentlich höhere Leitlinienkonkordanz nachweisen [Stokes et al., 2019].

Eine weitere Vergleichsmöglichkeit ist die Studie von Farrow aus dem Jahr 2020, welcher leitliniengerechte Therapie bei lymphonodal metastasierten Patienten untersucht. Hier wurde ein Durchdringungsgrad der evidenzbasierten Therapie von 67,7 % bis 78,3 % erreicht [Farrow et al., 2020]. Die Daten aus dieser Erhebung ergeben eine leitliniengerechte Therapie dieses Lymphknotenstatus von 77,4 % bei N1 und 82,2 % bei N2. Damit sind die Ergebnisse nahezu identisch und zeigen eine gute Umsetzung der Leitlinie [Farrow et al., 2020].

Zuletzt sollen diese Ergebnisse mit denen aus der Studie von Blom aus dem Jahr 2020 verglichen werden. Erik Blom untersuchte 441.812 Patienten mit einem NSCLC, von denen in den Jahren 2010 bis 2014 62,1 % eine leitlinienkonkordante Therapie erhielten [Blom et al., 2020]. Damit erhielten relativ gesehen weniger Patienten eine evidenzbasierte Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Jedoch wurde ein wesentlich größeres Patientenkollektiv untersucht, sodass eine höhere Aussagekraft aus diesen Daten im Vergleich zu den Daten dieser Studie gewonnen werden kann [Blom et al., 2020].

In der Studie von Farrow wird ein besseres 5-JÜR von 51,6 % gegenüber 36 % zwischen leitliniengerecht und atypisch behandelten Patienten angegeben [Farrow et al., 2020]. In der hiesigen Studie wurden die Patienten im Mittel lediglich 49 Monate (4,1 Jahre) nachbetrachtet. Nur 6 % der Patienten wurden länger als 60 Monate und damit 5 Jahre nachbetrachtet. Daher können die Daten der aktuellen Studie nur bedingt mit denen der Studie von Farrow verglichen werden. Jedoch sieht man auch in dieser Studie ein besseres Gesamtüberleben zum Ende der Studie von 53,9 % zu 20,6 % im Vergleich zwischen einer leitlinienkonkordanten und einer atypischen Therapie. Die aktuellen Daten sind daher sehr ähnlich zu denen von Farrow. Auch die durchschnittliche Überlebenszeit der leitliniengerecht behandelten Patienten war mit 13,6 Monaten zu 4,4 Monaten bei atypisch behandelten Patienten deutlich verlängert. Die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patienten betrug 13,05 Monate.

Zudem wurde in dieser Studie ebenfalls die Umsetzung der PET-Untersuchung zum Staging in den UICC Stadien IB bis IIIB und deren Auswirkung auf das Gesamtüberleben untersucht. Auch hier konnte ein besseres Gesamtüberleben bei durchgeführten PET eruiert werden. Es betrug 59,6 % zu 28,2 % zwischen der Patientengruppe mit PET und der Patientengruppe ohne PET-Untersuchung.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass eine leitlinienkonkordante Therapie eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens und der medianen Überlebenszeit erbringt. Diese Erkenntnisse stimmen mit den aktuell veröffentlichten Studien überein und lassen sich im Vergleich zu deren Ergebnissen reproduzieren.

6. Zusammenfassung

Die Studie am Krankenhaus Martha Maria Dörlau gGmbH hatte sich zum Ziel gesetzt, die leitliniengerechte Diagnostik und Therapie, der in den Jahren 2015 und 2016 im Lungenkrebszentrum histologisch gesicherten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome, zu untersuchen. 407 Patienten erhielten in diesem Zeitraum diese maligne Diagnose. Nach Zusammenschau aller Auswertungskriterien lässt sich erfreulicherweise feststellen, dass ein Großteil der Patienten nach damals gültiger S3-Leitlinie behandelt wurde. 81,6 % der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine leitliniengerechte Therapie. Dies entspricht einem sehr hohen Durchdringungsgrad der Therapieempfehlungen verglichen mit anderen häufigen Malignomen. In einer Studie von Traci LeMasters aus dem Jahr 2018 wurde in einer Auswertung der Behandlungsdaten von ca. 142.000 Patientinnen mit der Diagnose Mammakarzinom die Leitlinien-Konkordanz untersucht. Hier zeigte sich, dass lediglich 39,7 % eine leitliniengerechte Therapie erhielten. Bei Patientinnen über 75 Jahren war die Umsetzung der leitliniengerechten Therapie noch geringer [LeMasters et al., 2018]. Somit zeigt sich eine deutlich bessere Umsetzung der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des NSCLC im Lungenkrebszentrum Dörlau. Anhand der Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer konnte zudem eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber atypischen Therapiekonzepten nachgewiesen werden. Dies kann wiederum als Motivation verstanden werden, Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose eines NSCLC auch der leitliniengerechten Therapie zuzuführen. Eine Verlängerung des durchschnittlichen Überlebens von 135 Tagen auf 415 Tage bedeutet für den jeweiligen Patienten Stadien übergreifend eine potentielle Lebenszeitverlängerung von fast einem Jahr. Ebenfalls eindrücklich war die Analyse der Diagnostikumsatzung zur Ausbreitungsuntersuchung mittels PET-CT. Von den ausgewerteten Patientendaten konnte in den relevanten Stadien UICC-IB bis -IIIB bei 96,7 % der Patienten eine solche Untersuchung dokumentiert werden. Dies ist ein außergewöhnlich hoher Wert, welcher vor allem auf die intensive Zusammenarbeit mit der radiologischen Gemeinschaftspraxis Niemeyerstraße in Halle zurückzuführen ist. Auch konnte hier ein für die Therapie relevanter Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Patienten mit einer PET-Untersuchung hatten ein um über 400 Tage verlängertes durchschnittliches Überleben von 127 Tagen ohne PET-CT gegenüber 548 Tage mit PET-CT. Mit Hilfe der genaueren Ausbreitungsdiagnostik konnte eine Unter- oder ineffiziente Übertherapie verhindert werden, welche das Gesamtüberleben negativ beeinflusst. Zusammenfassend lässt sich zudem feststellen, dass das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv in der Verteilung der UICC-Stadien, Gesamtüberleben und durchschnittlichen Überleben den in der internationalen Literatur veröffentlichten Daten ähnlich ist. Eine leichte Tendenz zu niedrigeren UICC-Stadien ließ sich nachweisen. Die damit verbundenen umfangreicheren Therapiemöglichkeiten und kurativen Therapieansätze erklären die prognostisch leicht besseren Überlebensraten.

7. Literaturverzeichnis

WHO Classification of tumours of the lung, Pleura, Thymus and Heart (2015): International agency for research on cancer.

World Health Organization (1979): WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland) World Health Organization Offset Publication No. 48

Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995). In: *BMJ (Clinical research ed.)* 311 (7010), S. 899–909.

Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology (1997). In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15 (8), S. 2996–3018.

Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group (1998). In: *Lancet (London, England)* 352 (9124), S. 257–263.

British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy (2001). In: *Thorax* 56 Suppl 1, i1-21.

BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery (2001). In: *Thorax* 56 (2), S. 89–108.

A genomics-based classification of human lung tumors (2013). In: *Science translational medicine* 5 (209), 209ra153.

Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data (2014). In: *The Lancet* 383 (9928), S. 1561–1571.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff am: 17.03.2021). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL, (2018).

Lung cancer: perspectives and prospects (1970). In: *Annals of internal medicine* 73 (6), S. 1003–1024.

A genomics-based classification of human lung tumors (2013). In: *Science translational medicine* 5 (209), 209ra153.

Abdel-Raheem, Majdi M.; Potti, Anil; Becker, William K.; Saberi, Akiko; Scilley, Bradley S.; Mehdi, Syed A. (2002): Late adrenal metastasis in operable non-small-cell lung carcinoma. In: *American journal of clinical oncology* 25 (1), S. 81–83. DOI: 10.1097/00000421-200202000-00017.

Aberle, Denise R.; Adams, Amanda M.; Berg, Christine D.; Black, William C.; Clapp, Jonathan D.; Fagerstrom, Richard M. et al. (2011): Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. In: *The New England journal of medicine* 365 (5), S. 395–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.

Albain, K. S.; Rusch, V. W.; Crowley, J. J.; Rice, T. W.; Turrisi, A. T.; Weick, J. K. et al. (1995): Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 13 (8), S. 1880–1892. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.8.1880.

Arriagada, R.; Auperin, A.; Burdett, S.; Higgins, J. P.; Johnson, D. H.; Le Chevalier, T. et al. (2010): Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. In: *The Lancet* 375 (9722), S. 1267–1277. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60059-1.

Bach, Matthias (Hg.) (1997): Geriatrisches Basisassessment. Handlungsanleitungen für die Praxis. 2., aktualisierte Aufl. München: MMV, Medizin-Verl. (Schriftenreihe Geriatrie-Praxis).

- Becker**, Nikolaus; Motsch, Erna; Trotter, Anke; Heussel, Claus P.; Dienemann, Hendrik; Schnabel, Philipp A. et al. (2020): Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. In: *International journal of cancer* 146 (6), S. 1503–1513. DOI: 10.1002/ijc.32486.
- Berger**, Doris (2017): NSCLC: Nachsorge bei kompletter Resektion. In: *Info Onkol.* 20 (7), S. 59. DOI: 10.1007/s15004-017-5883-5.
- Blom**, Erik F.; Haaf, Kevin ten; Arenberg, Douglas A.; Koning, Harry J. de (2020): Disparities in Receiving Guideline-Concordant Treatment for Lung Cancer in the United States. In: *Annals of the American Thoracic Society* 17 (2), S. 186–194. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201901-094OC.
- Bolliger**, C. T.; Perruchoud, A. P. (1998): Functional evaluation of the lung resection candidate. In: *The European respiratory journal* 11 (1), S. 198–212. DOI: 10.1183/09031936.98.11010198.
- Borghaei**, Hossein; Paz-Ares, Luis; Horn, Leora; Spigel, David R.; Steins, Martin; Ready, Neal E. et al. (2015): Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *The New England journal of medicine* 373 (17), S. 1627–1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- Brahmer**, Julie; Reckamp, Karen L.; Baas, Paul; Crinò, Lucio; Eberhardt, Wilfried E. E.; Poddubskaya, Elena et al. (2015): Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *The New England journal of medicine* 373 (2), S. 123–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- Bray**, Freddie; Ferlay, Jacques; Soerjomataram, Isabelle; Siegel, Rebecca L.; Torre, Lindsey A.; Jemal, Ahmedin (2018): Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 68 (6), S. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Calvert**, A. H.; Newell, D. R.; Gumbrell, L. A.; O'Reilly, S.; Burnell, M.; Boxall, F. E. et al. (1989): Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 7 (11), S. 1748–1756. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1748.
- Congedo**, Maria Teresa; Cesario, Alfredo; Lococo, Filippo; Waure, Chiara de; Apolone, Giovanni; Meacci, Elisa et al. (2012): Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results from a single center experience. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 144 (2), S. 444–452. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.051.
- Curran**, W., et al. (2003), Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410 (2003 ASCO Annual Meeting). Proc Am Soc Clin Oncol
- D'Amico**, Thomas A.; Wong, Terence Z.; Harpole, David H.; Brown, Stephen D.; Coleman, R. Edward (2002): Impact of computed tomography-positron emission tomography fusion in staging patients with thoracic malignancies. In: *The Annals of thoracic surgery* 74 (1), S. 160–163. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)03693-7.
- Dela Cruz**, Charles S.; Tanoue, Lynn T.; Matthay, Richard A. (2011): Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. In: *Clinics in chest medicine* 32 (4), S. 605–644. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.09.001.
- Denson**, K. W. (1999): Re: Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. In: *Journal of the National Cancer Institute* 91 (9), S. 803–804. DOI: 10.1093/jnci/91.9.803.
- Depierre**, Alain; Milleron, Bernard; Moro-Sibilot, Denis; Chevret, Sylvie; Quoix, Elisabeth; Lebeau, Bernard et al. (2002): Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (1), S. 247–253. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.247.
- Detterbeck**, Frank C. (2010): Management of carcinoid tumors. In: *The Annals of thoracic surgery* 89 (3), S. 998–1005. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.097.

- Detterbeck**, Frank C.; Boffa, Daniel J.; Tanoue, Lynn T. (2009): The new lung cancer staging system. In: *Chest* 136 (1), S. 260–271. DOI: 10.1378/chest.08-0978.
- Dische**, Stanley; Saunders, Michele; Barrett, Ann; Harvey, Angela; Gibson, Delia; Parmar, Mahesh (1997): A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 44 (2), S. 123–136. DOI: 10.1016/s0167-8140(97)00094-7.
- Egermann**, U.; Jaeggi, K.; Habicht, J. M.; Perruchoud, A. P.; Dalquen, P.; Solèr, M. (2002): Regular follow-up after curative resection of nonsmall cell lung cancer: a real benefit for patients? In: *The European respiratory journal* 19 (3), S. 464–468. DOI: 10.1183/09031936.02.00231802.
- Eschmann**, S. M.; Friedel, G.; Paulsen, F.; Budach, W.; Harer-Mouline, C.; Dohmen, B. M.; Bares, R. (2002): FDG PET for staging of advanced non-small cell lung cancer prior to neoadjuvant radio-chemotherapy. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 29 (6), S. 804–808. DOI: 10.1007/s00259-002-0801-x.
- Farrow**, Norma E.; An, Selena J.; Speicher, Paul J.; Harpole, David H.; D'Amico, Thomas A.; Klapper, Jacob A. et al. (2020): Disparities in guideline-concordant treatment for node-positive, non-small cell lung cancer following surgery. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 160 (1), 261-271.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.102.
- Ferguson**, Mark K.; Lehman, Amy G. (2003): Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. In: *The Annals of thoracic surgery* 76 (6), S. 1782–1788. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)01243-8.
- Fischer**, Barbara M. B.; Mortensen, Jann; Højgaard, Liselotte (2001): Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. In: *The Lancet Oncology* 2 (11), S. 659–666. DOI: 10.1016/S1470-2045(01)00555-1.
- Fontana**, R. S.; Sanderson, D. R.; Taylor, W. F.; Woolner, L. B.; Miller, W. E.; Muhm, J. R.; Uhlenhopp, M. A. (1984): Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. In: *The American review of respiratory disease* 130 (4), S. 561–565. DOI: 10.1164/arrd.1984.130.4.561.
- Fournel**, Pierre; Robinet, Gilles; Thomas, Pascal; Souquet, Pierre-Jean; Léna, Hervé; Vergnenégre, Alain et al. (2005): Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (25), S. 5910–5917. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.070.
- Gandara**, David R.; Chansky, Kari; Albain, Kathy S.; Leigh, Bryan R.; Gaspar, Laurie E.; Lara, Primo N. et al. (2003): Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (10), S. 2004–2010. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.197.
- Gandhi**, Leena; Rodríguez-Abreu, Delvys; Gadgeel, Shirish; Esteban, Emilio; Felip, Enriqueta; Angelis, Flávia de et al. (2018): Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *The New England journal of medicine* 378 (22), S. 2078–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- Garon**, Edward B.; Ciuleanu, Tudor-Eliade; Arrieta, Oscar; Prabhaskar, Kumar; Syrigos, Konstantinos N.; Goksel, Tuncay et al. (2014): Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. In: *The Lancet* 384 (9944), S. 665–673. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X.
- Gaspar**, Laurie E.; Chansky, Kari; Albain, Kathy S.; Vallieres, Eric; Rusch, Valerie; Crowley, John J. et al. (2005): Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. In: *Journal of clinical oncology*

: *official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (13), S. 2955–2961. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.026.

Gilligan, David; Nicolson, Marianne; Smith, Ian; Groen, Harry; Dalesio, Otilia; Goldstraw, Peter et al. (2007): Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. In: *The Lancet* 369 (9577), S. 1929–1937. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60714-4.

Goeckenjan, G.; Sitter, H.; Thomas, M.; Branscheid, D.; Flentje, M.; Griesinger, F. et al. (2010): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 64 Suppl 2, e1-164. DOI: 10.1055/s-0029-1243837.

Gore, E., et al. (2009): A phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: initial analysis of radiation Oncology Group 0214. *J Clin Oncol.* 27: p. 15 (abs. 7506)

Granone, Pierluigi; Margaritora, Stefano; D'Andrilli, Antonio; Cesario, Alfredo; Kawamukai, Kenji; Meacci, Elisa (2001): Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 20 (2), S. 361–366. DOI: 10.1016/S1010-7940(01)00744-8.

Gridelli, C.; Ardizzone, A.; Le Chevalier, T.; Manegold, C.; Perrone, F.; Thatcher, N. et al. (2004): Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 15 (3), S. 419–426. DOI: 10.1093/annonc/mdh087.

Grippi, Michael A. (1990): Clinical aspects of lung cancer. In: *Seminars in Roentgenology* 25 (1), S. 12–24. DOI: 10.1016/0037-198X(90)90032-Y.

Güngör, T.; Engel-Bicik, I.; Eich, G.; Willi, U. V.; Nadal, D.; Hossle, J. P. et al. (2001): Diagnostic and therapeutic impact of whole body positron emission tomography using fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in children with chronic granulomatous disease. In: *Archives of disease in childhood* 85 (4), S. 341–345. DOI: 10.1136/adc.85.4.341.

Hammerschmidt, Stefan; Wirtz, Hubert (2009): Lung cancer: current diagnosis and treatment. In: *Deutsches Arzteblatt international* 106 (49), 809-18; quiz 819-20. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0809.

Hayman, J. A.; Martel, M. K.; Haken, R. K. ten; Normolle, D. P.; Todd, R. F.; Littles, J. F. et al. (2001): Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (1), S. 127–136. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.127.

Heitz, U.; Böcker, Werner (Hg.) (op. 2008): Pathologie. Mit rund 1600 meist farbigen Abbildungen und über 200 Tabellen. 4., vollständig überarbeitete Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer. Online verfügbar unter http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=3048368&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.

Herbst, Roy S.; Baas, Paul; Kim, Dong-Wan; Felip, Enriqueta; Pérez-Gracia, José L.; Han, Ji-Youn et al. (2016): Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. In: *Lancet (London, England)* 387 (10027), S. 1540–1550. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

Herold, Gerd (2016): Innere Medizin 2017. Köln: Herold, Gerd

Herth, F. J.F. (2011): Bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. In: *Breathe* 7 (4), S. 324–337. DOI: 10.1183/20734735.021510.

HOFMANN, H.; Taege, C.; LAUTENSCHLAGER, C.; Neef, H.; SILBER, R. (2002): Microscopic (R1) and macroscopic (R2) residual disease in patients with resected non-small cell lung cancer. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 21 (4), S. 606–610. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00030-1.

- Iberl, G.**; Schellenberg, M.; Tempel, M. (2017): Leitsymptome bei pneumologischen Erkrankungen. In: Gabriele Iberl und Mavi Schellenberg (Hg.): *Pflegewissen Pneumologie*. [1. Auflage]. Berlin, Germany: Springer (Fachwissen Pflege), S. 153–163.
- Imaizumi, Munehisa** (2005): Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 49 (1), S. 85–94. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.11.025.
- Janssen-Heijnen, M. L. G.**; Smulders, S.; Lemmens, V. E. P. P.; Smeenk, F. W. J. M.; van Geffen, H. J. A. A.; Coebergh, J. W. W. (2004): Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. In: *Thorax* 59 (7), S. 602–607. DOI: 10.1136/thx.2003.018044.
- Kaatsch, Peter**; Spix, Claudia; Katalinic, Alexander; Hentschel, Stefan; Luttmann, Sabine; Stegmaier, Christa et al. (2015): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/2012. 10., Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung für Dt.).
- Kalemkerian, Gregory P.** (2010): Adjuvant therapy for non-small-cell lung cancer. In: *The Lancet* 375 (9722), S. 1230–1231. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60454-0.
- Kalemkerian, Gregory P.**; Narula, Navneet; Kennedy, Erin B.; Biermann, William A.; Donington, Jessica; Leighl, Natasha B. et al. (2018): Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (9), S. 911–919. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7293.
- Kaltsas, Gregory**; Androulakis, Ioannis I.; Herder, Wouter W. de; Grossman, Ashley B. (2010): Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. In: *Endocrine-related cancer* 17 (3), R173-93. DOI: 10.1677/ERC-10-0024.
- Kato, Harubumi**; Ichinose, Yukito; Ohta, Morio; Hata, Enjo; Tsubota, Noriaki; Tada, Hirohito et al. (2004): A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. In: *The New England journal of medicine* 350 (17), S. 1713–1721. DOI: 10.1056/NEJMoa032792.
- Keller, S. M.**; Adak, S.; Wagner, H.; Herskovic, A.; Komaki, R.; Brooks, B. J. et al. (2000): A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. In: *The New England journal of medicine* 343 (17), S. 1217–1222. DOI: 10.1056/NEJM200010263431703.
- Kelsey, Chris R.**; Light, Kim L.; Marks, Lawrence B. (2006): Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 65 (4), S. 1097–1105. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.007.
- Koning, Harry J. de**; van der Aalst, Carlijn M.; Jong, Pim A. de; Scholten, Ernst T.; Nackaerts, Kristiaan; Heuvelmans, Marjolein A. et al. (2020): Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. In: *The New England journal of medicine* 382 (6), S. 503–513. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.
- Koyi, Hirsh**; Hillerdal, Gunnar; Brandén, Eva (2002): Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 35 (1), S. 53–57. DOI: 10.1016/S0169-5002(01)00293-8.
- Kraywinkel, Klaus**; Schönfeld, Ina (2018): Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. In: *Onkologie* 24 (12), S. 946–951. DOI: 10.1007/s00761-018-0480-2.
- Kubík, A.**; Polák, J. (1986): Lung cancer detection results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. In: *Cancer* 57 (12), S. 2427–2437. DOI: 10.1002/1097-0142(19860615)57:12<2427::aid-cnrcr2820571230>3.0.co;2-m.

- Kurata**, H.; Yoshiya, N.; Ikarashi, H.; Kaneko, T.; Kodama, S.; Tanaka, K. et al. (1994): Pharmacokinetics of carboplatin in a patient under hemodialysis. In: *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy* 21 (4), S. 547–550.
- Lamont**, Jeffrey P.; Kakuda, James T.; Smith, David; Wagman, Lawrence D.; Grannis, Frederic W. (2002): Systematic postoperative radiologic follow-up in patients with non-small cell lung cancer for detecting second primary lung cancer in stage IA. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 137 (8), 935-8; discussion 938-40. DOI: 10.1001/archsurg.137.8.935.
- Langer**, Corey; Li, Sigui; Schiller, Joan; Tester, William; Rapoport, Bernardo L.; Johnson, David H. (2007): Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (4), S. 418–423. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.9452.
- Laroche**, C.; Fairbairn, I.; Moss, H.; Pepke-Zaba, J.; Sharples, L.; Flower, C.; Coulden, R. (2000): Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer. In: *Thorax* 55 (5), S. 359–363. DOI: 10.1136/thorax.55.5.359.
- Lee**, Sinae; Park, Taegyung; Park, Soyeon; Park, Kisoo; Rhee, Seunghong; Cho, Jaehyuk et al. (2014): The Clinical Role of Dual-Time-Point (18)F-FDG PET/CT in Differential Diagnosis of the Thyroid Incidentaloma. In: *Nuclear medicine and molecular imaging* 48 (2). DOI: 10.1007/s13139-013-0247-z.
- LeMasters**, Traci; Madhavan, S. Suresh; Sambamoorthi, Usha; Hazard-Jenkins, Hannah W.; Kelly, Kimberly M.; Long, Dustin (2018): Receipt of Guideline-Concordant Care Among Older Women With Stage I-III Breast Cancer: A Population-Based Study. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 16 (6), S. 703–710. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7004.
- Licker**, Marc J.; Widikker, Igor; Robert, John; Frey, Jean-George; Spiliopoulos, Anastase; Ellenberger, Christoph et al. (2006): Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. In: *The Annals of thoracic surgery* 81 (5), S. 1830–1837. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.048.
- Linden**, Philip A.; Bueno, Raphael; Colson, Yolonda L.; Jaklitsch, Michael T.; Lukanich, Jeanne; Mentzer, Steven; Sugarbaker, David J. (2005): Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted. In: *Chest* 127 (6), S. 1984–1990. DOI: 10.1378/chest.127.6.1984.
- Luque**, Manuel; Díez, Francisco Javier; Disdier, Carlos (2016): Optimal sequence of tests for the mediastinal staging of non-small cell lung cancer. In: *BMC medical informatics and decision making* 16, S. 9. DOI: 10.1186/s12911-016-0246-y.
- Manser**, R. L.; Irving, L. B.; Byrnes, G.; Abramson, M. J.; Stone, C. A.; Campbell, D. A. (2003): Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. In: *Thorax* 58 (9), S. 784–789. DOI: 10.1136/thorax.58.9.784.
- McGarry**, Ronald C.; Song, Guobin; Des Rosiers, Paul; Timmerman, Robert (2002): Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. In: *Chest* 121 (4), S. 1155–1158. DOI: 10.1378/chest.121.4.1155.
- Meriggi**, Fausto; Zaniboni, Alberto (2006): Non-small-cell lung cancer in the elderly. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 57 (2), S. 183–190. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.06.004.
- Mok**, Tony S.; Wu, Yi-Long; Ahn, Myung-Ju; Garassino, Marina C.; Kim, Hye R.; Ramalingam, Suresh S. et al. (2017): Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. In: *The New England journal of medicine* 376 (7), S. 629–640. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674.
- Molina**, Julian R.; Yang, Ping; Cassivi, Stephen D.; Schild, Steven E.; Adjei, Alex A. (2008): Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. In: *Mayo Clinic proceedings* 83 (5), S. 584–594. DOI: 10.4065/83.5.584.
- Mörth**, Charlott; Valachis, Antonis (2014): Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a

literature-based meta-analysis of randomized studies. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 84 (3), S. 209–214. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.03.015.

Mountain, C. F. (1986): A new international staging system for lung cancer. In: *Chest* 89 (4 Suppl), 225S-233S. DOI: 10.1378/chest.89.4_supplement.225s.

Mountain, C. F. (1997): Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. In: *Chest* 111 (6), S. 1710–1717. DOI: 10.1378/chest.111.6.1710.

Muchnik, Eugene; Loh, Kah Poh; Strawderman, Myla; Magnuson, Allison; Mohile, Supriya G.; Estrah, Vered; Maggiore, Ronald J. (2019): Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non-Small Cell Lung Cancer. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 67 (5), S. 905–912. DOI: 10.1111/jgs.15750.

Nakagawa, M.; Tanaka, H.; Tsukuma, H.; Kishi, Y. (2001): Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. In: *Chest* 120 (3), S. 705–710. DOI: 10.1378/chest.120.3.705.

Nicolson, M.; Gilligan, D.; Smith, I.; Groen, H.; Manegold, C.; van Meerbeeck, J. et al. (2007): Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomised trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (18_suppl), S. 7518. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.7518.

Nomori, Hiroaki; Watanabe, Kenichi; Ohtsuka, Takashi; Naruke, Tsuguo; Suemasu, Keiichi; Uno, Kimiichi (2004): Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 45 (1), S. 19–27. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.01.009.

Okada, Morihito; Nishio, Wataru; Sakamoto, Toshihiko; Uchino, Kazuya; Yuki, Tsuyoshi; Nakagawa, Akio; Tsubota, Noriaki (2004): Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection. In: *The Annals of thoracic surgery* 77 (6), 1926-30; discussion 1931. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.01.002.

Onishi, Hiroshi; Kuriyama, Kengo; Komiyama, Takafumi; Tanaka, Shiho; Sano, Naoki; Marino, Kan et al. (2004): Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 45 (1), S. 45–55. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.01.004.

Ordóñez, Nelson G. (2005): Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: an update. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 129 (11), S. 1407–1414. DOI: 10.1043/1543-2165(2005)129[1407:IDOEMA]2.0.CO;2.

Park, Keunchil; Tan, Eng-Huat; O'Byrne, Ken; Zhang, Li; Boyer, Michael; Mok, Tony et al. (2016): Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. In: *The Lancet. Oncology* 17 (5), S. 577–589. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.

Paz-Ares, L.; Socinski, M. A.; Shahidi, J.; Hozak, R. R.; Soldatenkova, V.; Kurek, R. et al. (2016): Correlation of EGFR-expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus necitumumab versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (8), S. 1573–1579. DOI: 10.1093/annonc/mdw214.

Pelosof, Lorraine C.; Gerber, David E. (2010): Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. In: *Mayo Clinic proceedings* 85 (9), S. 838–854. DOI: 10.4065/mcp.2010.0099.

Perez, C. A.; Stanley, K.; Rubin, P.; Kramer, S.; Brady, L.; Perez-Tamayo, R. et al. (1980): A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the radiation therapy oncology

group. In: *Cancer* 45 (11), S. 2744–2753. DOI: 10.1002/1097-0142(19800601)45:11<2744::aid-cncr2820451108>3.0.co;2-u.

Pergolizzi, Stefano; Santacaterina, Anna; Renzis, Costantino de; Settineri, Nicola; Gaeta, Michele; Frosina, Pasquale et al. (2002): Older people with non small cell lung cancer in clinical stage IIIA and co-morbid conditions. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 37 (2), S. 201–206. DOI: 10.1016/s0169-5002(02)00038-7.

Perrot, M. de; Licker, M.; Reymond, M. A.; Robert, J.; Spiliopoulos, A. (1999): Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. In: *The European respiratory journal* 14 (2), S. 419–422. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14b29.x.

Pesch B., J.K.H., Wichmann H. E., Luftverunreinigung und Lungenkrebs, in *Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie*. 1995. p. 134-153

Peters, Solange; Camidge, D. Ross; Shaw, Alice T.; Gadgeel, Shirish; Ahn, Jin S.; Kim, Dong-Wan et al. (2017): Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *The New England journal of medicine* 377 (9), S. 829–838. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.

Petersen, I.; Petersen, S. (2001): Towards a genetic-based classification of human lung cancer. In: *Analytical cellular pathology : the journal of the European Society for Analytical Cellular Pathology* 22 (3), S. 111–121. DOI: 10.1155/2001/374304.

Petersen, Iver (2011): The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (31-32), S. 525–531. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0525.

Pignon, Jean-Pierre; Tribodet, H el ene; Scagliotti, Giorgio V.; Douillard, Jean-Yves; Shepherd, Frances A.; Stephens, Richard J. et al. (2008): Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (21), S. 3552–3559. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030.

Pirker, Robert; Pereira, Jose R.; Szczesna, Aleksandra; Pawel, Joachim von; Krzakowski, Maciej; Ramlau, Rodryg et al. (2009): Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. In: *The Lancet* 373 (9674), S. 1525–1531. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60569-9.

Pisters, Katherine M. W.; Valli eres, Eric; Crowley, John J.; Franklin, Wilbur A.; Bunn, Paul A.; Ginsberg, Robert J. et al. (2010): Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (11), S. 1843–1849. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.1685.

Planchard, David; Besse, Benjamin; Groen, Harry J. M.; Souquet, Pierre-Jean; Quoix, Elisabeth; Baik, Christina S. et al. (2016): Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. In: *The Lancet Oncology* 17 (7), S. 984–993. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.

Rajeswaran, Anand; Trojan, Andreas; Burnand, Bernard; Giannelli, Massimo (2008): Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 59 (1), S. 1–11. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.07.012.

Ranson, M.; Davidson, N.; Nicolson, M.; Falk, S.; Carmichael, J.; Lopez, P. et al. (2000): Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute* 92 (13), S. 1074–1080. DOI: 10.1093/jnci/92.13.1074.

Reck, Martin; Kaiser, Rolf; Mellemgaard, Anders; Douillard, Jean-Yves; Orlov, Sergey; Krzakowski, Maciej et al. (2014): Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. In: *The Lancet Oncology* 15 (2), S. 143–155. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2.

- Reck, Martin; Rodríguez-Abreu, Delvys; Robinson, Andrew G.; Hui, Rina; Csőszi, Tibor; Fülöp, Andrea et al. (2016):** Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *The New England journal of medicine* 375 (19), S. 1823–1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- Rintelen, Henriette; Böcker, Werner; Denk, Helmut; Heitz, Philipp U.; Moch, Holger; Höfler, Gerald; Kreipe, Hans (2012):** Lehrbuch Pathologie. 150 Tabellen ; [+ im Web, mediscript. 5th ed. London: Elsevier Health Sciences Germany.
- Rittmeyer, Achim; Barlesi, Fabrice; Waterkamp, Daniel; Park, Keunchil; Ciardiello, Fortunato; Pawel, Joachim von et al. (2017):** Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. In: *The Lancet* 389 (10066), S. 255–265. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- Rivera, M. Patricia; Mehta, Atul C. (2007):** Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). In: *Chest* 132, 131S-148S. DOI: 10.1378/chest.07-1357.
- Rösler, JA; Woitowitz, H-J; Lange, H-J; Ulm, K; Woitowitz, RH; Rödelsperger, K (1993):** Forschungsbericht Asbest IV. Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland, Sankt Augustin.
- Robinson, Lary A.; Ruckdeschel, John C.; Wagner, Henry; Stevens, Craig W. (2007):** Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). In: *Chest* 132 (3 Suppl), 243S-265S. DOI: 10.1378/chest.07-1379.
- Rowell, N. P.; O'rourke, N. P. (2004):** Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD002140. DOI: 10.1002/14651858.CD002140.pub2.
- Rowell, Nick P.; Williams, Chris (2001):** Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD002935. DOI: 10.1002/14651858.CD002935.
- Rusch, Valerie W.; Giroux, Dorothy J.; Kraut, Michael J.; Crowley, John; Hazuka, Mark; Winton, Timothy et al. (2007):** Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (3), S. 313–318. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2826.
- Ruyscher, Dirk de; Wanders, Rinus; van Baardwijk, Angela; Dingemans, Anne-Marie C.; Reymen, Bart; Houben, Ruud et al. (2012):** Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 7 (10), S. 1547–1555. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318262caf6.
- Samet, J. M. (1993):** The epidemiology of lung cancer. In: *Chest* 103 (1 Suppl), 20S-29S. DOI: 10.1378/chest.103.1_supplement.20s.
- Sandler, Alan; Gray, Robert; Perry, Michael C.; Brahmer, Julie; Schiller, Joan H.; Dowlati, Afshin et al. (2006):** Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. In: *The New England journal of medicine* 355 (24), S. 2542–2550. DOI: 10.1056/NEJMoa061884.
- Sause, W.; Kolesar, P.; Taylor S, I. V.; Johnson, D.; Livingston, R.; Komaki, R. et al. (2000):** Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. In: *Chest* 117 (2), S. 358–364. DOI: 10.1378/chest.117.2.358.
- Sawyer, Timothy E.; Bonner, James A.; Gould, Perry M.; Foote, Robert L.; Deschamps, Claude; Trastek, Victor F. et al. (1997):** Effectiveness of Postoperative Irradiation in Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer According to Regression Tree Analyses of Recurrence Risks. In: *The Annals of thoracic surgery* 64 (5), S. 1402–1407. DOI: 10.1016/S0003-4975(97)00908-9.
- Scagliotti, Giorgio V.; Pastorino, Ugo; Vansteenkiste, Johan F.; Spaggiari, Lorenzo; Facciolo, Francesco; Orłowski, Tadeusz M. et al. (2012):** Randomized phase III study of surgery alone or surgery

plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (2), S. 172–178. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7089.

Schneider, J.; Peltri, G.; Bitterlich, N.; Philipp, M.; Velcovsky, H. G.; Morr, H. et al. (2003): Fuzzy logic-based tumor marker profiles improved sensitivity of the detection of progression in small-cell lung cancer patients. In: *Clinical and experimental medicine* 2 (4), S. 185–191. DOI: 10.1007/s102380300005.

Scott, Walter J.; Howington, John; Feigenberg, Steven; Movsas, Benjamin; Pisters, Katherine (2007): Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). In: *Chest* 132 (3 Suppl), 234S–242S. DOI: 10.1378/chest.07-1378.

Sedrakyán, Artyom; van der Meulen, Jan; O'Byrne, Ken; Prendiville, Joseph; Hill, Jennifer; Treasure, Tom (2004): Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 128 (3), S. 414–419. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.04.027.

Senkus-Konefka, E.; Dziadziuszko, R.; Bednaruk-Młyński, E.; Pliszka, A.; Kubrak, J.; Lewandowska, A. et al. (2005): A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). In: *British Journal of Cancer* 92 (6), S. 1038–1045. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602477.

Sequist, Lecia V.; Yang, James Chih-Hsin; Yamamoto, Nobuyuki; O'Byrne, Kenneth; Hirsh, Vera; Mok, Tony et al. (2013): Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (27), S. 3327–3334. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806.

Shepherd, Frances A.; Rodrigues Pereira, José; Ciuleanu, Tudor; Tan, Eng Huat; Hirsh, Vera; Thongprasert, Sumittra et al. (2005): Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. In: *The New England journal of medicine* 353 (2), S. 123–132. DOI: 10.1056/NEJMoa050753.

Shopland, D. R.; Pechacek, T. F.; Cullen, J. W. (1990): Toward a tobacco-free society. In: *Seminars in oncology* 17 (4), S. 402–412.

Silvestri, G. A.; Littenberg, B.; Colice, G. L. (1995): The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 152 (1), S. 225–230. DOI: 10.1164/ajrccm.152.1.7599828.

Sirzén, Florin; Kjellén, Elisabeth; Sörenson, Sverre; Cavallin-Ståhl, Eva (2003): A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 42 (5-6), S. 493–515. DOI: 10.1080/02841860310014453.

Smith, Thomas J.; Temin, Sarah; Alesi, Erin R.; Abernethy, Amy P.; Balboni, Tracy A.; Basch, Ethan M. et al. (2012): American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (8), S. 880–887. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5161.

Sobin, Leslie H.; Gospodarowicz, Mary K.; Wittekind, Christian (2011): TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Somerset: Wiley.

Socinski, M. A.; Okamoto, I.; Hon, J. K.; Hirsh, V.; Dakhil, S. R.; Page, R. D. et al. (2013): Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 24 (9), S. 2390–2396. DOI: 10.1093/annonc/mdt235.

Solomon, Benjamin J.; Mok, Tony; Kim, Dong-Wan; Wu, Yi-Long; Nakagawa, Kazuhiko; Mekhail, Tarek et al. (2014): First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. In: *The New England journal of medicine* 371 (23), S. 2167–2177. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440.

Soria, Jean-Charles; Felip, Enriqueta; Cobo, Manuel; Lu, Shun; Syrigos, Konstantinos; Lee, Ki Hyeon et al. (2015): Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 16 (8), S. 897–907. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6.

- Soria**, Jean-Charles; Tan, Daniel S. W.; Chiari, Rita; Wu, Yi-Long; Paz-Ares, Luis; Wolf, Juergen et al. (2017): First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK -rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. In: *The Lancet* 389 (10072), S. 917–929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- Spiro**, Stephen G.; Gould, Michael K.; Colice, Gene L. (2007): Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). In: *Chest* 132, 149S-160S. DOI: 10.1378/chest.07-1358.
- Stokes**, Sean M.; Massarweh, Nader N.; Stringham, John R.; Varghese, Thomas K. (2019): Clinical-Pathologic Correlation and Guideline Concordance in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. In: *The Annals of thoracic surgery* 108 (3), S. 837–844. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.03.062.
- Strauss**, Gary M.; Herndon, James E.; Maddaus, Michael A.; Johnstone, David W.; Johnson, Elizabeth A.; Harpole, David H. et al. (2008): Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (31), S. 5043–5051. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4855.
- Suzuki**, K.; Yamamoto, M.; Hasegawa, Y.; Ando, M.; Shima, K.; Sako, C. et al. (2004): Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 46 (3), S. 357–360. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.05.011.
- Swensen**, S. J.; Viggiano, R. W.; Midthun, D. E.; Müller, N. L.; Sherrick, A.; Yamashita, K. et al. (2000): Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. In: *Radiology* 214 (1), S. 73–80. DOI: 10.1148/radiology.214.1.r00ja1473.
- Syn**, Nicholas L.; Teng, Michele W. L.; Mok, Tony S. K.; Soo, Ross A. (2017): De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. In: *The Lancet Oncology* 18 (12), e731-e741. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30607-1.
- Takezawa**, Ken; Okamoto, Isamu; Fukuoka, Masahiro; Nakagawa, Kazuhiko (2008): Pharmacokinetic analysis of carboplatin and etoposide in a small cell lung cancer patient undergoing hemodialysis. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 3 (9), S. 1073–1075. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318183af89.
- Toloza**, Eric M.; Harpole, Linda; Detterbeck, Frank; McCrory, Douglas C. (2003): Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. In: *Chest* 123 (1 Suppl), 157S-166S. DOI: 10.1378/chest.123.1_suppl.157s.
- Travis**, William D. (2011): Pathology of lung cancer. In: *Clinics in chest medicine* 32 (4), S. 669–692. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.08.005.
- Tsao**, Anne S.; Liu, Diane; Lee, J. Jack; Spitz, Margaret; Hong, Waun Ki (2006): Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. In: *Cancer* 106 (11), S. 2428–2436. DOI: 10.1002/cncr.21884.
- Uesaka**, Daisuke; Demura, Yoshiki; Ishizaki, Takeshi; Ameshima, Shingo; Miyamori, Isamu; Sasaki, Masato et al. (2008): Evaluation of dual-time-point 18F-FDG PET for staging in patients with lung cancer. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 49 (10), S. 1606–1612. DOI: 10.2967/jnumed.108.051250.
- van Schil**, Paul E. (2001): Surgery for non-small cell lung cancer. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 34, S127-S132. DOI: 10.1016/s0169-5002(01)00354-3.
- Vaporciyan**, Ara A.; Merriman, Kelly W.; Ece, Ferrah; Roth, Jack A.; Smythe, W. Roy; Swisher, Stephen G. et al. (2002): Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. In: *The Annals of thoracic surgery* 73 (2), S. 420–426. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)03443-9.
- Vinod**, Shalini K.; Sidhom, Mark A.; Delaney, Geoff P. (2010): Do multidisciplinary meetings follow guideline-based care? In: *Journal of oncology practice* 6 (6), S. 276–281. DOI: 10.1200/JOP.2010.000019.

- Vokes**, Everett E.; Herndon, James E.; Kelley, Michael J.; Cicchetti, M. Giulia; Ramnath, Nithya; Neill, Harvey et al. (2007): Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (13), S. 1698–1704. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3569.
- Wagner M**, Ficker JH (Hrsg.). *Autofluoreszenz-Bronchoskopie: Grundlagen und klinische Anwendung*. Bremen: Uni-Med, 2007
- Wah**, Win; Stirling, Rob G.; Ahern, Susannah; Earnest, Arul (2020): Association between Receipt of Guideline-Concordant Lung Cancer Treatment and Individual- and Area-Level Factors: A Spatio-Temporal Analysis. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 29 (12), S. 2669–2679. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0709.
- Wahi**, Rakesh; McMurtrey, Marion J.; DeCaro, Louis F.; Mountain, Clifton F.; Ali, Mohamed K.; Smith, Terry L.; Roth, Jack A. (1989): Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. In: *The Annals of thoracic surgery* 48 (1), S. 33–37. DOI: 10.1016/0003-4975(89)90172-0.
- Wahidi**, Momen M.; Govert, Joseph A.; Goudar, Ranjit K.; Gould, Michael K.; McCrory, Douglas C. (2007): Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). In: *Chest* 132 (3 Suppl), 94S–107S. DOI: 10.1378/chest.07-1352.
- Wakelee**, Heather A.; Dahlberg, Suzanne E.; Keller, Steven M.; Tester, William J.; Gandara, David R.; Graziano, Stephen L. et al. (2017): Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 18 (12), S. 1610–1623. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30691-5.
- WEIS**, CHRISTEL (2019): *BASISWISSEN MEDIZINISCHE STATISTIK*. Springer.
- Westeel**, V.; Lebitasy, M. P.; Mercier, M.; Girard, P.; Barlesi, F.; Blanchon, F. et al. (2007): Protocole IFCT-0302 : essai randomisé de deux schémas de surveillance dans les cancers bronchiques non à petites cellules complètement réséqués. In: *Revue des maladies respiratoires* 24 (5), S. 645–652. DOI: 10.1016/s0761-8425(07)91135-3.
- Winton**, Timothy; Livingston, Robert; Johnson, David; Rigas, James; Johnston, Michael; Butts, Charles et al. (2005): Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. In: *The New England journal of medicine* 352 (25), S. 2589–2597. DOI: 10.1056/NEJMoa043623.
- Wittekind**, Ch; Bootz, F.; Meyer, H.-J. (Hg.) (2004): *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer (International Union Against Cancer).
- Wright**, G.; Manser, R. L.; Byrnes, G.; Hart, D.; Campbell, D. A. (2006): Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. In: *Thorax* 61 (7), S. 597–603. DOI: 10.1136/thx.2005.051995.
- Wu**, Susan Y.; Lazar, Ann A.; Gubens, Matthew A.; Blakely, Collin M.; Gottschalk, Alexander R.; Jablons, David M. et al. (2020): Evaluation of a National Comprehensive Cancer Network Guidelines-Based Decision Support Tool in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Nonrandomized Clinical Trial. In: *JAMA network open* 3 (9), e209750. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9750.
- Wyser**, C.; Stulz, P.; Solèr, M.; Tamm, M.; Müller-Brand, J.; Habicht, J. et al. (1999): Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 159 (5 Pt 1), S. 1450–1456. DOI: 10.1164/ajrccm.159.5.9809107.
- Yang**, James Chih-Hsin; Wu, Yi-Long; Schuler, Martin; Sebastian, Martin; Papat, Sanjay; Yamamoto, Nobuyuki et al. (2015): Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. In: *The Lancet Oncology* 16 (2), S. 141–151. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.

8. Thesen

1. Das Bronchialkarzinom ist weiterhin eine klinische bedeutsame maligne Erkrankung, da es weltweit die häufigste Krebserkrankung ist und mit der höchsten Mortalität verbunden ist. In Deutschland ist das Bronchialkarzinom bei den männlichen Patienten das zweithäufigste Malignom nach dem Prostatakarzinom und bei den weiblichen das dritthäufigste Malignom.
2. Man kann das Bronchialkarzinom nach den wichtigsten Differenzierungen in kleinzellige und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome unterscheiden. Das therapeutische Vorgehen bei dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ist nach histologischer Differenzierung und Tumorstadium spezifiziert. Diese evidenzbasierte Diagnostik und Therapie ist in der gültigen S3-Leitlinie niedergeschrieben und orientiert sich an der aktuelle Studienlage.
3. Die Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sollte als ganzheitliches Konzept anhand der Therapiekapazitäten des individuellen Patienten und unter Einhaltung der gültigen Leitlinie konzipiert werden.
4. Zur Festlegung auf ein Therapiekonzept sollte eine ganzheitliche Diagnostik sowie ein interdisziplinäres Fachgremium aller möglichen behandelnden Fachabteilungen hinzugezogen werden.
5. In den frühen Tumorstadien ist die operative Versorgung die Standardtherapie und zeigt die beste Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Bei lokal fortgeschrittenen Malignomen sowie lymphonodal metastasierten Krankheitsstadien ist die operative Versorgung mit anschließender adjuvanter Chemotherapie das Mittel der Wahl. Sobald fernmetastasierte Tumorstadien nachgewiesen sind, ist eine zytostatische Systemtherapie ggf. in Kombination Immuntherapien der Standard. Es kann er Ergänzung mittels lokaler Radiotherapie erfolgen.
6. In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass die leitliniengerechte Therapie einen statistisch signifikanten Unterschied zur atypischen Therapie erbringt und einen positiven Effekt auf der Gesamtüberleben der Patienten hat.
7. Ebenso wichtig ist die leitliniengerechte Ausbreitungsdiagnostik im Rahmen der Therapieplanung. Patienten, welche eine PET-Untersuchung im Vorfeld der Therapie erhielten, zeigten ein prognostisch besseres Gesamtüberleben, als Patienten ohne PET-Untersuchung.
8. Im fernmetastasierten Krankheitsstadium ist ein prognostisch positiver Effekt durch eine Mutationsanalyse bei nicht-plattenepithelialen Bronchialkarzinomen und eine möglicherweise damit verbundene Second-Line-Therapie nachzuweisen. Auch wenn das Gesamtüberleben aufgrund der palliativen Krankheitssituation auf einem niedrigen Niveau verbleibt.
9. Als prognostisch signifikante Faktoren für das Gesamtüberleben konnten in dieser Studie der ECOG-Status sowie die Tumorausbreitungsstadien in Form von T-Stadium, N-Stadium und M-Stadium nachgewiesen werden. Als prognostisch nicht relevant, zeigte sich das Patientenalter bei Diagnosestellung.
10. Die in dieser Studie gesammelten Erkenntnisse sind vergleichbar mit den aktuellen Studien in der Fachliteratur und lassen sich in großen Teilen reproduzieren.

Anlagen

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Lfd.-Nr.	Tabellentitel
Tab. 1	Histologische Klassifikation der Bronchialkarzinome nach WHO 2015 [Rivera et al., 2007]
Tab. 2	Klinische Tumorklassifikation nach TNM 7. Auflage [Mountain et. al, 1997]
Tab. 3	Patientendaten des in dieser Studie verwendeten Kollektivs
Tab. 4	Therapiedaten des in der vorliegenden Studie verwendeten Kollektivs
Tab. 5	Überlebensdaten verwendetes Patientenkollektiv
Tab. 6	Geschlechterverteilung Patientenkollektiv
Tab. 7	Altersverteilung Patientenkollektiv
Tab. 8	Allgemeinzustand (ECOG) Patientenkollektiv
Tab. 9	UICC 7 Stadien Patientenkollektiv
Tab. 10	Klassifikation nach TNM-Stadium Patientenkollektiv
Tab. 11	Histologischer Differenzierung der Malignome Patientenkollektiv
Tab. 12	Histologische Differenzierung nach Geschlechtsverteilung
Tab. 13	Tumorlokalisierung Patientenkollektiv
Tab. 14	Makroanatomische Lokalisation der Malignome
Tab. 15	Stadienabhängiger Operationsstatus Patientenkollektiv
Tab. 16	Operationsverfahren bei Patienten mit operativer Versorgung
Tab. 17	Tumorgröße und Resektionsstatus
Tab. 18	Bestrahlungstherapie Patientenkollektiv
Tab. 19	Chemotherapie Patientenkollektiv
Tab. 20	Nachsorgealgorithmus des NSCLC
Tab. 21	Leitlinienkonkordante Therapie nach UICC-Stadien sortiert
Tab. 22	Atypische Therapie nach UICC-Stadien sortiert
Tab. 23	Adjuvante Chemotherapien stadienabhängig
Tab. 24	PET-Untersuchungen Patientenkollektiv Stadium IB bis IIIB
Tab. 25	Mutationsanalyse UICC-Stadium IV, nicht-plattenepitheliale NSCLC
Tab. 26	Patienten mit alleiniger Erstlinientherapie und Zweitlinientherapie
Tab. 27	Leitliniengerechte Therapie nach ECOG-Index

Lfd.-Nr.	Abbildungstitel
Abb. 1	Histogramm der Nachbeobachtungszeit
Abb. 2	Kaplan-Meyer-Schätzer Gesamtüberleben nach Geschlecht
Abb. 3	Altersverteilung des Patientenkollektives
Abb. 4	Histologische Subgruppierung des Patientenkollektives
Abb. 5	Kaplan-Meyer-Schätzer des Gesamtüberlebens stadienabhängig
Abb. 6	Kaplan-Meyer-Schätzer leitliniengerechte Therapie vs. Atypische Therapie
Abb. 7	Kaplan-Meyer-Schätzer adjuvante Chemotherapie vs. Keine adjuvante Chemotherapie

- Abb. 8 Kaplan-Meyer-Schätzer operativ versorgte Pat. vs. nicht operierte Pat. St. IA bis IIIA
- Abb. 9 Kaplan-Meyer-Schätzer PET-diagnostizierte Patienten Stadium IB bis IIIB
- Abb. 10 Kaplan-Meyer-Schätzer Mutationsanalyse Stadium IB nicht-plattenepitheliale NSCLC
- Abb. 11 Kaplan-Meyer-Schätzer First-line Therapie vs. Second-Line Therapie Stad. IIIB bis IV
- Abb. 12 Kaplan-Meyer-Schätzer Gesamtüberleben nach Alter
- Abb. 13 Kaplan-Meyer-Schätzer Gesamtüberleben nach ECOG-Index
- Abb. 14 Kaplan-Meyer-Schätzer Gesamtüberleben nach T-Stadium
- Abb. 15 Kaplan-Meyer-Schätzer Gesamtüberleben nach N-Stadium
- Abb. 16 Kaplan-Meyer-Schätzer Gesamtüberleben nach M-Stadium
- Abb. 17 Kaplan-Meyer-Schätzer Gesamtüberleben nach Operationsverfahren

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Fabian Görke
Geburtsdatum: 18.07.1989
Geburtsort: Leipzig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Ines Görke, geb. Liebner
Michael Görke
Geschwister: Oliver Görke

Berufliche Tätigkeit

- Seit 09/2018 Arzt in Weiterbildung Fachbereich Innere Medizin, Krankenhaus Martha-Maria in Dölau, Klinik für Innere Medizin II

Chefarzt Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte

- Fachbereiche Pneumologie, onkologische Pneumologie 09/2018 – 12/2018
- Fachbereich Hämatologie und allgemeine Onkologie 01/2019 – 10/2019
- Fachbereich internistische Intensivmedizin 10/2019 - 12/2019
- Fachbereich Pneumologie und Beatmungsmedizin 01/2020 – 04/2020
- Fachbereich internistische Intensivmedizin 05/2020 - 11/2020
- Fachbereich Pneumologie und Beatmungsmedizin 12/2020 – 04/2021
- Fachbereich Gastroenterologie, onkologische Gastroenterologie, Hepatologie und Diabetologie 05/2021 - aktuell

- 05/2015 – 04/2018 angestellter Arzt Bundeswehr, Truppenarzt

- 06/2015 – 04/2018 SanVersZ Leipzig, General-Olbricht-Kaserne Leipzig, Truppenarzt
- 05/2015 – 06/2015 BwKrHs Ulm, Innere Medizin: Kardiologie, Funktionsdiagnostik

Ausbildung

10/2008 - 05/2015 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm, Baden-Württemberg

08/2006 - 07/2008 Gymnasium St. Augustin zu Grimma
Leistungskurse: Deutsch und Chemie
Abschluss: Abitur (Note 1,6)

08/2000 - 07/2006 Johann-Gottfried-Seume Gymnasium Grimma

08/1996 - 07/2000 Grundschule Naunhof

Praktika

ab 12/2014	3. Tertial des Praktischen Jahres in der Neurologie am Universitätsklinikum Leipzig, Sachsen
09/2014 - 12/2014	2. Tertial des Praktisches Jahres in der Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Leipzig, Sachsen
05/2014 - 09/2014	1. Tertial des Praktisches Jahres in der Inneren Medizin (Kardiologie, Gastroenterologie, Onkologie, Pneumologie und internistische Intensivstation) am Ostalbklinikum Aalen, Baden-Württemberg
04/2013 - 09/2013	Blocksemester am Universitätsklinikum Ulm (u.a. Praktika in Innerer Medizin, Chirurgie, Orthopädie, Urologie, Gynäkologie, Psychiatrie, Pädiatrie und Notfallmedizin)
04/2013 Grimma	Famulatur in der Traumatologie und Visceralchirurgie Krankenhaus Grimma
03/2013	Famulatur in der Radiologie Krankenhaus Grimma
09/2012 - 10/2012	Famulatur in der Praxis für internistische Onkologie und Hämatologie Dr. med. Jens Uhlig in Naunhof
08/2011 - 10/2011	Famulatur in der Inneren Medizin (Kardiologie, Gastroenterologie und Diabetologie) Krankenhaus Grimma

Fortbildungen

03/2021	Kompaktkurs für Internistische Intensivmedizin, Volker Herold
08/2020	Kurs für Notfallmedizin Goslar, Medizinische Hochschule Hannover, Stabstelle für interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin
02/2020	Teilnahme 34. Deutscher Krebskongress, Berlin
01/2020	Thorakale Endoskopie, Bronchoskopie, Lungenklinik Ballenstedt
11/2019	Interdisziplinärer Grundkurs Sonographie Abdomen und Retroperitoneum, Thorax, Schilddrüse, Krankenhaus Martha Maria Dörlau

Weiterbildungen

04/2021	Zusatzbezeichnung „Notfallmedizin“, Notarzt Tätigkeit im regulären Rettungsdienst der Stadt Halle und nördlicher Saalekreis
---------	---

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Halle (Saale), den 16.11.2021

F. Görke

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

Halle (Saale), den 16.11.2021

F. Görke

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte bedanken, der mir ein überaus spannendes und umfangreiches Projekt anvertraute, woraus die vorliegende Dissertation und Publikation entstanden ist. Die engagierte, fachkundige und kollegiale Betreuung erlaubte mir einen wesentlichen Zugewinn an wissenschaftlichem Verständnis und an strukturierter Arbeitsweise.

Zudem stehe ich in ebenso liebevoller wie zeitlicher Schuld von Frau Melanie Glas, die mich bei der notwendigen Parallelbelastung von beruflichem Alltag und wissenschaftlichem Engagement moralisch unterstützte. Ihr bin ich zu tiefsten Dank verpflichtet.

Zuletzt verdanke ich meinen Eltern und meinem Bruder eine zeitlebens bedingungslose, emotionale und physische Unterstützung und Hilfe. Sie zeigten mir beratend Türen, von denen ich nun eine durchschreiten werde. Dafür werde ich immer dankbar sein.