

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE

Prof. Dr. med. Hans-Stefan Hofmann

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DIFFERENZIERTER ÜBERLEBENSANALYSEN VON PATIENTEN MIT EINEM
NICHTKLEINZELLIGEN LUNGENKARZINOM IM STADIUM IVA**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Andrea Höfelsauer

2020

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE

Prof. Dr. med. Hans-Stefan Hofmann

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DIFFERENZIERTE ÜBERLEBENSANALYSEN VON PATIENTEN MIT EINEM
NICHTKLEINZELLIGEN LUNGENKARZINOM IM STADIUM IVA**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Andrea Höfelsauer

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Schulz

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.2021

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
2	Grundlagen zum Lungenkarzinom	2
2.1	Definition.....	2
2.2	Epidemiologie und Ätiologie	2
2.3	Stadium IV und TNM-Klassifikation	3
2.4	Histologie	4
2.5	Diagnostik	5
2.6	Staging und Grading.....	7
2.7	Therapie des NSCLC	8
3	Fragestellung.....	10
4	Patienten und Methoden	10
4.1	Studiendesign	10
4.2	Ethikvotum	10
4.3	Datenerhebung	11
4.4	Parameter	11
4.5	Einschluss- und Ausschlusskriterien	14
4.6	Statistische Analyse	17
4.7	Endpunkte der Studie	18
4.8	Einteilung der Subgruppen	18
5	Ergebnisse.....	19
5.1	Grundkollektiv.....	19
5.2	Studiengruppe	20
5.2.1	Gesamtüberleben	20
5.2.2	Überleben in Abhängigkeit von patientenbezogenen Daten/ Prognosefaktoren	22
5.2.3	Überleben in Abhängigkeit von tumorbezogenen Daten/ Prognosefaktoren	27
5.2.4	Diagnosesicherung (Staging)	35
5.2.5	Tumorkonferenz.....	36
5.2.6	Therapie.....	38
5.2.7	Verlauf	45

5.2.8	Uni- und multivariable Überlebensanalysen	48
5.2.9	Todesdaten	51
6	Diskussion	53
6.1	Limitationen der Studie	67
6.2	Ausblick	68
7	Zusammenfassung	68
8	Literaturverzeichnis	70
9	Tabellenverzeichnis	77
10	Abbildungsverzeichnis	78
11	Anhang	80
11.1	Curriculum Vitae	80
11.2	Danksagung	81
11.3	Selbstständigkeitserklärung	82

1 EINLEITUNG

Das Lungenkarzinom – zu etwa 85% ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) – ist eine häufige Tumorerkrankung und in etwa 70% der Fälle befinden sich die Patienten bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (1–4). Das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Stadium IVa ist sehr heterogen und umfasst Tumorherde in der kontralateralen Lunge, Pleurametastasen/-karzinose oder den malignen Pleura- bzw. Perikarderguss (5).

In der Literatur werden häufig die Stadien IIIB bis IV als fortgeschrittene Stadien zusammengefasst. Selbst Studien, die sich mit dem Stadium IV beschäftigen, teilen dieses kaum in die einzelnen Subgruppen auf. Somit gibt es nur wenige Daten darüber, inwiefern sich das Überleben der einzelnen Subgruppen der metastasierten Stadien unterscheidet. In dieser Studie wurde deshalb der Schwerpunkt auf Patienten mit isoliert kontralateralen Metastasen gelegt, welche die Studiengruppe darstellen, und mit den restlichen M1a-Patienten – unterteilt in zwei Kontrollgruppen – verglichen. Die Datensammlung erfolgte retrospektiv im Tumorzentrum Regensburg für den Zeitraum von 2009 bis 2015 mit einem Follow-up bis 2020. Die Daten wurden statistisch ausgewertet und die Patienten hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben sowie möglichen Einflussfaktoren untersucht.

2 GRUNDLAGEN ZUM LUNGENKARZINOM

2.1 Definition

In den Lungen und Atemwegen gibt es diverse gut- und bösartige Tumore, wobei die Lungenkarzinome als primäre bösartige Neubildungen der Lunge den größten Anteil ausmachen (6). Lungenkarzinome beschreiben bösartige epitheliale Tumore der Lunge oder der Bronchien (7). Aufgrund der Unterschiede im biologischen Verhalten und in den Therapiestrategien werden kleinzellige (SCLC) und nichtkleinzellige Karzinome (NSCLC) unterschieden. Letztere werden nochmals unterteilt in Plattenepithel-, Adeno-, großzellige Karzinome und weitere Subtypen (6).

2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit gesehen sind Lungenkarzinome die häufigste Todesursache mit einem Anteil von etwa 12 % an allen Karzinomfällen und etwa 18 % an allen krebsassoziierten Todesfällen (8). In Deutschland stellt Lungenkrebs mit einem Anteil von 25 % die häufigste Krebstodesursache bei Männern und mit 15 % die zweithäufigste bei Frauen dar (9). Von 18.000 im Jahr 2012 erkrankten Frauen verstarben etwa 14.800, von 34.500 Männern etwa 29.700 (9). Dies zeigt bereits, welche klinische Bedeutung Lungenkrebs hat und wie ungünstig die Prognose ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt trotz moderner Diagnostik und therapeutischer Fortschritte nur bei etwa 21 % für Frauen und bei etwa 16 % für Männer (9). Die Inzidenzzahlen haben sich für Frauen seit 1980 fast verdreifacht, was auf die sich ändernden Rauchgewohnheiten zurückzuführen ist und vermutlich noch weiter andauern wird, während sie bei den Männern seit Anfang der 1990er-Jahre kontinuierlich sinken (8–10). Schon 1988 beschrieben Beahrs et al. in der dritten Ausgabe des Manual for staging of cancer, dass es einen Aufwärtstrend der Inzidenzen bei Lungenkrebs bei Frauen gab und dieser sogar den Brustkrebs als führende Todesursache ablösen könnte (11).

Das aktive Rauchen stellt den wichtigsten Risikofaktor für das Lungenkarzinom dar und ist mit circa 85 % die Hauptursache für dessen Entstehung (12). Bei einem lebenslangen Raucher erhöht sich das Risiko zu erkranken – verglichen mit einem Nichtraucher – um den Faktor 24 (12). Aber auch bei den Rauchern zeigt sich eine klare Dosisabhängigkeit.

Neben dem aktiven Rauchen haben auch passives Rauchen, chronische Lungenerkrankungen und eine berufliche Exposition gegenüber Asbest, Arsen, ionisierenden Strahlen, Quarzstaub und diversen anderen Stoffen eine Bedeutung bei der Kanzerogenese (12).

2.3 Stadium IV und TNM-Klassifikation

Die NSCLC werden nach dem TNM-System klassifiziert, welches eines der besten Voraussagemöglichkeiten für die Überlebensprognose der Patienten ist (s. Tabelle 1). Denn obwohl das NSCLC an sich eine heterogene Gruppe ist, lässt sich das Überleben anhand des Stadiums relativ gut voraussagen (13).

Aktuell erfolgt die Stadieneinteilung auf Basis der 8. TNM-Klassifikation und der UICC-Kriterien in fünf Stadiengruppierungen – Stadium 0 bis IV. In der vorliegenden Arbeit wurde die bis 2017 gültige 7. TNM-Klassifikation verwendet (5, 14). Das Stadium IV enthält jedes T, jedes N und M1 und wurde in der 7. TNM-Klassifikation bezüglich der Metastasen in M1a und M1b unterteilt (s. Tabelle 1). Das Grundkollektiv der vorliegenden Arbeit befindet sich im Stadium M1a, das bedeutet vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleurametastasen/-karzinose oder einen malignen Pleura- oder Perikarderguss (14).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage) (7)

T-/M-Deskriptor	Tumorgröße/-wachstum, Metastase
T1	Tumor bis 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Läsion bis 2cm
T1b	Läsion größer 2cm bis 3cm
T2	Tumor > 3cm ≤ 7cm mit Befall von <ul style="list-style-type: none"> - Hauptbronchus ≥ 2cm entfernt von Carina oder - viszerale Pleura infiltriert oder - Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Läsion bis 5cm
T2b	Läsion bis 7cm
T3	T2-Tumor größer als 7cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand/ Zwerchfell/ mediastinaler Pleura/ parietalem Perikard Hauptbronchus ≤ 2cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum/ Herz/ großen Gefäßen/ Trachea/ Ösophagus/ Wirbelkörpern oder Carina; Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)
M1a	Tumor mit Herden in der kontralateralen Lunge, Pleurametastasen, malignem Pleura- oder Perikarderguss
M1b	Fernmetastasen

2.4 Histologie

Karzinome machen mit etwa 99% den Großteil der Lungenmalignome aus (8). Die histologische Einteilung des NSCLC erfolgt nach der WHO-Klassifikation von 2004 in Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, großzelliges Karzinom, adenosquamöses Karzinom, Karzinoide, sarkomatoides Karzinom und Bronchialdrüsenkarzinom, wobei die ersten beiden mit ihren diversen Subtypen den Hauptanteil ausmachen (8). Das Verhältnis von kleinzelligem (SCLC) zu nichtkleinzelligem (NSCLC) Lungenkarzinom beträgt bei beiden Geschlechtern etwa eins zu vier (15).

2.5 Diagnostik

In der neuen WHO-Fassung von 2015 werden erstmals Kriterien für die Diagnose Lungenkrebs anhand kleiner Biopsien genannt. Dies ist insbesondere bedeutsam, da viele Patienten sich bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium befinden und daher für größere Eingriffe oftmals ungeeignet sind (16). Die Möglichkeit von nur kleinen Biopsien mit der Notwendigkeit der Bestimmung von vielen molekularen Markern, welche die Therapie mitbestimmen, stellt eine Herausforderung dar. Das Vorhandensein eines diagnostischen Algorithmus ist daher äußerst wichtig (17). Die Wahl der diagnostischen Methoden hängt von diversen Faktoren ab, unter anderem vom erwarteten Tumortyp, der Größe und Lokalisation des Primärtumors sowie dem Vorhandensein von Metastasen. Der histologische Typ und die Ausdehnung des Tumors müssen exakt und effizient bestimmt werden, da sie entscheidende Faktoren für die Prognose und das weitere therapeutische Konzept darstellen (18). Auch die Komorbidität des Patienten ist ein entscheidendes Kriterium für das zu wählende Diagnostik- und Therapiekonzept, da im Falle einer geplanten Operation die allgemeine, kardiovaskuläre und pulmonale funktionelle Operabilität adäquat erfasst sein müssen (18).

Die S3-Leitlinie von 2010 (s. Abbildung 1) empfiehlt als initiale Bildgebung ein Röntgen-Thorax mit anschließender CT-Untersuchung, falls der Verdacht auf ein Lungenkarzinom gestellt wird, um vergrößerte Lymphknoten zu identifizieren. Anschließend soll zur histologischen Sicherung eine Bronchoskopie – bei peripher gelegenen Tumoren ≥ 2 cm unter radiologischer Kontrolle oder transthorakaler Nadelaspiration (TTNA) – erfolgen. Bei zentralen Tumoren kann bei Nichtdurchführbarkeit der Bronchoskopie auch eine Sputumzytologie zur Diagnosesicherung angewendet werden. Eine chirurgische Biopsie ist nur dann indiziert, wenn die invasiven Methoden kein definitives Ergebnis liefern oder diese nicht durchgeführt werden können (2).

Pleuraständige Tumore sollen mittels Ultraschall- oder CT-gesteuerte TTNA untersucht werden ebenso wie nicht-pleuraständige Tumore, insofern das Bronchoskopie-Ergebnis negativ war. Bei Pleuraergüssen ist die transthorakale Ultraschalluntersuchung dem Röntgen-Thorax aufgrund der höheren Sensitivität vorzuziehen und eine Pleurapunktion durchzuführen. Die zytologische und laborchemische Untersuchung des Ergusses kann oft entscheidende diagnostische Hinweise liefern, bei zweimalig negativen Ergebnissen kann eine Thorakoskopie durchgeführt werden, insofern die Entstehung des Pleuraergusses klinisch bedeutsam ist (2, 18).

Die PET-CT als bildgebendes Verfahren bringt diverse Vorteile mit sich, unter anderem, dass bislang unerkannte Fernmetastasen nachgewiesen und somit vermeintlich kurative Operationen vermieden werden können, ebenso wie die Zahl der Mediastinoskopien durch das verbesserte Lymphknotenstaging mit Hilfe der PET-CT vermindert werden kann (18). Deshalb nimmt es in der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom besonders beim NSCLC eine wichtige Rolle ein in Bezug auf Diagnostik, präoperative Abklärung und Nachsorge (2). Die Basisdiagnostik beim Lungenkarzinom besteht somit zusammengefasst aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebenden Verfahren (Röntgenthorax, Thorax-CT (inklusive der Oberbauchregion bis einschließlich der Nebennieren), PET-CT und Sonographie des Abdomens) und der zytologischen bzw. histologischen Untersuchung von Tumormaterial (18). Aufgrund der klinischen Präsentation des Patienten anhand entsprechender Symptome und aufgrund eines auffälligen Befundes in der Röntgen-Thorax-Aufnahme wird der initiale Verdacht und mittels weiterer Untersuchungen die Diagnose eines Lungenkarzinoms gestellt (2).

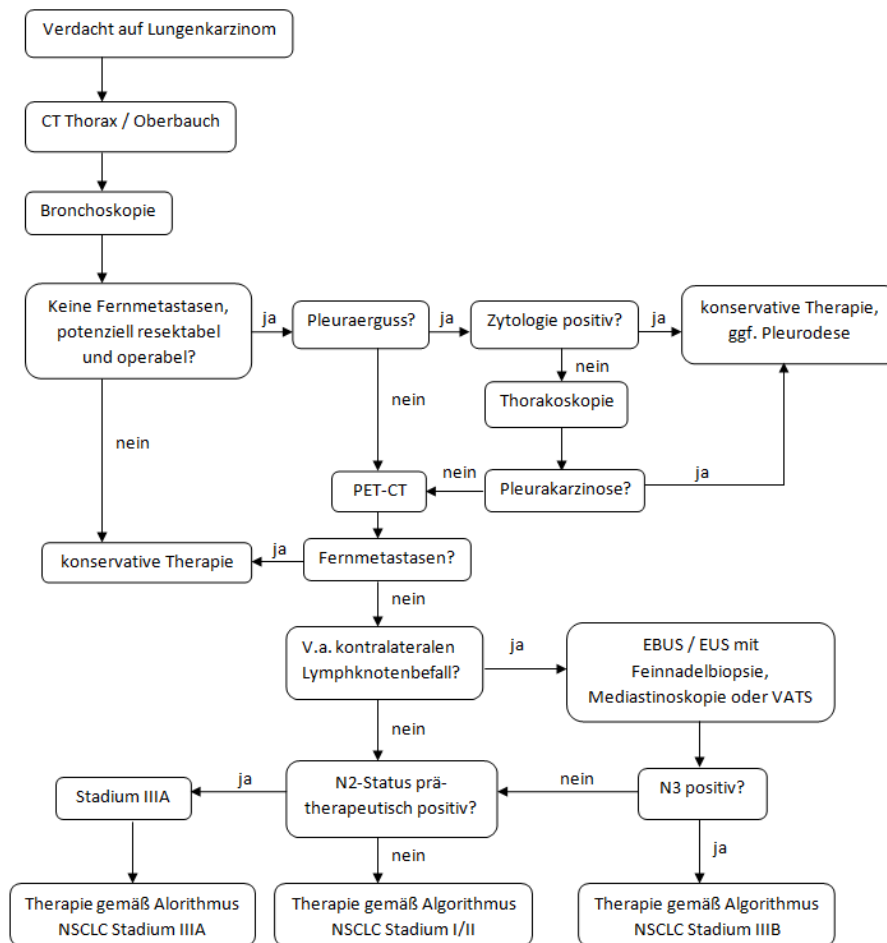


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus beim NSCLC laut S3-Leitlinie 2010 (2)

2.6 Staging und Grading

Das Staging dient dazu, die Ausbreitung des Lungenkarzinoms darzustellen und dieses anhand der Ergebnisse mit Hilfe der TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien einzuteilen. Das Staging ist neben der Histologie sowohl wichtig für die Prognose als auch für die weitere Therapieplanung. Wichtige Parameter sind Tumorgöße, Tumorausbreitung mit eventuellem Lymphknotenbefall und eine potenzielle Fernmetastasierung. Die Bestimmung dieser Parameter macht die Auswahl der Patienten, die z.B. für eine Operation geeignet sind, erst möglich (18). Nur bei Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Lungenkarzinom und/oder schlechtem Allgemeinzustand, bei denen anstatt einer tumorspezifischen Therapie nur mehr eine best supportive care (BSC) oder rein palliative Betreuung indiziert ist, können die Staging-Untersuchungen wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen unterbleiben (2, 18).

Neben dem Staging ist auch das Grading wichtig. Dieses erfolgt, wie in der WHO-Klassifikation definiert, in mehreren Stufen (2). GX bedeutet, dass der Differenzierungsgrad nicht beurteilt werden kann, G1 bedeutet gut differenziert, G2 mäßig differenziert, G3 schlecht differenziert und G4 undifferenziert (14).

2.7 Therapie des NSCLC

Patienten mit NSCLC im Stadium IV repräsentieren eine heterogene Gruppe und die optimale Behandlung ist komplex (19). Bis ins letzte Jahrzehnt hinein hatte die Einteilung von NSCLC keine Bedeutung. Dies änderte sich mit der Entdeckung verschiedener therapeutischer Optionen, die jeweils nur für gewisse histologische Subtypen wirksam waren. Dies umfasste unter anderem die EGFR-Mutation und die ALK-Translokation, sodass die zielgerichtete Therapie mit Kinase-Inhibitoren die Therapie revolutioniert hat. Eine molekulare Testung für Adenokarzinome vor Therapiebeginn hat sich somit als Standard durchgesetzt (16).

Generell ist im Stadium IV eines NSCLC ein palliatives Management vorgesehen, das zur Symptomlinderung und Bewahrung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität dient. Dies kann aus einer chirurgischen, systemischen und/oder Radiotherapie bestehen sowie auch kombiniert werden (2). Bei der Therapieplanung sollen Histologie, Molekularpathologie, Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten und die Wünsche des Patienten beachtet werden. Ein höheres Alter alleine sollte nicht dazu führen, dem Patienten z.B. operative Therapiemodalitäten vorzuenthalten (2, 20). Die Vorstellung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz, Diagnose und individuelle Therapieeinleitung sollten zeitnah erfolgen, um einen positiven Einfluss auf das Überleben und die Lebensqualität der Patienten nehmen zu können (20).

In den neuen Leitlinien, die bereits die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation beinhaltet, soll für isoliert kontralaterale Lungenmetastasen (Stadium IVa) eine histologische Sicherung erfolgen, um ein Zweitkarzinom auszuschließen. Wenn es sich um einen synchronen Zweittumor bzw. um eine solitäre kontralaterale Metastase des Primärtumors handelt, ist durchaus ein kuratives Vorgehen möglich. Dabei soll der Primärtumor operativ oder mittels kurativ intendierter Chemoradiotherapie behandelt werden, die Metastase ebenfalls operativ oder mit Bestrahlung (21).

Ebenso wie bei allen anderen Therapiemodalitäten sollte die Entscheidung zur palliativen Operation interdisziplinär getroffen werden. Eine allgemeine Empfehlung für diese Maßnahme gibt es nicht, palliative Lungenresektionen und Brustwandeingriffe stellen meist Einzelfallentscheidungen dar (2, 3, 22). Insbesondere bei lokalen Komplikationen wie Tumornekrosen, Abszessen, Stenosen, massive Hämoptysen oder rezidivierenden Pleuraergüssen mit Dyspnoe sollte eine palliative Operation erwogen werden.

Allen NSCLC-Patienten im Stadium IV mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG \leq 2) sollte eine systemische Therapie angeboten werden, da diese Patienten im Vergleich zur alleinigen BSC hinsichtlich des Überlebens deutlich davon profitieren können (1, 2, 23–28). Ab einem ECOG-Stadium 3 wird eine Chemotherapie nicht mehr generell empfohlen (2, 29). Ohne vorliegende onkogene Alterationen bleibt die platinbasierte Chemotherapie der Grundpfeiler der Behandlung. Patienten mit bekannten Treibermutationen sollten – auch bei schlechtem Allgemeinzustand – einer zielgerichteten Therapie zugeführt werden (1, 3, 28–30). Erhaltungs- und Zweitlinien-Therapien konnten das Outcome beim fortgeschrittenen NSCLC weiter verbessern, sind aber abhängig von der klinischen Situation und können nicht immer erfolgen, beispielsweise aufgrund therapieassoziierter Toxizitäten, eines schlechten Allgemeinzustandes oder Komorbiditäten der Patienten (1–3). Bei der Erhaltungstherapie kann ein nicht-platinhaltiges Substanz der Erstlinie oder ein neues Medikament bis zum Progress verabreicht werden (3, 31).

Lokale Behandlungsversuche spielen im palliativen Setting eine wichtige Rolle bei der Schmerz- und Symptomkontrolle (1). Die Radiotherapie ist hierfür ein wichtiger Bestandteil, um die Lebensqualität dieser Patienten zu verbessern und Symptome wie stenosierende Tumore, Tumorblutungen, schmerzhaften Infiltrationen, oberer Einflusstauung oder Knochenmetastasen mit hohem Frakturrisiko zu behandeln (3). Welche Dosis dazu allerdings nötig ist und ob die palliative Strahlentherapie auch das Überleben verlängern kann, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (32). Benefit und Risiko für höhere Strahlendosen sollten für jeden Patienten individuell abgewogen werden, weil damit auch eine höhere Toxizität assoziiert wird (32, 33).

3 FRAGESTELLUNG

Das Ziel dieser Promotion ist es, anhand retrospektiv erhobener Patientendaten aus dem Zeitraum von 2009 bis 2015 das Überleben beim NSCLC im Stadium IVa (Klassifikation der UICC-Stadien aus dem Jahre 2009) mit Hauptaugenmerk auf Patienten mit isoliert kontralateralen Lungenmetastasen sowie mögliche Einflussfaktoren zu untersuchen. Beim Überleben wurden das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten analysiert.

4 PATIENTEN UND METHODEN

4.1 Studiendesign

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden alle Patienten aus der Oberpfalz und Niederbayern (ausgeschlossen Landshut) eingeschlossen, bei denen im Zeitraum vom Januar 2009 bis Dezember 2015 ein NSCLC im Stadium IVa diagnostiziert wurde und deren Daten im Tumorzentrum Regensburg dokumentiert wurden. Der erste Nachuntersuchungszeitraum endete am 31.12.2016. Eine zweite Nachuntersuchung der bis zu diesem Zeitpunkt 37 von 275 noch lebenden Patienten wurde am 23.01.2020 durchgeführt. Bis dahin wurden alle durchgeführte Therapien sowie der weitere Verlauf der zu dem Zeitpunkt lebenden Patienten eruiert und dokumentiert.

4.2 Ethikvotum

Da für die Durchführung einer retrospektiven Studie die Zustimmung der Ethikkommission benötigt wird, wurde ein entsprechender Antrag gestellt. Nach Vorliegen der zustimmenden Bewertung der Ethikkommission des Universitätsklinikum Regensburg konnte mit der Datenerhebung begonnen werden. Die Nummer des Ethikvotums lautet 16-101-0230.

4.3 Datenerhebung

Das Tumorzentrum Regensburg hat alle Patienten mit Diagnosestellung eines M1a-Status im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2015 in einer Excel-Tabelle erfasst und die wichtigsten Patientendaten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Histologie, TNM-Status etc. erhoben. Anschließend wurde eine separate Datenbank erstellt, in der die Patienten mit Hilfe einer Patientennummer aufgelistet und pseudonymisiert wurden.

Weitere Daten wurden anhand der im Tumorzentrum gespeicherten Arztbriefe mit Hilfe zuvor definierter Parameter erfasst. Fehlende Daten wurden entweder anhand der im SAP-System archivierten Arztbriefe im Universitätsklinikum Regensburg, im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg und dem Klinikum Donaustauf oder durch Nachfrage des Tumorzentrums anhand von Briefen mit der Bitte um Zusendung der fehlenden Arztbriefe bei den weiterbehandelnden Onkologen und Hausärzten erhoben, um den Behandlungsablauf der Patienten vollständig darstellen zu können.

Beide Nachuntersuchungen fanden im Tumorzentrum Regensburg statt, wobei die fehlenden Daten mithilfe der Datenbank und angeforderten Arztbriefen vervollständigt wurden.

4.4 Parameter

Im Rahmen der Datenerhebung wurden folgende demografische und klinische Daten erhoben: Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, Tumorlokalisierung anhand der ICDO-Klassifikation (International Classification of Diseases for Oncology), Seitenlokalisierung und Histologie mit Erfassung der molekularpathologischen Alterationen bezüglich EGFR- und KRAS-Mutationsstatus, ALK-Translokationsstatus und der histologischen Bestätigung, ob das Lungenkarzinom als Metastase eines Zweittumors (Ausschlusskriterium) oder als Primärtumor (Einschlusskriterium) zu werten ist.

Des Weiteren wurden die Art der Diagnosesicherung (histologisch, zytologisch oder klinisch), Staging-Untersuchungen, Grading laut Pathologiebericht, TNM-Status mit genauer Einteilung des M1a-Status (kontralaterale Metastasen, maligner Pleuraerguss bzw. Pleurakarzinose und maligner Perikarderguss bzw. Kombinationen der Tumorlokalisationen) und der Performance Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder falls nicht vorhanden, zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bzw. des ersten Erwähnens in einem Arztbrief, erhoben und dokumentiert.

Auch der Raucherstatus wurde dokumentiert anhand von pack years bzw. – falls diese nicht zu erheben waren – zumindest die Einteilung in Raucher oder Nichtraucher, da in den meisten Arztbriefen zumindest „Nikotinabusus“ verzeichnet wird. Weiter wurden das Stattfinden einer Tumorkonferenz sowie deren Empfehlung und Umsetzung dokumentiert und auch die Behandlung (Operation, systemische Therapie, Radiatio, BSC) wurde retrospektiv erfasst und insofern möglich auch das Ansprechen auf die Therapie dokumentiert.

Bei den Therapien (Operation, systemische Therapie, Radiatio) ist der Unterschied zwischen „nein“ und „unbekannt“ wichtig. „Nein“ bedeutet, dass der komplette Verlauf des Patienten von der Erstdiagnose bis zum Tod (bzw. bis zum Ende des zweiten Nachuntersuchungszeitpunktes am 23.01.2020) ersichtlich war und in keinem Arztbrief bzw. Patientensystem in den Kliniken eine der genannten Therapien verzeichnet war. „Unbekannt“ hingegen bedeutet, dass dies nicht mit Sicherheit feststellbar war bzw. der weitere Verlauf im Sinne einer Behandlung nicht zu erheben war. Bei der Operation waren Datum, Intention (diagnostisch, kurativ, palliativ), Art der Operation, operierte Seite und das Operationsergebnis wichtige Parameter. Bei der systemischen Therapie waren die Substanzen, Zyklen und Durchführung (durchgeführt, inkomplett/Abbruch, Wechsel der Substanz, laufende Therapie, verstorben unter Therapie) bezüglich Firstline, Secondline etc. und Erhaltungstherapie sowie das Ergebnis der systemischen Therapie von Bedeutung. Als „Durchgeführt“ wurde bezeichnet, wenn die Therapie regulär endete. Meist schloss sich daran dann eine Erhaltungstherapie mit einer der Substanzen des Kombinationsschemas an.

Als „Inkomplett/Abbruch“ wurde gewertet, wenn die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Abbruch auf Patientenwunsch oder aufgrund eines Progresses nicht regulär, sondern vorzeitig beendet wurde. Als „Wechsel der Substanz“ wurde in diesem Falle die Umstellung der systemischen Therapie bezeichnet, wenn nach Vorliegen des EGFR-Mutationsstatus die Therapie auf die Mutation ausgerichtet wurde bzw. wenn eine Substanz aufgrund von Nebenwirkungen durch eine andere ausgetauscht wurde, die jedoch zur gleichen Substanzklasse gezählt wird (beispielsweise Carbo- und Cisplatin). Ein Wechsel aufgrund der vorliegenden Situationen ist demnach nicht als Secondline-Therapie zu werten, sondern weiterhin als Firstline. Als Secondline-Therapie wurde eine solche bezeichnet, die bei einem Progress während oder nach der Firstline-Therapie sowie bei einem unzureichenden Therapieerfolg der Firstline-Therapie begonnen wurde. Dies ist gekennzeichnet durch das Verabreichen einer anderen Monosubstanz bzw. eines anderen Kombinationsschemas als die der Firstline. Nicht jedoch als Secondline-Therapie wurde gewertet, wenn die Substanz aus der gleichen Substanzklasse stammt (z.B. Carbo- und Cisplatin oder Pacli- und Docetaxel). Als „Laufend“ wurde eine Therapie gewertet, wenn die Substanzen bis zum 23.01.2020 immer noch verabreicht wurden. Als „Verstorben unter Therapie“ wurde gewertet, wenn der Patient während der aktuell laufenden Therapie verstarb, diese also nicht abgebrochen wurde. In beiden Fällen wurden als Zyklus-Anzahl diejenige angegeben, der zuletzt verabreicht wurde.

Bezüglich der Strahlentherapie waren Datum, Zielgebiet (lokale oder periphere Bestrahlung) und das Ergebnis der Radiatio wichtige Parameter. Als lokale Bestrahlung wurde alles gewertet, was den Primärtumor und den gesamten Thorax betrifft (also die Lunge selbst, Rippen, Ösophagus, Thoraxwand und Mediastinum), als periphere Bestrahlung wurde alles andere gewertet (Hirnschädel, cervikale Lymphknoten und Knochen z.B. Wirbelsäule und Hüfte).

Eine Therapie im Sinne von BSC wurde als primär, sekundär, lebt noch (und bisher keine BSC erhalten), laufend, unbekannt und nicht erhalten dokumentiert. Als primär wurde eine BSC-Therapie gewertet, wenn Patienten nur diese erhalten haben, da sie aufgrund diverser Komorbiditäten oder eines zu schlechten Allgemeinzustandes nicht für eine Chemo- oder Strahlentherapie in Frage kamen bzw. von sich aus alle Therapien abgelehnt haben. Als sekundär wurde eine BSC-Therapie gewertet, wenn aufgrund vorig genannter Situationen die Therapien abgebrochen wurden und daraufhin der Patient als Therapieschema die BSC erhielt.

Des Weiteren erfolgte die Erhebung der Zeit bis zum Eintreten einer lokalen bzw. peripheren Progression. Als Progress wird das während oder nach Therapie erfolgte Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. einer neuen Metastasierung gewertet. Ein lokaler Progress im Falle der M1a-Situation wäre somit das neue Auftreten von kontralateralen Metastasen, einer Pleurakarzinose oder eines malignen Pleura- oder Perikardergusses. Als peripherer Progress wird das Auftreten von extrathorakalen Fernmetastasen gewertet. Als Datum des Progresses wurde jenes angegeben, welches den Zeitpunkt der Untersuchung beschreibt, an dem die neue Metastasierung bzw. die Fernmetastasierung zum ersten Mal dokumentiert wurde. Falls es kein Untersuchungsdatum gab, wurde das Datum des Arztbriefes verwendet, in dem der Progress zum ersten Mal beschrieben wurde. Die Fernmetastasierung wurde unterteilt in einfach (eine Metastase in einem Organ) und mehrfach (mehrere Metastasen in einem Organ bzw. mehrere Metastasen in mehreren Organen). Ebenso wurden Gesamtüberlebens- und Todeszeitpunkt sowie die Todesursache erhoben.

Als letzter Parameter wurde die klinische Nachuntersuchung erhoben. Hierbei wurde der Tod des Patienten bzw. bei noch lebenden Patienten der letzte bekannte Remissionsstatus (innerhalb der letzten drei Monate) dokumentiert. Bei den Patienten, die bereits verstorben waren, wurde in einer eigenen Spalte ebenfalls der letzte bekannte Remissionsstatus der letzten drei Monate vor dem Tod dokumentiert.

4.5 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die finale Auswertung wurden alle Patienten, bei denen ein NSCLC im Stadium IVa zwischen 2009 und 2015 diagnostiziert wurde. Zuvor wurden Patienten mit nachgewiesenen Lungenkarzinom unterteilt in SCLC und NSCLC (s. Abbildung 2) .

Die NSCLC wurden zudem unterteilt in Stadium IV und diejenigen, bei denen kein Stadium IV vorlag, d.h. welche nicht korrekt in die Tumordatenbank eingegeben und somit fälschlicherweise als M1a aufgelistet wurden.

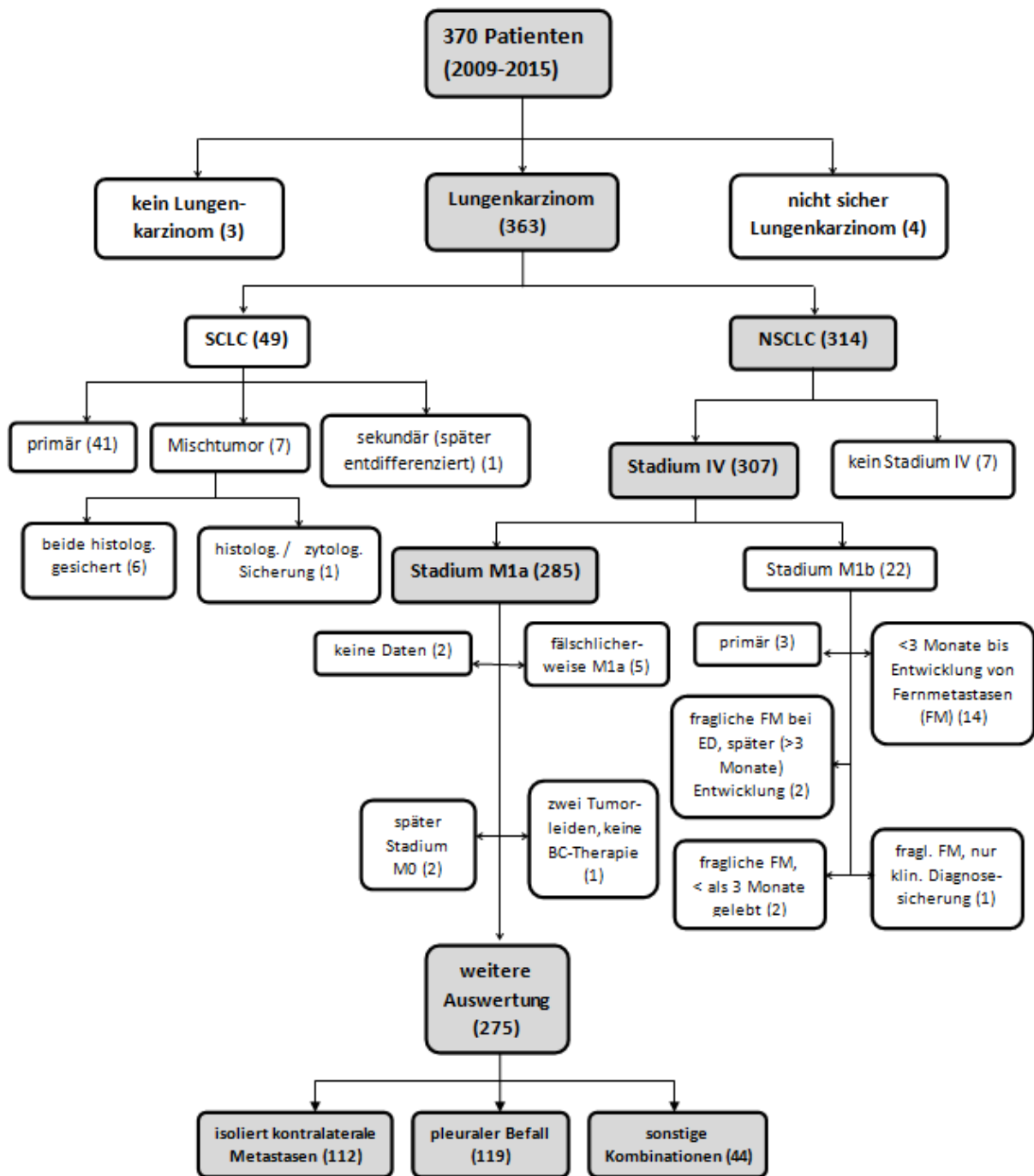


Abbildung 2: Studienkollektiv

Das Stadium IV wurde unterteilt in M1a und M1b. Letzteres wurde nochmals unterteilt in:

- primäres M1b-Stadium
- weniger als drei Monate bis zur Entwicklung von Fernmetastasen
- wenn bereits bei der Erstdiagnose eine fragliche Fernmetastasierung vorlag, aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes des Patienten bzw. dessen Ablehnung nur eine klinische Diagnosesicherung erfolgte
- wenn bereits bei der Erstdiagnose eine fragliche Fernmetastasierung vorlag, die sich später (mehr als drei Monate) definitiv gezeigt hat
- wenn bereits bei der Erstdiagnose eine fragliche Fernmetastasierung vorlag, der Patient aber weniger als drei Monate gelebt hat.

Die Patienten, die fälschlicherweise als im Stadium M1a befindlich bezeichnet wurden, wurden unterteilt in:

- Patienten, bei denen keine Daten vorlagen und auch in weiterer Folge nicht erhoben werden konnten
- Patienten, die später als M0 bezeichnet wurden (entweder durch eine erfolgreiche Therapie oder weil sich der kontralaterale Herd, der für die Einteilung in das Stadium IVa verantwortlich war, nicht histologisch gesichert worden war und sich im Verlauf nicht entwickelt hat; man geht daher von einer falschen M1a-Diagnose aus)
- Patienten, die weiterhin als M1a bezeichnet wurden, der kontralaterale Herd jedoch nie histologisch gesichert wurde und sich nicht weiterentwickelt hat
- Patienten, bei denen ein Zweittumor vorlag und deren Therapie nur auf diesen und nicht auf das Lungenkarzinom ausgelegt war, was die weitere Auswertung verfälschen würde.

Die 370 Patienten wurden während der Datenerhebung anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sondiert, wodurch sich die Patientenzahl, die in die weitere Auswertung eingeschlossen wurden, auf 275 reduzierte.

4.6 Statistische Analyse

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2010. Zur Analyse wurde die Version 23.0 des IBM SPSS Statistik-Programms genutzt. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Minimum und Maximum und der Median verwendet. Dies betrifft insbesondere die Darstellung von allgemeinen Patientendaten wie Geschlecht, Alter, Raucherstatus und die Einteilung in die ECOG-Stadien, um den Allgemeinzustand der Patienten bei Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn zu beschreiben ebenso wie das Staging.

Um zu überprüfen, ob die Zusammenhänge der in einer Kreuztabelle verwendeten Variablen statistisch signifikant sind, wurden der Pearson Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exact-Test verwendet. Beispielsweise ging es dabei um die Abhängigkeit des ECOG-Status vom Alter der Patienten sowie um die Abhängigkeit der Wahl einer Therapie vom ECOG-Status, der Lage und Ausbreitung eines Tumors sowie dessen Histologie. Bei allen durchgeführten statistischen Testverfahren wurde $p < 0,05$ als signifikant definiert.

Für die Darstellung der Überlebenskurven wurde das Verfahren nach Kaplan-Meier gewählt und der Log-Rank-Test verwendet, um Aussagen darüber machen zu können, ob die ermittelten Unterschiede in den Überlebenszeitkurven der verschiedenen Gruppen statistisch signifikant sind. Insbesondere waren bei den Überlebenskurven das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von Bedeutung. Das progressionsfreie Überleben ist dabei definiert als Zeit zwischen Erstdiagnose und dem erstmaligen Auftreten eines durch Bildgebung nachgewiesenen Krankheitsprogresses bzw. bis zum Tod des Patienten. Bei Patienten, die bis zum Ende der Nachuntersuchungszeit überlebt haben bzw. bis dahin keinen Progress aufwiesen, wurde die Zeit bis zum Progressionseintritt bzw. die Überlebenszeit in der Berechnung zum Zeitpunkt des letzten bekannten Lebdatums –anhand von Arztbriefen, Therapien etc.- zensiert und innerhalb der Grafiken mit einem „+“ markiert.

Zudem wurden uni- und multivariable Analysen mittels Cox-Regression durchgeführt, um den potenziellen Einfluss auf das Überleben der Patienten zu untersuchen.

4.7 Endpunkte der Studie

Als primärer Endpunkt dieser Studie wurden das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben aller Patienten im Stadium IV (M1a) als Gesamtkollektiv sowie der Studiengruppe mit isoliert kontralateralen Metastasen im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen definiert. Als sekundäre Endpunkte dienten das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit von verschiedenen Patienten- und Tumorfaktoren sowie in Abhängigkeit vom Einhalten der Tumorkonferenzempfehlung und vom Therapieansatz.

4.8 Einteilung der Subgruppen

Analog der Unterteilung des M1a-Status anhand der TNM-Klassifikation wurden die gesamte Studienpopulation (n=275) in drei Subgruppen unterteilt, deren genauer Metastasierungsgrad der Tabelle 2 zu entnehmen ist. Hauptaugenmerk bei den Ergebnissen wurde vor allem auf die Studiengruppe der Patienten mit isoliert kontralateralen Metastasen (n=112) gelegt, während die restlichen beiden Subgruppen als Kontrollgruppen dienten.

Tabelle 2: Zusammensetzung der drei Subgruppen

Subgruppe	Metastasierung	Anzahl an Patienten	Gesamtanzahl nach Subgruppe
Subgruppe 1 (isoliert kontralaterale Metastasen)	isoliert kontralaterale Metastasen	112	112
Subgruppe 2 (pleuraler Befall)	Pleurakarzinose	14	119
	maligner Pleuraerguss	59	
	Kombination beider	46	
Subgruppe 3 (sonstige Kombinationen)	isoliert maligner Perikarderguss	6	44
	sonstige Kombinationen	38	

5 ERGEBNISSE

5.1 Grundkollektiv

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab eine 1-Jahresüberlebensrate (JÜR) der Gesamtpopulation von 47,4%, zu diesem Zeitpunkt lebten 21% der Patienten ohne Hinweis auf Progression. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 6,6 Monate und das mediane Gesamtüberleben (OS) 10,9 Monate (s. Tabelle 3 und Abbildung 3).

Tabelle 3: OS und PFS mit 1-, 3- und 5-JÜR nach Geschlecht (medianes OS: $p=0,059$ bzw. medianes PFS: $p=0,038$) für das Gesamtkollektiv im M1a-Stadium (n=275)

Grundkollektiv (n=275)	JÜR	Männer (n=192)	Frauen (n=83)	Gesamt (n=275)
Gesamtüberleben	1-JÜR	45,0%	53,0%	47,4%
	3- JÜR	10,9%	14,8%	11,9%
	5- JÜR	2,6%	8,2%	4,7%
	medianes OS	10,5 Monate	14,1 Monate	10,9 Monate
Progressionsfreies Überleben	1- JÜR	19,3%	25,3%	21,1%
	3- JÜR	2,1%	6,0%	3,3%
	5- JÜR	0,0%	2,4%	0,7%
	medianes PFS	6,0 Monate	7,2 Monate	6,6 Monate

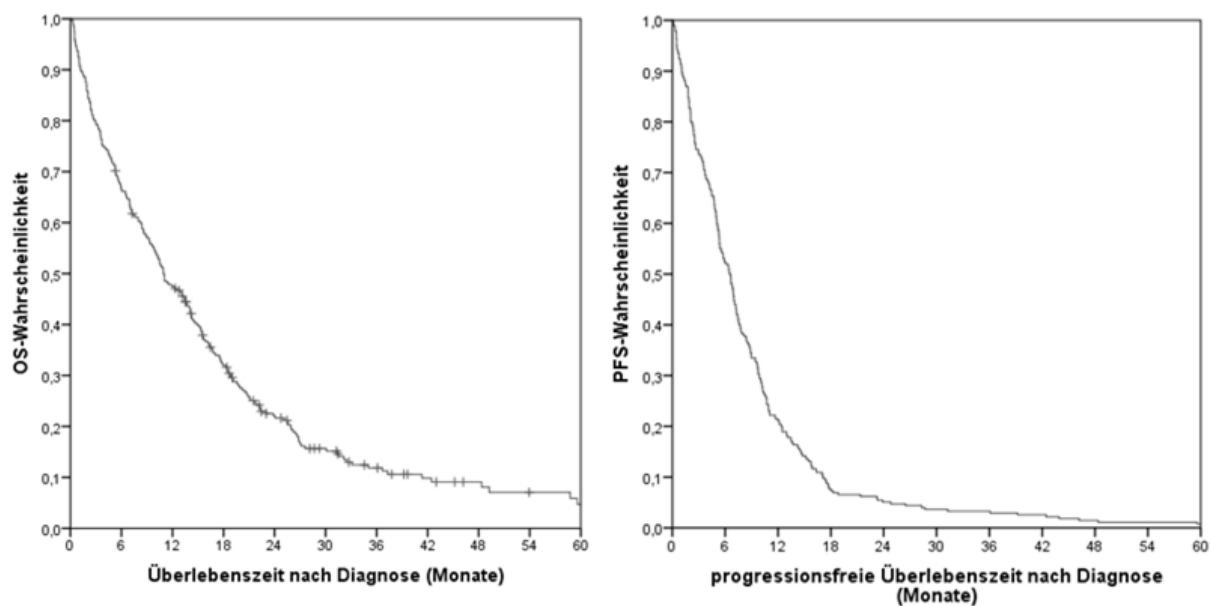


Abbildung 3: OS und PFS nach Kaplan-Meier bezogen auf Gesamtkollektiv im M1a-Stadium (n=275)

5.2 Studiengruppe

5.2.1 Gesamtüberleben

Das mediane OS der Studiengruppe betrug ca. 14 Monate, das mediane PFS sieben Monate (s. Abbildung 4). Wie in Tabelle 4 ersichtlich, hatten die Patienten mit isoliert kontralateralen Metastasen (n=112) ein nicht-signifikant besseres medianes OS im Vergleich zu den Patienten mit pleuralem Befall bzw. den Patienten mit sonstigen Kombinationen ($p=0,061$ bzw. $p=0,285$; s. Abbildung 5).

Auch im medianen PFS zeigte die Studiengruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen ein verlängertes progressionsfreies Überleben, das ebenfalls nicht signifikant war ($p=0,618$ vs. $0,407$).

Tabelle 4: OS und PFS nach Subgruppen

Subgruppen	medianes OS	1-JÜR	medianes PFS	1- JÜR ohne Progression
isoliert				
kontralaterale Metastasen	14,1 Monate	56,3 %	7,0 Monate	21,4 %
pleuraler Befall	8,9 Monate	40,7 %	6,0 Monate	22,7 %
sonstige Kombinationen	8,4 Monate	43,2 %	5,4 Monate	15,9 %

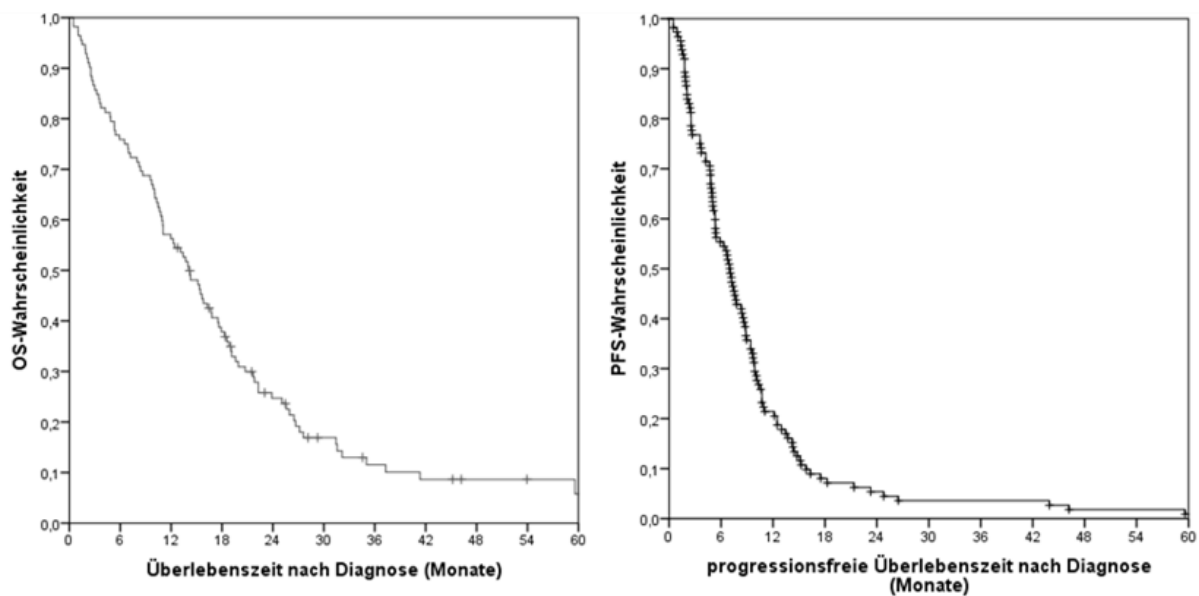


Abbildung 4: OS und PFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die Studiengruppe (n=112)

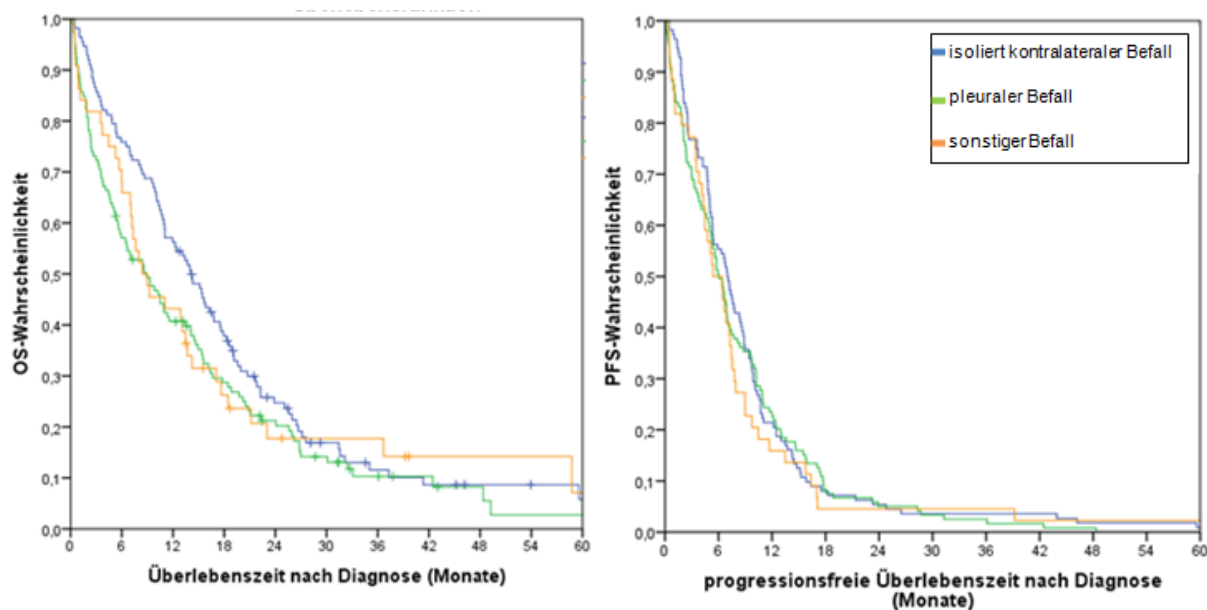


Abbildung 5: OS und PFS nach Kaplan-Meier differenziert nach den drei Subgruppen

5.2.2 Überleben in Abhängigkeit von patientenbezogenen Daten/ Prognosefaktoren

5.2.2.1 Überlebensanalysen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Mit etwa 73% war der überwiegende Teil der 112 Patienten mit isoliert kontralateralen Metastasen männlichen Geschlechts. Das mittlere Diagnosealter lag bei etwa 67 Jahren (s. Tabelle 5).

Insgesamt waren 80% der Patienten Raucher, wovon wiederum 80% Männer waren. Im Mittel betrug deren Anzahl an pack years etwa 50, die Anzahl der pack years der Frauen lag bei etwa 33.

Tabelle 5: Verteilung der Studiengruppe anhand des Alters und des ECOG-Stadiums

		Männer (n=82)		Frauen (n=30)		gesamt (n=112)	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
		82	73,2%	30	26,8%	112	100%
Diagnosealter [Jahre]	20,0- 29,9	0	0,0%	1	3,3%	1	0,9%
	30,0- 39,9	0	0,0%	1	3,3%	1	0,9%
	40,0- 49,9	2	2,4%	2	6,7%	4	3,6%
	50,0- 59,9	18	22,0%	2	6,7%	20	17,9%
	60,0- 69,9	33	40,2%	11	36,7%	44	39,3%
	70,0- 79,9	20	24,4%	7	23,3%	27	24,1%
	80,0- 89,9	9	11,0%	6	20,0%	15	13,4%
ECOG- Stadium	Stadium 0	21	25,6%	10	33,3%	31	27,7%
	Stadium 1	31	37,8%	9	30,0%	40	35,7%
	Stadium 2	14	17,1%	4	13,3%	18	16,1%
	Stadium 3	2	2,4%	2	6,7%	4	3,6%
	Stadium 4	1	1,2%	0	0,0%	1	0,9%
	unbekannt	13	15,9%	5	16,7%	18	16,1%

Insgesamt sind 105 der 112 Patienten mit isoliert kontralateralen Metastasen (93,8%) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (23.01.2020) verstorben. Die Patienten mit einem Diagnosealter unter 60 bzw. unter 50 Jahren hatten sowohl das längste mediane OS (16,4 vs. 15,5 Monate, $p=0,26$) als auch das längste mediane PFS (8,9 vs. 9,7 Monate; $p<0,001$) im Vergleich zu den älteren Patienten.

Die Männer wiesen im Vergleich zu den Frauen eine etwas geringere Sterblichkeit (14,1 Monate vs. 13,4 Monate; $p=0,349$) sowie ein etwas längeres medianes PFS auf (7,1 vs. 6,0 Monate; $p=0,317$, s. Tabelle 6 und Abbildung 6).

Tabelle 6: OS und PFS der Studiengruppe nach Geschlecht

Studiengruppe (n=112)	JÜR	Männer (n=82)	Frauen (n=30)	Gesamt (n=112)
Gesamtüberleben	1-JÜR	57,3%	53,3%	56,3%
	3- JÜR	9,3%	17,5%	11,6%
	5- JÜR	5,6%	11,6%	5,8%
	medianes OS	14,1 Monate	13,4 Monate	14,0 Monate
Progressionsfreies Überleben	1- JÜR	18,3%	30,0%	21,4%
	3- JÜR	2,4%	6,7%	3,6%
	5- JÜR	0,0%	3,3%	0,9%
	medianes PFS	7,1 Monate	6,0 Monate	7,0 Monate

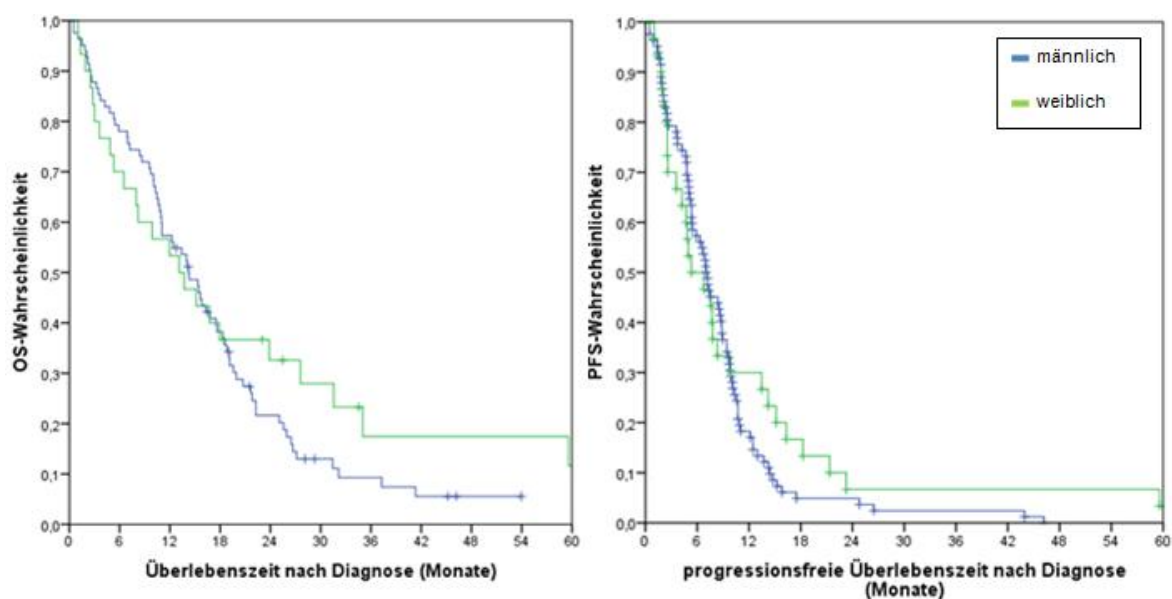


Abbildung 6: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf das Geschlecht (medianes OS: p=0,349 bzw. medianes PFS: p=0,317)

5.2.2.2 Überlebensanalysen in Abhängigkeit vom Performance Status

Für Patienten im ECOG-Stadium ≤ 1 ($n=71$) und diejenigen im ECOG-Stadium ≥ 2 ($n=23$) ergab sich ein deutlich signifikanter Unterschied sowohl im medianen OS (18,3 vs. 9,7 Monate; $p \leq 0,001$) und in der 1-JÜR (74,6% vs. 26,1%) als auch im medianen PFS (8,8 vs. 5,3 Monate; $p=0,022$) und in der 1-JÜR ohne Progression (31% vs. 8,7%, s. Tabelle 7 und Abbildung 7).

Tabelle 7: OS und PFS der Studiengruppe ($n=112$) nach Performance Status

ECOG-Stadium	medianes OS	1-JÜR	medianes PFS	1- JÜR ohne Progression
ECOG 0 und 1	18,3 Monate	74,6 %	8,8 Monate	31,0 %
ECOG ≥ 2	9,7 Monate	26,1 %	5,3 Monate	8,7 %
ECOG unbekannt	6,4 Monate	22,2 %	4,9 Monate	0,0 %

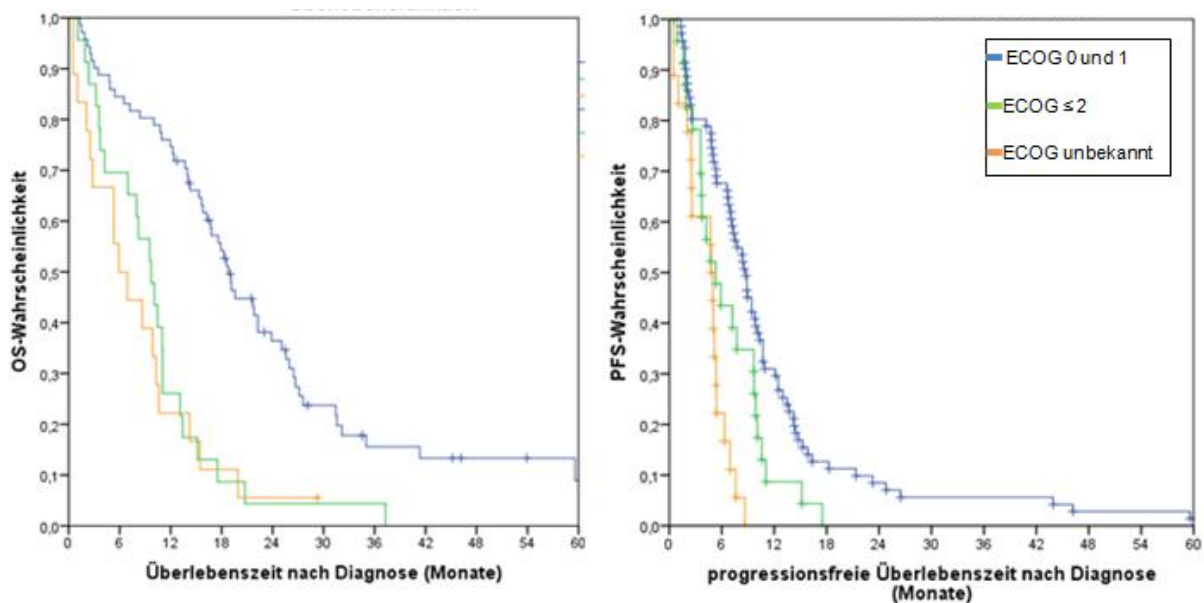


Abbildung 7: OS und PFS der Studiengruppe ($n=112$) nach Kaplan-Meier bezogen auf den Performance Status (ECOG)

5.2.2.3 Überlebensanalysen in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Für Patienten mit positiver Raucheranamnese ergab sich insgesamt ein schlechteres medianes OS im Vergleich zu Nichtrauchern (14,1 Monate vs. 31,6 Monate; $p=0,062$) sowie eine schlechtere 1-JÜR ohne Progression (s. Tabelle 8 und Abbildung 8).

Tabelle 8: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Raucherstatus

Raucher	medianes OS	1-JÜR	medianes PFS	1- JÜR ohne Progression
ja	14,1 Monate	55,6 %	6,9 Monate	20,0 %
nein	31,6 Monate	75,0 %	5,0 Monate	37,5 %
unbekannt	9,7 Monate	50,0 %	7,8 Monate	21,4 %

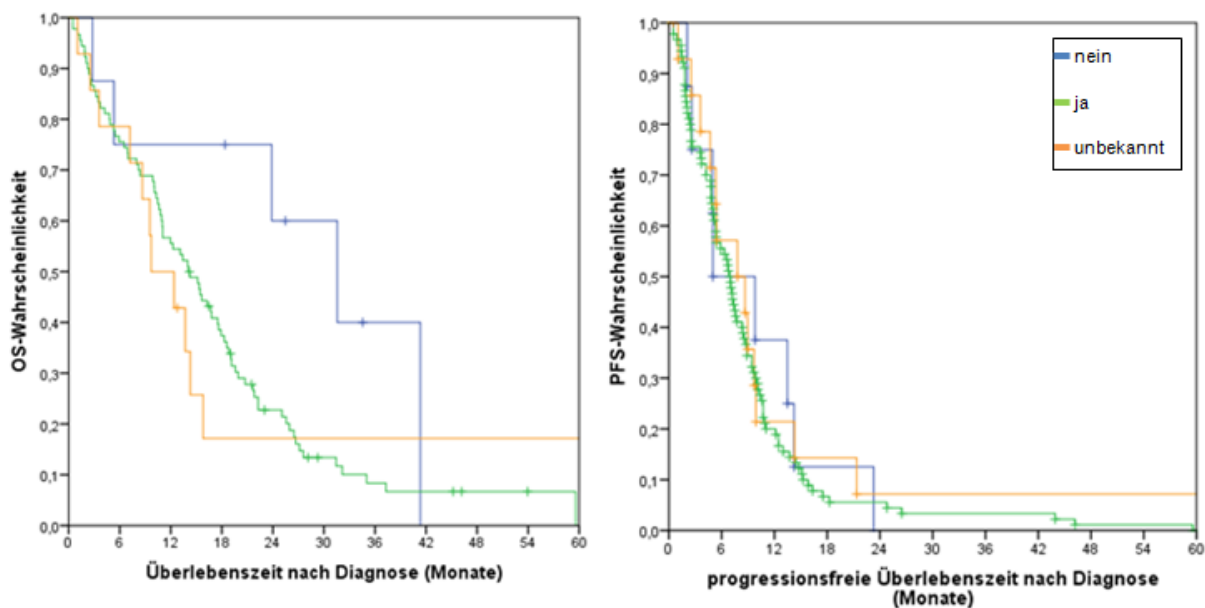


Abbildung 8: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf den Raucherstatus

5.2.3 Überleben in Abhängigkeit von tumorbezogenen Daten/ Prognosefaktoren

5.2.3.1 Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der Histologie, Mutationsstatus, T- und N-Status und Grading

Die meisten Patienten wiesen ein Adenokarzinom auf (etwa 60%), an zweiter Stelle kam das Plattenepithelkarzinom mit etwa 34%. Die übrigen sieben Patienten wiesen eine sonstige histologische Untergruppe des NSCLC wie beispielsweise ein großzelliges Karzinom auf (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Histologische Typen der Studiengruppe (n=112) bezogen auf das Geschlecht

Histologische Gruppe	Männer (n=82)		Frauen (n=30)		Studiengruppe (n=112)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Adenokarzinom	42	51,2%	25	83,3%	67	59,8
Plattenepithelkarzinom	36	43,9%	2	6,7%	38	33,9
sonstige Histologie	4	4,9%	3	10,0%	7	6,3

Insgesamt hatten fünf Patienten eine EGFR-Mutation, ein Patient eine ALK-Translokation und sechs Patienten eine aktivierende KRAS-Mutation. Oftmals wurde allerdings keine Untersuchung bezüglich des Mutationsstatus durchgeführt bzw. war deren Ergebnis nicht bekannt (55 Patienten bezüglich des EGFR-Status, 88 bezüglich der ALK-Translokation und 100 bezüglich der KRAS-Mutation).

Bei den meisten Patienten befand sich der Tumor im Lungenober- (50%) oder Lungenunterlappen (etwa 20%). Zudem war der Tumor häufiger rechts (54,5%) als links zu finden (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Verteilung der Studiengruppe (n=112) anhand tumorspezifischer Daten (1)

		Anzahl	Prozent (n=112)
Lokalisation laut ICD-O	C34.0 Hauptbronchus	13	11,6%
	C34.1 Lungenoberlappen	56	50,0%
	C34.2 Lungenmittellappen	5	4,5%
	C34.3 Lungenunterlappen	22	19,6%
	C34.8 Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	3	2,7%
	C34.9 Lunge o.n.A.	13	11,6%
Seitenlokalisierung	rechts	61	54,5%
	links	38	33,9%
	beide	4	3,6%
	unbekannt	9	8,0%

Bei insgesamt 46% der Patienten war der Tumor bei Diagnosestellung bereits im T4-Stadium sowie bei etwa 63% der Fälle war ein N2-Lymphknotenbefall und höher (N3) zu verzeichnen. In etwa 38% der Fälle war der Tumor mäßig und in 25% schlecht differenziert (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung der Studiengruppe (n=112) anhand tumorspezifischer Daten (2)

		Anzahl	Prozent (n=112)
Tumorgröße	T1	5	4,5%
	T2	25	22,3%
	T3	17	15,2%
	T4	52	46,4%
	unbekannt	13	11,6%
Lymphknotenbefall	N0	13	11,6%
	N1	9	8,0%
	N2	30	26,8%
	N3	41	36,6%
	unbekannt	19	17,0%
Grading	G1	11	9,8%
	G2	43	38,4%
	G3	28	25,0%
	G4	1	0,9%
	unbekannt	29	25,9%

Die Abbildung 9 beschreibt das OS und PFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die Tumorhistologie der Studiengruppe. Zu den übrigen Histologien war aufgrund der geringen Fallzahlen (n=7) keine Aussage möglich.

Das mediane OS beim Adenokarzinom unterschied sich nicht signifikant von dem des Plattenepithelkarzinoms (13,7 Monate vs. 15,6 Monate; $p=0,753$). Auch gab es keinen signifikanten Unterschied im medianen PFS der Patienten mit Adeno- bzw. Plattenepithelkarzinom (6,8 Monate vs. 8,4 Monate; $p=0,713$) bzw. in den 1-JÜR ohne Progression (19,4% vs. 23,7%).

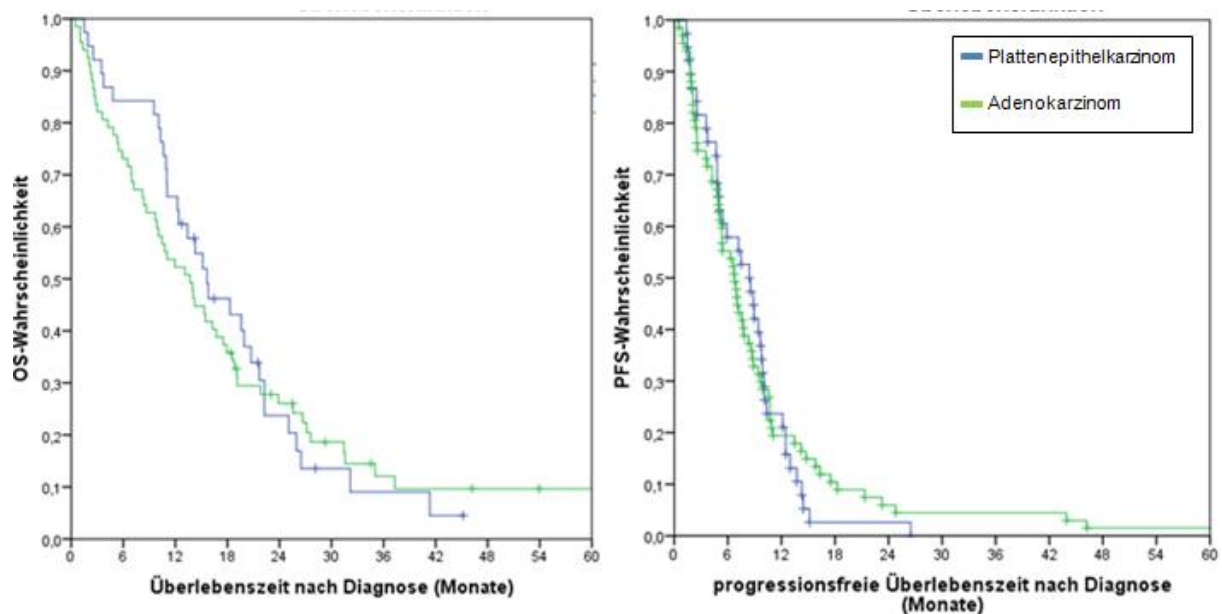


Abbildung 9: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf die Tumorhistologie

Bezüglich des Mutationsstatus ergab sich für die zwölf Patienten mit positivem Mutationsstatus im Vergleich zu den 100 Patienten ohne Mutation ein nicht signifikant längeres medianes OS (18,6 Monate vs. 13,7 Monate; $p=0,072$) ebenso wie ein nicht signifikant längeres medianes PFS (7,6 Monate vs. 6,9 Monate, $p=0,077$), ersichtlich in der Abbildung 10. In den 1-JÜR ist ein deutlicher Unterschied zu finden. Nach einem Jahr lebten bei den Patienten mit Mutation noch 66,7%, davon 41,7% ohne Hinweis auf Progression, während dies bei den Patienten ohne Mutation nur 55,0% waren, 19,0% davon ohne Progression.

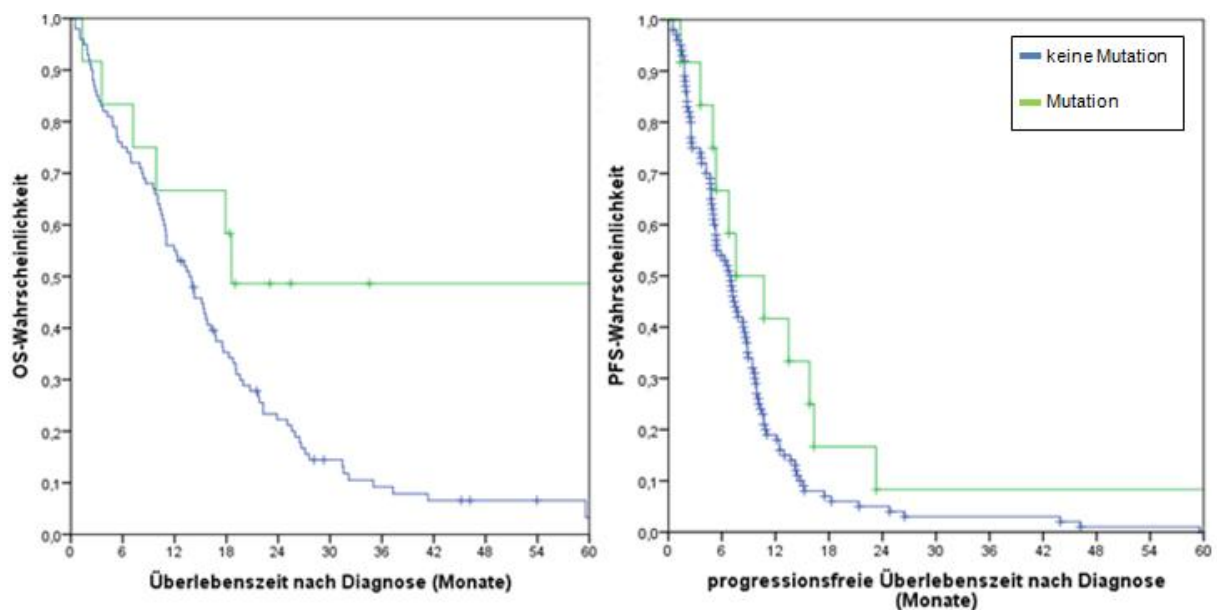


Abbildung 10: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf den Mutationsstatus

Sowohl im medianen OS (19,1 Monate vs. 13,7 Monate; $p=0,089$) als auch im medianen PFS (9,7 vs. 7,4 Monate; $p=0,779$) zeigte sich ein nicht signifikant verlängertes Überleben der Patienten mit einer Tumorgroße $\leq T2$ ($n=30$) im Vergleich zu $\geq T3$ ($n=69$). Auch in den 1-JÜR (70% vs. 53,6%) und den 1-JÜR ohne Progression (37,4% vs. 24,2%) ist dieser Vorteil ersichtlich (s. Abbildung 11 und Tabelle 12).

Tabelle 12: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) bezogen auf Tumorgroße, Lymphknotenbefall und Grading

		Anzahl an Patienten	medianes OS	1-JÜR	medianes PFS	1- JÜR ohne Progression
Tumorgroße	T1 und T2	30	19,1 Monate	70%	9,7 Monate	37,4%
	T3 und T4	69	13,7 Monate	53,6%	7,4 Monate	24,2%
	unbekannt	13	11,0 Monate	38,5%	7,0 Monate	23,4%
LK-Status	positiv	80	14,0 Monate	57,5%	7,2 Monate	31,5%
	negativ	13	15,3 Monate	61,5%	7,2 Monate	0,0%
	unbekannt	19	11,0 Monate	47,4%	5,4 Monate	35,9%
Grading	G1	11	8,6 Monate	36,4%	10,6 Monate	17,7%
	G2	43	15,3 Monate	65,1%	7,7 Monate	23,0%
	G3 und G4	29	15,6 Monate	62,1%	10,4 Monate	41,3%
	nicht beurteilbar	29	11,0 Monate	44,8%	6,6 Monate	25,2%

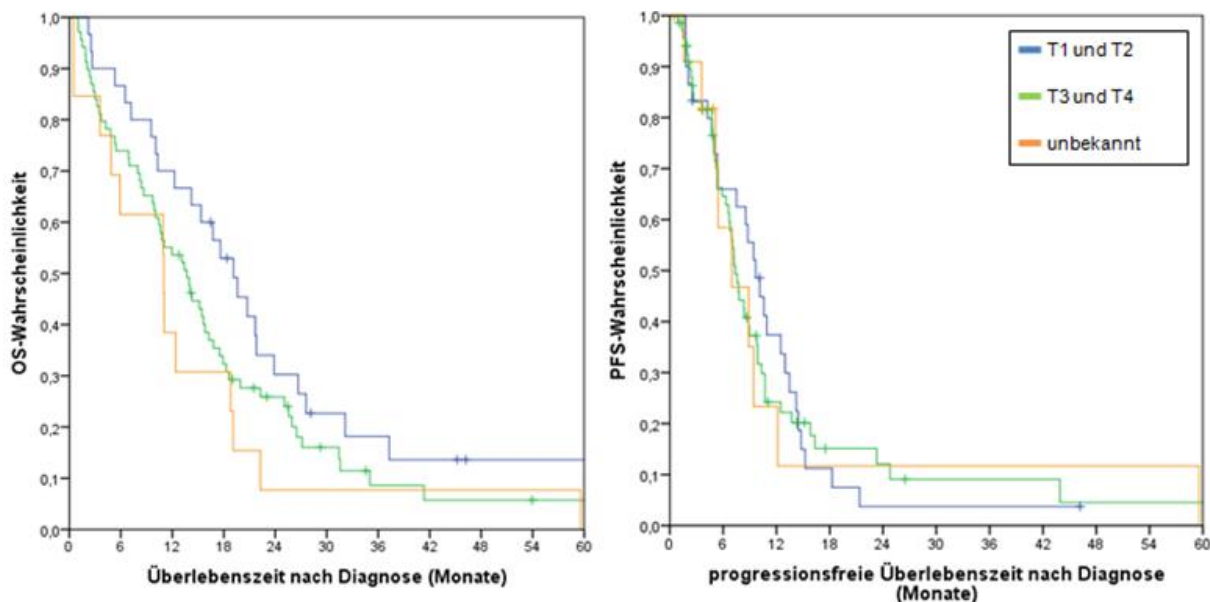


Abbildung 11: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf die Tumorgroße (T-Deskriptor)

Insgesamt ergab sich für die Patienten mit negativem Lymphknotenbefall ein nicht signifikant besseres medianes OS im Vergleich zu einem positiven Nodalbefall (15,3 vs. 14 Monate; $p=0,537$), wohingegen letztere nicht signifikant länger progressionsfrei lebten (31,5 vs. 0%; $p=0,054$, s. Tabelle 12 und Abbildung 12).

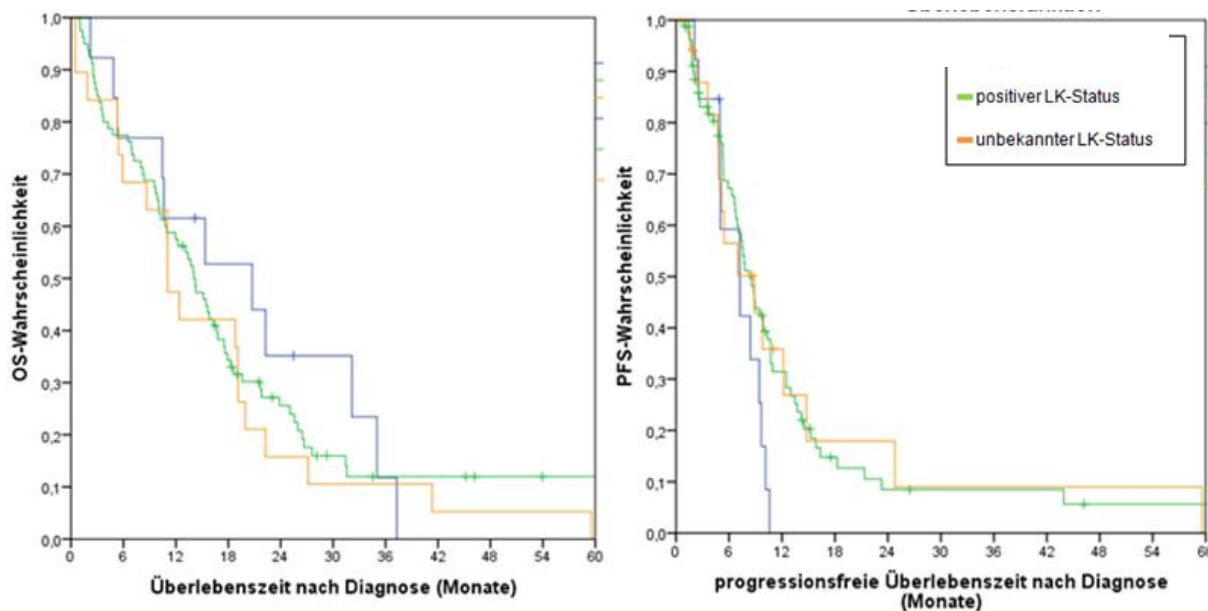


Abbildung 12: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf den Lymphknotenbefall

Patienten mit einem gut differenzierten Tumor hatten ein besseres medianes PFS, aber ein deutlich schlechteres OS und 1-JÜR als alle anderen Differenzierungen (s. Abbildung 13). Keinen eindeutigen Unterschied im Überleben gab es zwischen G2 und G3/G4, wobei letztere länger progressionsfrei lebten. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

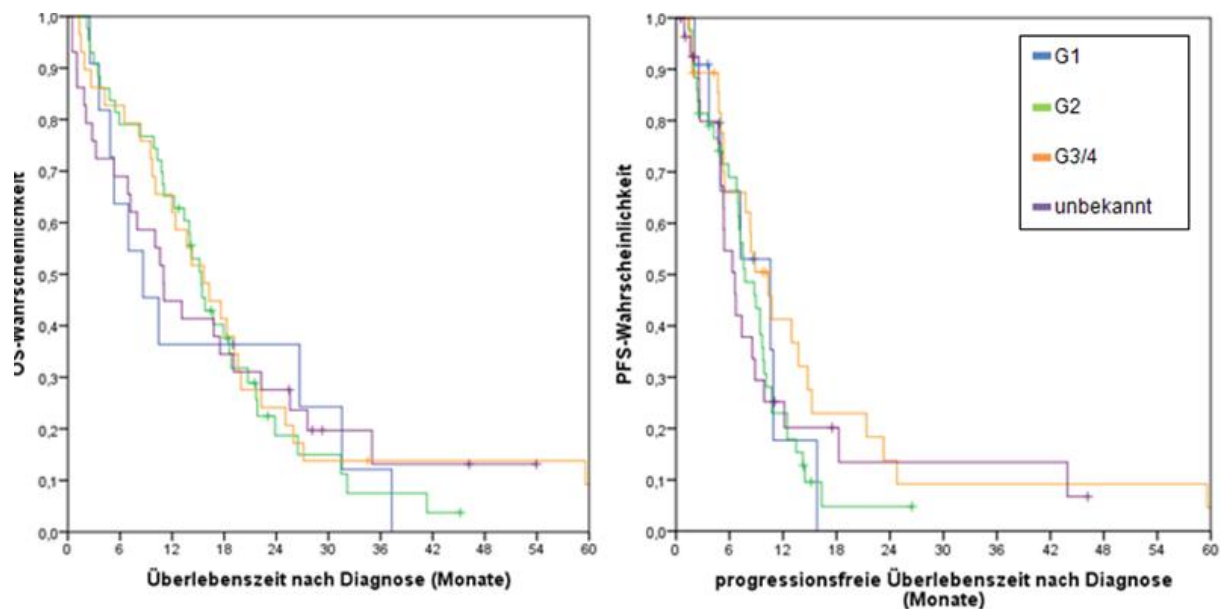


Abbildung 13: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf das Grading

5.2.4 Diagnosesicherung (Staging)

Bei 105 der 112 Patienten (93,8%) erfolgte eine histologische Diagnosesicherung in Form einer Biopsie-Entnahme, lediglich bei 5 Patienten (4,5%) erfolgte diese zytologisch. Bei zwei Patienten erfolgte nur eine klinische Diagnosesicherung aufgrund einer Ablehnung invasiver Diagnostik und aufgrund eines Zufallsbefundes bei einer Kardio-MRT, woraufhin der Patient keine weitere Abklärung wünschte.

Bei 109 Patienten wurde eine invasive Abklärung durchgeführt, deren Bestandteile der Tabelle 13 zu entnehmen sind. Sie stellt eine Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen – invasiv und nicht-invasiv – dar.

Tabelle 13: invasive und nicht-invasive Diagnosesicherung der Studiengruppe (n=112)

nicht-invasive Diagnostik	Anzahl	invasive Diagnostik	Anzahl
Sputumzytologie	5	Bronchoskopie	103
Röntgen-Thorax	65	EBUS-TBNA	53
CT-Thorax	108	Thorakoskopie	16
CT-Abdomen	16	Mediastinoskopie	1
PET-CT	42	perkutane Feinnadelpunktion	1
Thorax-Sonographie	25	Pleurapunktion	4
Abdomen-Sonographie	53	Perikardpunktion	0
Thorax-MRT	1	CT-gesteuerte Biopsie	8
Schädel-MRT	48		
Schädel-CT	31		
Skelett-Szintigraphie	8		

5.2.5 Tumorkonferenz

Insgesamt wurden 98 der 112 Patienten (87,5%) in einer Tumorkonferenz besprochen. Dort wurde für knapp 64% der Patienten die Empfehlung für eine alleinige systemische Therapie ausgesprochen. An zweiter Stelle folgten die simultane Radiochemotherapie und die BSC mit 6,3%. In etwa 78% der Fälle wurde die Empfehlung der Tumorkonferenz umgesetzt (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Empfehlungen der Tumorkonferenz für die Studiengruppe (n=112) und deren Umsetzung

		Anzahl	Prozent (n=112)
Empfehlung der ersten Tumorkonferenz	keine stattgefunden	14	12,5%
	BSC	7	6,3%
	Chemo	72	64,3%
	Chemo und Radiatio	4	3,6%
	palliative OP	5	4,5%
	Radiatio	3	2,7%
	simultane Radiochemo	7	6,3%
Umsetzung der Empfehlung der ersten Tumorkonferenz	nein	7	6,2%
	ja	87	77,7%
	unbekannt	4	3,6%
	keine stattgefunden	14	12,5%
	Gesamt	112	100,0%

5.2.5.1 Überlebensanalysen in Abhängigkeit der Tumorkonferenz-Empfehlung

In Abbildung 14 ist ersichtlich, dass die Patienten, bei denen die Empfehlung der Tumorkonferenz umgesetzt wurde, ein deutlich besseres Überleben hatten im Vergleich zu denen, bei denen die Empfehlung nicht befolgt wurde (15,8 Monate vs. 6,9 Monate; $p \leq 0,001$).

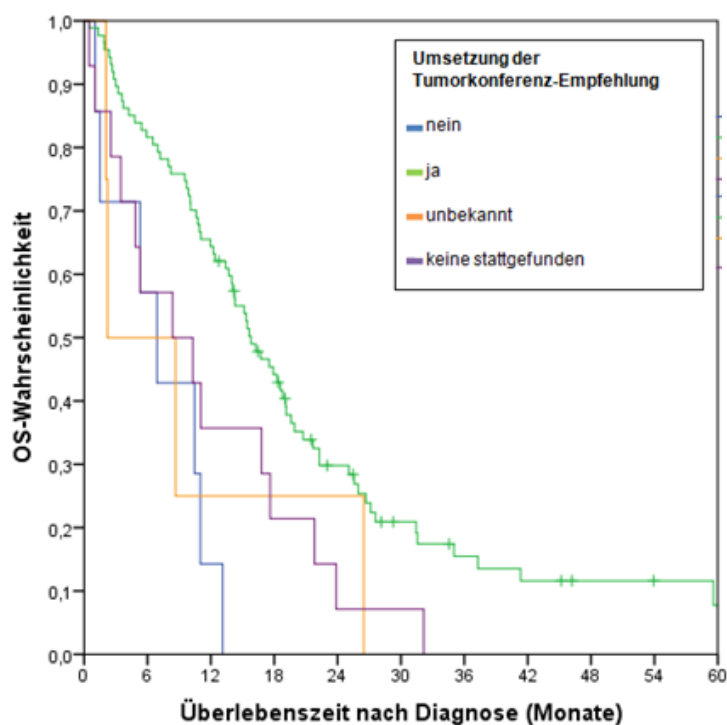


Abbildung 14: OS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf das Umsetzen der Tumorkonferenz-Empfehlung

5.2.6 Therapie

Knapp die Hälfte der Patienten (48,2%) erhielt eine rein systemische Therapie (Chemotherapie oder systemische biologische Therapie - targeted therapy). Danach kommen die Kombination aus systemischer Therapie und Strahlentherapie sowie BSC als alleinige Therapieform (19,6% vs. 13,4%). Nur etwa 5% der Patienten erhielten überhaupt keine Therapie bzw. es waren keine Informationen zu einer Therapie zu erheben. Als Operation wurden hier nur die 15 palliativ durchgeführten Operationen gewertet (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Gesamtübersicht über die Therapie der Studiengruppe (n=112)

Therapie	Anzahl	Prozent (n=112)
OP	3	2,7%
OP+CTX	11	9,8%
OP+CTX+RTX	1	0,9%
CTX	54	48,2%
CTX+RTX	22	19,6%
RTX	1	0,9%
BSC primär	15	13,4%
keine Therapie	5	4,5%
Gesamt	112	100,0%

Von den 23 durchgeführten Operationen waren eine als primär kurativ, 15 als palliativ und sieben als diagnostisch eingestuft. Als kurativ wurde die Operation hier deshalb bezeichnet, da vor der Operation das Ausmaß der Tumorerkrankung anhand der bildgebenden Diagnostik nicht ausreichend festgestellt werden konnte und der Ansatz daher primär kurativ angedacht war. Nur drei Patienten hatten die empfohlene Operation abgelehnt, bei einem Patienten konnte aufgrund der Komorbidität keine Operation durchgeführt werden.

In der folgenden Tabelle 16 ist die Häufigkeit aufgezeigt, mit der die spezifischen Operationsverfahren beim dieser Arbeit zu Grunde liegenden Patientenkollektiv zum Einsatz kamen. Von den 23 operierten Patienten erhielten zwei Patienten eine Lobektomie und 13 Patienten eine atypische Lungenresektion.

Tabelle 16: Spezifische Operationsverfahren der Studiengruppe (n=112)

Art der Operation	Anzahl
Lobektomie	2
atypische Lungenresektion	13
andere OP-Verfahren	8
Ablation von Lungenrundherden	1
Exzision von Lymphknoten	3
bronchoskopische Kryotherapie	1
partielle Pleurektomie	2
explorative Thorakotomie zur Biopsie der Lunge	1

In die weitere Auswertung sowie in die Kaplan-Meier-Berechnungen werden nur die Patienten mit einer Lobektomie, einer atypischen Lungenresektion und einer Pleurektomie eingeschlossen (17 Patienten).

Insgesamt haben 88 der 112 Patienten eine systemische Therapie erhalten, etwa 48% als alleinige Therapieform (s. Tabelle 15). Ein Hauptgrund, der gegen eine systemische Therapie sprach, war zumeist der reduzierte Allgemeinzustand der Patienten (71,4%; s. Tabelle 17).

Tabelle 17: Übersicht über systemische Therapie der Studiengruppe (n=112)

		Anzahl	Prozent (n=112)
systemische Therapie	adjuvant	1	0,9%
	palliativ	87	77,7%
	unbekannt	5	4,5%
	nein	4	3,6%
	nein - abgelehnt	8	7,1%
	nein - Kontraindikation	7	6,3%
	Gesamt	112	100,0%

Die meisten Patienten erhielten eine bis drei systemische Therapien (etwa 31% vs. 26% vs. 24%, s. Tabelle 18). Bei der Firstline-Therapie war diese in 87,5% der Fälle platinhaltig.

Tabelle 18: Anzahl an erhaltenen systemischen Therapien der Studiengruppe (n=112)

Anzahl an system. Therapien	Anzahl der Patienten	Prozent (n=112)
1 Chemo	27	30,7%
2 Chemos	23	26,1%
3 Chemos	21	23,9%
4 Chemos	11	12,5%
5 Chemos	3	3,4%
6 Chemos	2	2,3%
7 Chemos	1	1,1%

Bei der Firstline-Therapie wurde bei 75% der Patienten eine Kombination aus zwei Substanzen bevorzugt, während bei der Second- und Thirdline-Therapie hauptsächlich eine Monotherapie angewandt wurde (87% vs. 84%, s. Tabelle 19). Davon erhielten bei der Firstline-Therapie vier Patienten eine sogenannte targeted therapy (4,5%), bei der Secondline 25 Patienten (40,1%) und bei der Thirdline 17 Patienten (44,7%), alle jeweils als Monotherapie.

Tabelle 19: Anzahl der erhaltenen Chemotherapie-Substanzen der Studiengruppe (n=112)

Anzahl an Substanzen	Firstline		Secondline		Thirdline	
	Anzahl	% (n=88)	Anzahl	% (n=61)	Anzahl	% (n =38)
Monotherapie	16	18,2%	53	86,9%	32	84,2%
2 Substanzen	66	75,0%	7	11,5%	5	13,2%
3 Substanzen	6	6,8%	1	1,6%	1	2,6%
Gesamt	88	100%	74	100 %	38	100 %

Bei der Monotherapie wurden als Zytostatika hauptsächlich Carboplatin bei der Firstline-Therapie verabreicht (fünf von 16) und jeweils Erlotinib bei der Secondline- (18 von 53) und der Thirdline-Therapie (zehn von 32). Bei den acht Patienten, die im Rahmen der First- bis Thirdline-Therapie drei Substanzen erhielten, war dies in 87,5% der Fälle der monoklonale Antikörper Bevacizumab.

Etwa 11% der 112 Patienten mit systemischer Therapie wurden einer Erhaltungstherapie zugeführt. Diese zwölf Erhaltungstherapien wurden mit Pemetrexed mono bzw. Bevacizumab mono bzw. einer Kombination beider Substanzen (50% vs. 33,3% vs. 8,3%) durchgeführt. Lediglich bei einem Patienten war die Substanz nicht zu eruieren. Zu einem Progress der Erkrankung während der Erhaltungstherapie kam es bei etwa 83% der Patienten.

Von den zwölf Patienten mit positivem Mutationsstatus (fünf EGFR-Mutationen, eine ALK-Translokation und sechs aktivierende KRAS-Mutationen) haben elf Patienten eine systemische Therapie erhalten. Von den fünf Patienten mit EGFR-Mutation erhielten alle bereits bei der Firstline-Therapie – bzw. bei deren Umstellung nach Erhalt des Mutations-Ergebnisses – eine entsprechende targeted therapy mit Erlotinib oder Gefitinib, wobei es bei jeweils zwei Patienten zu einer Remission bzw. einem Progress kam, das Ergebnis eines Patienten ist unbekannt.

Insgesamt erhielten von den 61 Patienten, bei denen eine zweite systemische Therapie durchgeführt wurde, etwa 41% eine targeted therapy, davon 72% den Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib und 24% den monoklonalen Antikörper Nivolumab.

Die Ergebnisse der systemischen Therapie sind der Tabelle 20 zu entnehmen. Zu einem Progress der Erkrankung kam es bei der Firstline-Therapie bei 12,5% der Patienten, bei der Secondline bei etwa 43% und bei der Thirdline bei 50% der Patienten.

Tabelle 20: Ergebnisse der systemischen Therapie der Studiengruppe (n=112)

Ergebnis der systemischen Therapie	Firstline		Secondline		Thirdline	
	Anzahl	% (n=88)	Anzahl	% (n=61)	Anzahl	% (n=38)
stable disease	19	21,6%	3	4,9%	6	15,8%
partielle Remission	21	23,9%	3	4,9%	1	2,6%
komplette Remission	2	2,3%	0	0%	0	0%
Progress	11	12,5%	26	42,6%	19	50%
Abbruch	19	21,6%	17	27,9%	4	10,5%
verstorben unter Therapie	3	3,4%	8	13,1%	5	13,2%
laufende Therapie	0	0%	0	0%	0	0%
Nebenwirkungen	7	8,0%	0	0%	1	2,6%
unbekannt	6	6,8%	4	6,6%	2	5,3%
Gesamt	88	100%	61	100%	38	100%

Von den insgesamt 38 palliativen Bestrahlungen erfolgten 24 lokal, die restlichen 14 peripher, beispielsweise als prophylaktische Schädelbestrahlung oder zur Bestrahlung von bereits vorhandenen Fernmetastasen. Insgesamt wurde von vier Patienten die empfohlene Radiotherapie abgelehnt, bei vier weiteren Patienten gab es eine Kontraindikation aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes. 26 der 38 Patienten erhielten nur eine Strahlentherapie, neun Patienten eine zweite, zwei Patienten eine dritte und nur ein Patient wurde insgesamt vier Strahlentherapien unterzogen.

Der Hauptanteil der Patienten befand sich bei der ersten Strahlentherapie in einem ECOG-Stadium 0 bzw. 1 (47,4% vs. 31,6%) und bei Diagnosestellung in einem Alter zwischen 50 und 70 Jahren (76,3%). Das Ergebnis der ersten Strahlentherapie – im Rahmen der Tumornachsorge-Untersuchungen erhoben – ist in Tabelle 21 ersichtlich. Nur die lokale Strahlentherapie wird in der weiteren Auswertung sowie in den Kaplan-Meier-Kurven berücksichtigt.

Tabelle 21: Ergebnisse der Strahlentherapie-Patienten der Studiengruppe (n=38 von 112)

		Anzahl	Prozent
Ergebnis der ersten Radiatio	komplette Remission	1	2,6%
	partielle Remission	10	26,3%
	Progress	1	2,6%
	lokaler Progress	3	7,9%
	peripherer Progress	3	7,9%
	Regression	2	5,3%
	stable disease	5	13,2%
	keine Nachuntersuchung (Tod)	4	10,5%
	unbekannt	9	23,7%

Etwa 13 % der Patienten erhielten als primäre Therapie die BSC, entweder weil sie alle anderen Therapieformen ablehnten, ihr Allgemeinzustand oder anderes gegen eine Therapie sprach oder sie ab der Erstdiagnose nicht lange genug lebten, um einer Therapie zugeführt zu werden (s. Tabelle 22). Etwa 30% der Patienten erhielten die BSC als sekundäre Therapieform – das bedeutet anschließend an eine Operation, systemische oder Strahlentherapie – aufgrund des Patientenwillens oder des Beschlusses der behandelnden Ärzte.

Von den bis zum Ende der Nachuntersuchungszeit (23.01.2020) noch lebenden sieben Patienten erhielten sechs bisher keine BSC bzw. war darüber keine Auskunft zu erhalten.

Tabelle 22: Best supportive care in der Studiengruppe (n=112)

		Anzahl	Prozent
BSC	nein	35	31,3%
	primär	15	13,4%
	sekundär	33	29,5%
	lebt noch (bisher kein bsc)	6	5,4%
	unbekannt	23	20,5%

5.2.6.1 Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der Therapie

Das längste mediane OS hatte die Patienten, die eine Kombination aus palliativer Operation (Pneumektomie, Lobektomie, atypische Lungenresektion) und systemischer Therapie erhielten (27,1 Monate, s. Tabelle 23 und Abbildung 15). Dieses verlängerte Überleben im Vergleich zur alleinigen systemischen Therapie, systemischen und Strahlentherapie, primären BSC und zu keiner/unbekannter Therapie ist zum Teil statistisch signifikant ($p=0,041$ bzw. $p=0,13$ bzw. $p<=0,001$ bzw. $p=0,004$).

Das längste mediane PFS ist ebenso wie das längste mediane OS in der Gruppe der Patienten zu finden, die eine Kombination aus palliativer Operation und systemischer Therapie erhielten (10,6 Monate). Dieses verlängerte PFS ist im Vergleich zur primären BSC signifikant ($p=0,002$).

Zu den übrigen Therapiegruppen – alleinige Operation bei drei Patienten, alleinige Strahlentherapie bei einem Patientem, Kombination aus OP und systemischer und Strahlentherapie bei einem Patienten – ist aufgrund der geringen Fallzahlen keine Aussage bezüglich einer statistisch signifikanten Überlebenswahrscheinlichkeit möglich.

Tabelle 23: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Therapiegruppen

Therapiegruppen	Anzahl an Patienten	medianes OS	1-JÜR	medianes PFS	1-JÜR ohne Progression
OP + CTX	11	27,1 Monate	90,9%	10,6 Monate	45,5%
CTX+ RTX	22	17,6 Monate	77,3%	8,9 Monate	31,8%
CTX	54	15,8 Monate	55,6%	7,0 Monate	16,7%
BSC	15	5,3 Monate	13,3%	3,6 Monate	6,7%
keine/unbekannte Therapie	5	4,9 Monate	20,0%	2,1 Monate	20,0%

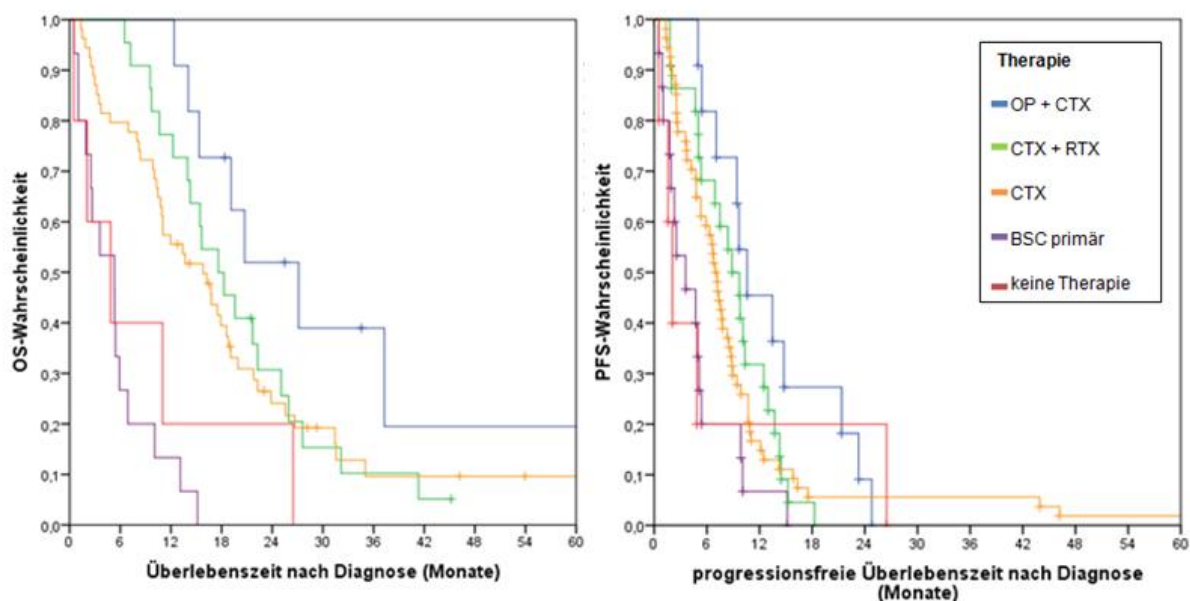


Abbildung 15: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf die Therapiegruppen

5.2.7 Verlauf

Im Folgenden wird der klinische Verlauf der Patienten – ob ein Progress stattfand und Fernmetastasen auftraten – bis zum Ende der zweiten Nachuntersuchungszeit (23.01.2020) bzw. dem Tod der Patienten beschrieben.

Insgesamt entwickelten knapp 51% der 112 Patienten im weiteren Verlauf einen lokalen Progress, bei etwa 3% der Patienten fand ein peripherer Progress statt und bei 25% ein lokaler und peripherer Progress. Keinen Progress hingegen hatten etwa 13% der 112 Patienten (s. Tabelle 24).

Tabelle 24: Entwicklung eines Progresses in der Studiengruppe (n=112)

Progress	Anzahl an Patienten	Prozent
kein Progress	15	13,4%
lokal isoliert	37	33,0%
lokal und V.a. peripher	11	9,8%
lokal, peripher unbekannt	9	8,0%
peripher isoliert	2	1,8%
peripher, lokal unbekannt	1	0,9%
V.a. peripher, lokal unbekannt	2	1,8%
lokal und peripher	28	25,0%
unbekannt	7	6,3%
Gesamt	112	100,0%

Insgesamt entwickelten 31 Patienten im Verlauf definitive Fernmetastasen (27,7%), davon hatten etwa 65% Metastasen in einem und etwa 36% Metastasen in mehreren Organsystemen. Bei zwei Patienten wurde lediglich der Verdacht auf Fernmetastasen geäußert. In der unten stehenden Tabelle Tabelle 25 kann entnommen werden, welche Fernmetastasen am häufigsten nachgewiesen wurden. In der Gesamtsumme ergeben diese mehr als die 31 Patienten mit gesicherten Fernmetastasen, da einige Patienten eine Kombination aus verschiedenen Fernmetastasen aufwiesen. Die sonstigen Fernmetastasen wurden bei zwei Patienten in der Niere /Nebenniere nachgewiesen, ansonsten bei jeweils einem Patienten in Herz, Schilddrüse, zervikalen Lymphknoten oder der Haut.

Tabelle 25: Einteilung und Zahlen zu den wichtigsten Fernmetastasen der Studiengruppe (n=112)

Fernmetastasen	Anzahl an Patienten	Prozent (n=31)
zerebral	13	41,9%
hepatisch	14	45,2%
ossär	12	38,7%
sonstige Metastasen	6	19,4%

Der Überlebens- und Progressionsstatus der Patienten betrifft den Zeitraum von Beginn der Untersuchung (01.01.2009) bis zum Ende der zweiten Nachuntersuchungszeit (23.01.2020). Insgesamt lebten von den 112 Patienten mit NSCLC im Stadium IVa mit isoliert kontralateralen Metastasen noch sieben Patienten (6,3%), wobei zu einem Patienten keine weiteren Daten vorliegen und alle diese Patienten einen beschriebenen Progress hatten. Von den 105 verstorbenen Patienten hatten 79% einen Progress, insgesamt kam es bei 80% der 112 Patienten – lebend oder bereits verstorben - zu einem Fortschreiten der Erkrankung (s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Übersicht über den Überlebens- und Progressionsstatus der Studiengruppe (n=112)

		Überlebensstatus			
		lebt (n=7)		verstorben (n=105)	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Progressions- Status	Progression nein	0	0%	22	21%
	Progression ja	7	100%	83	79%
	Gesamt	7	100%	105	100%

5.2.8 Uni- und multivariable Überlebensanalysen

Für das Erreichen genügend großer Fallzahlen wurden in den uni- und multivariablen Überlebensanalysen die Therapiegruppen teilweise zusammengefasst. Patienten mit BSC bzw. keiner Therapie wurden zusammengefasst, ebenso wurden die drei operierten Patienten und ein Patient mit Operation und Radiochemotherapie zu Operation mit (Radio-) Chemotherapie gerechnet. Der eine Patient mit Radiotherapie wurde zu Chemoradiotherapie gezählt.

In der univariablen Analyse für das OS erwies sich die Operation mit kombinierter (Radio-) Chemotherapie als die für das OS günstigste Therapie. Gegenüber dieser Therapiegruppe zeigten Patienten mit alleiniger Chemotherapie eine HR von 1.808 (95%-KI 0.928-3.525; $p=0.082$) und nicht operierte Patienten mit Radiochemotherapie eine HR von 1.655 (95%-KI 0.789-3.471; $p=0.182$; s.Tabelle 27). Ein demgegenüber deutlich und hoch signifikant schlechteres OS zeigten die Patienten mit BSC bzw. keiner Therapie. Nach Risikoadjustierung unterschieden sich die alle Therapiegruppen noch deutlicher und allesamt signifikant von der Referenzgruppe Operation mit (Radio-)Chemotherapie. Hinsichtlich des PFS zeigte ebenfalls die Therapiegruppe der Operierten mit (Radio-)Chemotherapie das beste Überleben in der univariablen Analyse gegenüber BSC bzw. keiner Therapie mit einer HR von 3.606 (95%-KI 1.714-7.589; $p=0.001$). In der multivariablen Analyse war diese Therapiegruppen allen anderen deutlich und signifikant überlegen (s. Tabelle 28).

Ebenso erwiesen sich in der univariablen Analyse für das OS der ECOG-Status und die Umsetzung der TK-Empfehlung als signifikante unabhängige Einflussvariablen: Patienten mit einem ECOG-Status von mindestens 2 zeigten mit einer HR von 2.996 ein dreifach höheres Sterberisiko gegenüber Patienten mit einem ECOG ≤ 1 (95%-KI 1.806-4.971; $p<0.001$). Dies bestätigte auch die multivariable Analyse: die HR für das OS betrug nach Risikoadjustierung 3.715 (95%-KI 1.749-6.688; $p<0.001$). Ein deutlich und signifikant niedrigeres OS für Patienten ohne Umsetzung der Therapieempfehlung gegenüber Patienten mit einer Umsetzung der Therapieempfehlung zeigte sich in der univariablen Analyse mit einer HR von 2.291 (95%-KI 1.440-3.645; $p<0.001$). Dieser Effekt war in der multivariablen Analyse geringer und nicht mehr signifikant (HR 1.577; 95%-KI 0.867-2.869; $p=0.136$).

In der univariablen Analyse für das PFS zeigten Patienten mit positivem Mutationsstatus mit einer HR von 0.368 (95%-KI 0.160-0.845; $p=0.019$) ein signifikant besseres PFS als Patienten ohne Mutation, in der multivariablen Analyse hingegen war dieser Effekt nicht mehr signifikant.

Alle anderen Variablen zeigten sich sowohl in den uni- als auch multivariablen Analysen bezüglich OS und PFS nicht signifikant (s. Tabelle 27 und Tabelle 28).

Tabelle 27: uni- und multivariable Analysen bezüglich OS der Studiengruppe (n=112)

Gesamtüberleben						
Parameter		Anzahl	univariable Analyse		multivariable Analyse	
			HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Therapie	OP (+ CTX ± RTX)	15	1.000		1.000	
	CTX	54	1.808 (0.928-3.525)	0.082	3.564 (1.432-8.873)	0.006
	CTX + RTX	23	1.655 (0.789-3.471)	0.182	3.958 (1.498-10.455)	0.006
	BSC / keine Therapie	20	6.857 (3.165-14.855)	<0.001	9.649 (3.075-30.276)	<0.001
Geschlecht	Männer	82	1.000		1.000	
	Frauen	30	0.798 (0.497-1.281)	0.350	0.893 (0.468-1.705)	0.733
Alter	<60	26	1.000		1.000	
	60-69,9	44	0.950 (0.569-1.586)	0.845	0.913 (0.487-1.712)	0.776
	70-79,9	27	0.874 (0.488-0.1566)	0.651	1.283 (0.628-2.621)	0.495
	80+	15	1.143 (0.599-2.181)	0.685	0.513 (0.233-1.129)	0.097
ECOG-Status	≤1	71	1.000		1.000	
	≥2	23	2.996 (1.806-4.971)	<0.001	3.715 (1.995-6.918)	<0.001
	unbekannt	18	3.387 (1.932-5.937)	<0.001	3.420 (1.749-6.688)	<0.001
Raucher	ja	90	1.000		1.000	
	nein	8	0.441 (0.178-1.094)	0.077	0.546 (0.183-1.627)	0.277
	unbekannt	14	0.968 (0.508-1.847)	0.922	1.612 (0.735-3.539)	0.234
Histologie	Adenokarzinom	67	1.000		1.000	
	Plattenepithelkarzinom	38	0.939 (0.608-1.451)	0.777	0.457 (0.252-0.831)	0.010
	sonstige	7	1.325 (0.600-2.928)	0.487	1.205 (0.437-3.323)	0.718
Tumorgroße	T1+2	30	1.000		1.000	
	T3+4	69	1.499 (0.932-2.412)	0.095	1.490 (0.851-2.609)	0.163
	unbekannt	13	1.979 (1.002-3.908)	0.049	2.031 (0.713-5.788)	0.185
Lymphknotenbefall	positiv	80	1.000		1.000	
	negativ	13	0.835 (0.440-1.585)	0.581	1.085 (0.495-2.378)	0.838
	unbekannt	19	1.202 (0.721-2.006)	0.480	1.047 (0.452-2.429)	0.914
Grading	G1	11	1.000		1.000	
	G2	43	0.885 (0.437-1.791)	0.733	1.625 (0.642-4.110)	0.305
	G3+4	29	0.809 (0.388-1.690)	0.573	1.854 (0.690-4.979)	0.221
	unbekannt	29	0.890 (0.425-1.864)	0.757	0.703 (0.282-1.752)	0.450
Mutationsstatus	negativ	100	1.000		1.000	
	positiv	12	0.498 (0.229-1.081)	0.078	0.542 (0.212-1.387)	0.201
Umsetzen TK-Empfehlung	ja	87	1.000		1.000	
	nein/ keine stattgefunden	25	2.291 (1.440-3.645)	<0.001	1.577 (0.867-2.869)	0.136

Tabelle 28: uni- und multivariable Analysen bezüglich PFS der Studiengruppe (n=112)

Progressionsfreies Überleben						
Parameter		Anzahl	univariable Analyse		multivariable Analyse	
			HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Therapie	OP (+ CTX ± RTX)	15	1.000		1.000	
	CTX	54	1.751 (0.900-3.407)	0.099	2.872 (1.191-6.925)	0.019
	CTX + RTX	23	1.718 (0.822-3.592)	0.150	2.569 (1.021-6.464)	0.045
	BSC / keine Therapie	20	3.606 (1.714-7.589)	0.001	3.363 (1.177-9.612)	0.024
Geschlecht	Männer	82	1.000		1.000	
	Frauen	30	0.803 (0.499-1.291)	0.365	1.010 (0.541-1.885)	0.976
Alter	<60	26	1.000		1.000	
	60-69,9	44	1.224 (0.729-2.054)	0.445	1.279 (0.687-2.381)	0.437
	70-79,9	27	0.901 (0.503-1.616)	0.727	0.941 (0.455-1.947)	0.869
	80+	15	1.114 (0.577-2.150)	0.747	0.713 (0.321-1.584)	0.407
ECOG-Status	≤1	71	1.000		1.000	
	≥2	23	2.040 (1.242-3.350)	0.005	2.025 (1.128-3.636)	0.018
	unbekannt	18	3.860 (2.123-7.018)	<0.001	3.758 (1.763-8.007)	0.001
Raucher	ja	90	1.000		1.000	
	nein	8	0.616 (0.249-1.522)	0.293	0.827 (0.282-2.428)	0.730
	unbekannt	14	0.758 (0.402-1.430)	0.393	1.008 (0.481-2.115)	0.983
Histologie	Adenokarzinom	67	1.000		1.000	
	Plattenepithelkarzinom	38	0.999 (0.645-1.547)	0.995	0.712 (0.395-1.283)	0.258
	sonstige	7	1.042 (0.469-2.317)	0.919	0.721 (0.261-1.991)	0.527
Tumorgröße	T1+2	30	1.000		1.000	
	T3+4	69	1.338 (0.831-2.156)	0.231	1.188 (0.678-2.081)	0.547
	unbekannt	13	1.844 (0.929-3.658)	0.080	2.406 (0.896-6.459)	0.081
Lymphknotenbefall	positiv	80	1.000		1.000	
	negativ	13	1.393 (0.727-2.670)	0.318	1.564 (0.684-3.576)	0.289
	unbekannt	19	1.298 (0.777-2.169)	0.319	1.024 (0.467-2.248)	0.952
Grading	G1	11	1.000		1.000	
	G2	43	0.780 (0.387-1.574)	0.488	1.190 (0.460-3.077)	0.720
	G3+4	29	0.646 (0.308-1.355)	0.248	1.498 (0.553-4.063)	0.427
	unbekannt	29	0.868 (0.413-1.825)	0.708	0.790 (0.307-2.035)	0.626
Mutationsstatus	negativ	100	1.000		1.000	
	positiv	12	0.368 (0.160-0.845)	0.019	0.443 (0.163-1.204)	0.111
Umsetzen TK-Empfehlung	ja	87	1.000		1.000	
	nein/keine stattgefunden	25	1.930 (1.220-3.055)	0.005	1.475 (0.798-2.727)	0.215

5.2.9 Todesdaten

Von den 105 verstorbenen Patienten waren diese im Mittel zum Todeszeitpunkt etwa 68 Jahre alt. Der jüngste Patient starb mit etwa 27 Jahren und der älteste mit 89 Jahren.

Tabelle 29: Todesalter der Studiengruppe (n=112)

Alter bei Tod	Anzahl	Prozent
20,0 - 29,9	1	1,0%
40,0 - 49,9	4	3,8%
50,0 - 59,9	16	15,2%
60,0 - 69,9	42	40,0%
70,0 - 79,9	26	24,8%
80,0 - 89,9	16	15,2%
Gesamt	105	100%

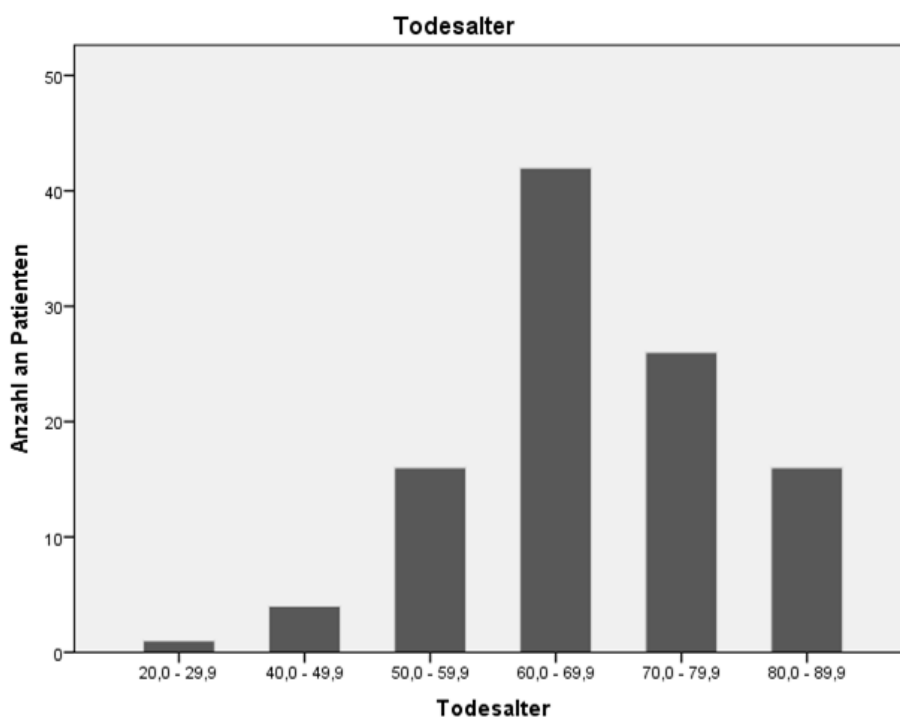


Abbildung 16: Todesalter der Studiengruppe (n=112)

Bei insgesamt 86 der 112 Patienten war der Tod im Todesschein als tumorabhängig vermerkt. In 50% der Fälle (n=56) ist als Todesursache die jeweilige Grunderkrankung zu nennen. An zweiter Stelle steht die respiratorische Insuffizienz mit 13,4%. Die sonstigen Todesursachen sind der Tabelle 30 zu entnehmen.

Tabelle 30: Todesursachen der Studiengruppe (n=112)

Todesursache		Anzahl	Prozent
C34.0	Hauptbronchus	2	1,8%
C34.1	Lungenoberlappen	13	11,6%
C34.3	Lungenunterlappen	8	7,1%
C34.8	Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	1	0,9%
C34.9	Lunge o.n.A.	32	28,6%
E83.58	Sonstige Störungen des Kalziumstoffwechsels	1	0,9%
I26.9	Lungenembolie	1	0,9%
I46.9	Herzstillstand	3	2,7%
I50.9	Herzinsuffizienz	1	0,9%
J18.9	Pneumonie	3	2,7%
J96.60	respiratorische Insuffizienz	15	13,4%
R09.2	Atemstillstand	1	0,9%
R57.2	septischer Schock	1	0,9%
R57.8	sonstiger Schock	2	1,8%
R58	Blutung	2	1,8%
R64	Kachexie	1	0,9%
unbekannt		25	22,3%
Gesamt		112	100%

6 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit zeigte das Grundkollektiv von 275 NSCLC-Patienten im Stadium IVa ein medianes OS von elf Monaten, eine 1-JÜR von 47% und eine 5-JÜR von 5%. Diese Daten stammen aus dem Zeitraum 2009 bis 2015 und ähneln denen im Jahresbericht des Tumorzentrums Regensburg von 2002-2017 mit einer 1-JÜR von 30% und einer 5-JÜR von 3% im Stadium IV eines NSCLC (35).

In der Literatur wird für das Stadium IV (M1a und M1b) ein medianes OS von vier bis acht Monaten beschrieben, das durch die Einführung von zielgerichteten Therapien sogar bis zu zwölf Monaten verlängert werden kann, mit einer 1-JÜR von etwa 20-33% und einer 5-JÜR von 2,4% (36–41). Die Zahlen der vorliegenden Studie sind höher, da nur das Stadium IVa eingeschlossen wurde. Diese unterschiedliche Prognose von Patienten im selben Stadium beim fortgeschrittenen NSCLC lässt vermuten, dass es sich um eine heterogene Krankheit handelt (42).

Unterteilt in die einzelnen Subgruppen des M1a-Status, zeigte die Studiengruppe mit isolierten, kontralateralen Metastasen mit 14 Monaten ein besseres medianes OS und mit sieben Monaten ein besseres medianes PFS im Vergleich zu den Patienten mit pleuralem Befall bzw. mit sonstigen Kombinationen, allerdings nicht signifikant.

Dieser Überlebensunterschied innerhalb des M1a-Stadiums wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In der Studie von *Ou et al.* wurden 1.148 Patienten mit kontralateralen Metastasen untersucht und mit Patienten mit Pleurakarzinose und malignem Perikarderguss verglichen. Erstere zeigten hierbei – ebenso wie in der vorliegenden Studie - ein verlängertes medianes Überleben (sieben vs. fünf vs. drei Monate) und eine verbesserte 1-JÜR (31,1% vs. 22,7% vs. 17,7%) sowie 5-JÜR (4,3% vs. 3,9% vs. 3,4%) (37). Die Patienten mit malignem Perikarderguss hatten somit ein deutlich schlechteres Outcome und sollten daher laut Autoren eher dem Stadium M1b als dem Stadium M1a zugeordnet werden (37). Limitierend muss aber erwähnt werden, dass in der Studie von *Ou et al.* nicht alle kontralateralen Herde histopathologisch untersucht wurden und somit auch benigne Rundherde vorgelegen haben können.

Im *IASLC Project 2015* hingegen konnten keine signifikanten Überlebensunterschiede in den einzelnen M1a-Stadien festgestellt werden. Von den insgesamt 324 NSCLC-Patienten im M1a-Stadium wies etwa ein Drittel der Patienten kontralaterale Metastasen auf und hatten ein medianes Überleben von zwölf Monaten (43).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der retrospektiven Studie von *Dias et al.* (44). Die Autoren untersuchten das unterschiedliche Überleben des M1-Status nach der neuen 8. TNM-Klassifikation, die 2017 in Kraft trat. Von den 288 metastasierten Patienten befanden sich 112 Patienten im Stadium M1a (39%), dessen Definition in der 7. und 8. TNM-Klassifikation gleich blieb. Patienten im Stadium M1a zeigten untereinander keine signifikanten Überlebensunterschiede, auch nicht im Vergleich zum M1b-Stadium (einzelne extrathorakale Metastasen) mit einem medianen Überleben von elf vs. zehn Monaten. Der Überlebensvorteil im medianen Überleben gegenüber M1c-Patienten (multiple extrathorakale Metastasen) mit nur vier Monaten hingegen war signifikant (44).

Diese Ergebnisse ebenso wie die des *IASLC Projects* untermauern den Vorschlag, das M1a-Stadium in der 8. TNM-Klassifikation beizubehalten und fernmetastasierte Patienten in die Stadien M1b und M1c einzuteilen (43, 44). Ebenso wird die neue Einteilung in ein Stadium IVa (M1a und M1b, da keine signifikanten Unterschiede im Überleben zu finden waren und somit eine ähnliche Prognose vorliegt) und ein Stadium IVb (M1c mit signifikanten Unterschieden) befürwortet (44).

In unserem Gesamtkollektiv hatten Frauen ein deutlich längeres medianes OS und PFS sowie auch eine höhere 1-JÜR als Männer. Dieser Überlebensvorteil des weiblichen Geschlechts im Stadium IV wird mehrheitlich auch in der Literatur beschrieben (19, 21, 40, 45–47). Der Grund dafür könnte sein, dass Frauen mit einem NSCLC häufiger Nichtraucher sind und eher ein Adenokarzinom sowie eine EGFR-Mutation aufweisen, die allesamt mit einer besseren Prognose assoziiert werden (21, 39, 40, 46, 48–50). Interessanterweise ist dieser geschlechterspezifische Unterschied in der vorliegenden Studiengruppe genau umgekehrt; hier hatten die Männer mit isoliert kontralateralen Metastasen ein längeres OS und PFS, allerdings nicht signifikant. Frauen hingegen wiesen deutlich höhere (progressionsfreie) Überlebensraten auf und mit 88 Monaten war das längste Überleben ebenfalls in dieser Gruppe zu finden.

Liao et al. untersuchten in ihrer Studie 5.700 Patienten mit kontralateralen Metastasen und kamen zu demselben Ergebnis wie in der Gesamtpopulation: Frauen überlebten länger als Männer, allerdings wurden nur Patienten mit Platten- und Adenokarzinom untersucht (41).

In Bezug auf das Alter hatten die Patienten unserer Studiengruppe mit einem Diagnosealter unter 60 bzw. unter 50 Jahren das längste mediane OS und PFS. Ein höheres Alter wird auch in der Literatur meist mit einem schlechteren Outcome assoziiert (19, 21, 45, 47).

Albain et al. analysierten knapp 2.500 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und fanden heraus, dass sowohl der Performance-Status, wie auch das Alter und das Geschlecht eine prognostische Rolle spielen, das Rauchverhalten blieb in den Analysen allerdings unberücksichtigt (50). Gleiches zeigt sich in der Studie von *Radzikowska et al.* mit über 20.000 Patienten mit einem NSCLC aller Stadien (51).

Bei 80% der Studiengruppe war ein positiver Raucherstatus zu erheben. Der durchschnittliche Nikotinkonsum war bei den Männern (ca. 80% Raucher) mit 50 pack years höher als bei den Frauen (60% Raucherinnen) mit 33 pack years. In den Überlebensanalysen konnte ein Vorteil der Nichtraucher gegenüber den Rauchern gezeigt werden, sowohl im OS (31,6 Monate vs. 14,1 Monate) als auch der 1-JÜR, allerdings nicht signifikant. Der Raucheranteil beträgt in der Literatur in etwa 68 – 87% und ist somit mit den vorliegenden Daten vergleichbar (31, 44, 50). Ebenso wurde in diversen Studien bewiesen, dass neben dem Performance-Status der Patienten auch das Rauchverhalten ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben beim NSCLC ist (40, 47, 50). In der Studie von *Kawaguchi et al.* hatten Nichtraucher aller NSCLC-Stadien im Vergleich zu Rauchern ein um elf Monate signifikant besseres Überleben hatten (50). *Janjigian et al.* konnten 2010 in einer Studie mit über 2.000 fortgeschrittenen NSCLC-Patienten zeigen, dass sowohl Nichtraucher gegenüber Rauchern ein hochsignifikant verlängertes Gesamtüberleben hatten (18 Monate vs. elf Monate) als auch Patienten mit weniger als 15 pack years gegenüber denen mit mehr als 15 pack years einen Überlebensvorteil von etwa vier Monaten zeigten (46). Beide Ergebnisse waren signifikant, allerdings muss erwähnt werden, dass sowohl Patienten mit Stadium IIIB als auch IV eingeschlossen wurden. Auch die Definition der Nichtraucher wird in der Literatur heterogen verwendet, in der Studie von *Janjigian et al.* waren es beispielsweise Patienten mit weniger als 100 Zigaretten.

Insgesamt konnte in der Studie von *Janjigian et al.* erstmals gezeigt werden, dass neben dem Rauchen an sich als unabhängigen prognostischen Faktor auch die Anzahl an pack years einen Einfluss auf das Überleben hat (46). Interessant scheint auch, dass sowohl Nichtraucher als auch Patienten mit weniger als 15 pack years häufiger EGFR-Mutationen aufwiesen als solche mit mehr als 15 pack years, wobei hier erwähnt sei, dass nur Mutationen im Exon 19 und 21 – mit knapp 90% die häufigsten EGFR-Mutationen eingeschlossen wurden (46, 83). Somit könnte das verbesserte Überleben bei Nichtrauchern auch in der häufigeren EGFR-Mutationsrate und dem damit verbundenen besseren Ansprechen auf TKI begründet sein (46).

Anhand der Tumorhistologie (60% Adeno- vs. 34% Plattenepithelkarzinome) konnte kein signifikanter Überlebensvorteil einer Gruppe gezeigt werden, weder im OS noch im PFS, allerdings wies das Plattenepithelkarzinom eine bessere 1-JÜR im Vergleich zum Adenokarzinom auf. Mit einem Anteil an 40-80% Adenokarzinomen in der Literatur liegen unsere Ergebnisse im Durchschnitt (31, 37, 41, 44, 72). Der histologische Subtyp als Prognosefaktor für das Überleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. *Tarek et al.* konnten in ihrer Studie mit 39 Stadium IV-NSCLC-Patienten keinen prognostischen Wert des histologischen Subtyps finden (40). Häufiger jedoch wird das Adenokarzinom mit einem besseren Überleben assoziiert. So wird im Review von *Cuyún Carter et al.*, die 50 Studien über Prognosefaktoren für das fortgeschrittene NSCLC (Stadium IIIB-IV) untersuchten, von einem signifikanten Überlebensvorteil für Adenokarzinome berichtet (47). Auch in der *Leitlinie für NSCLC* wird der histologische Subtyp als wichtiger Faktor für die Prognose beschrieben (21). *Cetin et al.* untersuchten insgesamt über 51.000 Patienten mit NSCLC im Stadium IV von 1988 bis 2003 hinsichtlich eines möglichen Einflusses der histologischen Subgruppen auf das Überleben untersucht. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit einem Adenokarzinom ein signifikant bis zu zweimonatiges verlängertes Überleben im Vergleich zu den übrigen histologischen Gruppen zeigten, die ein medianes Überleben von etwa vier Monaten aufwiesen (49). Allerdings sei limitierend erwähnt, dass zur damaligen Zeit das Staging anhand der 3. Auflage der AJCC-Kriterien erfolgte und noch keine genauere Einteilung des M1-Status vorgenommen wurde (49). Verglichen mit unserer Studie, scheint speziell für die Subgruppe der Patienten mit einem isolierten kontralateralen Herd, die ja nur einen Teil der metastasierten Stadien repräsentieren, die Histologie eine untergeordnete Rolle für die Prognose zu spielen.

Alle zwölf Patienten mit positivem Mutationsstatus wiesen ein Adenokarzinom auf. Somit machte die EGFR-Mutation 7,5% aus, die ALK-Translokation 1,5% und die KRAS-Mutation 9%. In der Literatur wird die Anzahl an EGFR-Mutationen, die gehäuft bei Frauen und Nichtrauchern auftreten, mit 10-35% beschrieben (28, 39, 66, 71, 72), in anderen Publikationen mit nur vier bis sechs Prozent beim fortgeschrittenen NSCLC (1, 31). Letztere Ergebnisse ähneln denen unserer Studie. Die ALK-Translokation tritt bei zwei bis sieben Prozent der Adenokarzinome der Lunge auf und findet sich gehäuft bei Nichtrauchern, Adenokarzinomen und beim EGFR- und KRAS-Wildtyp (1, 3, 84). KRAS-Mutationen sind die häufigste Treibermutation bei Lungenkarzinom-Patienten in Europa und treten bei bis zu 25% auf (1, 67), eine andere Studie mit fortgeschrittenen NSCLC-Patienten beschreibt Zahlen von acht bis zwölf Prozent, die unserer Studie gleichen (31).

Obwohl die Anzahl an Mutationen bei Lungenkrebs-Patienten in Zukunft vermutlich noch steigen wird, bleibt eine Mehrzahl an Patienten ohne Mutation bestehen (68). In der Literatur wird der Vorteil einer Mutation hauptsächlich darin gesehen, dass hierfür spezielle zielgerichtete Therapien zugelassen sind, die das Überleben gegenüber anderen Therapieoptionen deutlich verbessern konnten (3, 17, 21, 28, 66, 67, 69, 73–76). *Fang et al.* analysierten im Jahr 2014 diverse Studien der vergangenen 20 Jahre und kamen zu dem Ergebnis, dass EGFR-Mutationen zwar ein starker Prädiktor für die Wirksamkeit von TKI-Therapien sind, aber ihr prognostischer Wert weiterhin unklar bleibt (85). In unserer Arbeit zeigte sich bei positivem Mutationsstatus ein nicht signifikanter Überlebensvorteil von fünf Monaten im medianen OS und 0,7 Monaten im PFS, die Fallzahl von zwölf Patienten ist für einen Vergleich mit der Gesamtpopulation jedoch nicht ausreichend.

Hinsichtlich des Gradings hatten in der vorliegenden Arbeit 10% ein gut differenziertes, 38% ein mäßig und 26% ein schlecht/undifferenziertes Lungenkarzinom. Diese Werte sind vergleichbar mit der Studie von *Sun et al.* mit über 1.700 Stadium IV-NSCLC-Patienten (8% vs. 35% vs. 32%). Die Patienten mit einem gut differenzierten Tumor hatten ein besseres medianes PFS mit 10,6 Monaten, aber ein deutlich schlechteres OS und 1-JÜR als alle anderen Differenzierungen. Keinen eindeutigen Unterschied im Überleben gab es zwischen G2 und G3/G4 mit jeweils 15 Monaten, wobei letztere länger progressionsfrei lebten. Die Ergebnisse waren nicht signifikant. Dass ein Zusammenhang zwischen Grading und Prognose für das Lungenkarzinom besteht, wird von vielen Autoren beschrieben, allerdings wird dabei meist – entgegen den Ergebnissen unserer Studie – ein höheres Grading mit einem schlechteren Outcome assoziiert (19, 86, 87).

Diese Korrelation zwischen histologischem Grad und der Krebsprognose wurde zwar erstmals 1920 von Broders bezüglich Hautkrebs festgestellt und in weiterer Folge auch für diverse andere Krebsarten, nicht aber für das Lungenkarzinom. Dies beruhte wahrscheinlich auf den heterogenen Ergebnissen früherer Studien, zu kleiner Fallzahlen und einem sehr kurzen Überleben. *Sun et al.* untersuchten daher 2006 in einer Studie mit knapp 600 Stadium IV-NSCLC-Patienten den Einfluss des histologischen Grades auf die Prognose (86). Sie fanden heraus, dass schlecht oder undifferenzierte NSCLC eher zu finden waren bei Männern, Rauchern und höheren Stadien. Dagegen hatten Patienten mit einem Adenokarzinom eher gut differenzierte Tumore und somit eine höhere Chance auf eine chirurgische Therapie als Patienten mit schlecht oder undifferenzierten Tumoren. Kein signifikanter Unterschied konnte für schlecht und undifferenzierte NSCLC gefunden werden (86).

Die Patienten unserer Studiengruppe mit isolierten, kontralateralen Metastasen (73% davon männlich) waren bei Diagnosestellung im Durchschnitt 67 Jahre alt. In der Literatur finden sich vergleichbare Daten, hier reicht das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose für beide Geschlechter von 66 bis 71 Jahre, bei Männern ist es meist etwas höher als bei Frauen (21, 37, 44). Auch der erhöhte Anteil männlicher NSCLC-Patienten (55-88%) wird in diversen Studien beschrieben (31, 36, 37, 44, 52). Verglichen mit den Daten des Tumorzentrums Regensburg aus dem Zeitraum 2002-2017, wo knapp 3.000 NSCLC-Fälle im Stadium IV dokumentiert wurden, lag das mittlere Erkrankungsalter für Frauen bei 65 Jahren und für Männer bei 68 Jahren (35).

Knapp 88% der Studiengruppe wurden in einer Tumorkonferenz besprochen und 78% der Empfehlungen wurden umgesetzt. Für diese Patienten zeigte sich ein signifikant besseres medianes OS im Vergleich zu denen, bei denen die Empfehlung nicht befolgt wurde (15,8 Monate vs. 6,9 Monate). Das Nichtbefolgen könnte an dem schlechteren Allgemeinzustand der Patienten liegen, sodass die Patienten für die empfohlene Therapie nicht geeignet waren und eher einer primären BSC zugeführt wurden.

Auch Tumorgröße und Lymphknotenbefall scheinen einen Einfluss auf das Überleben zu haben. Die Patienten unserer Studie hatten mit einer Tumorgröße $< T2$ mit 19 Monaten ein um fünf Monate besseres OS und mit fast zehn Monaten ein um zwei Monate besseres PFS sowie eine bessere 1-JÜR als Patienten mit einer Tumorgröße $\geq T2$, die Ergebnisse waren allerdings nicht signifikant. Dennoch hatte knapp die Hälfte der Studienpatienten eine Tumorgröße von T4 und einen Lymphknotenbefall von mindestens N2. Dies weist auf einen aggressiven Tumor mit lymphogener und hämatogener Metastasierungstendenz hin. In der Literatur werden steigende Tumorgröße und positiver Lymphknotenbefall ebenso vorwiegend mit einem schlechteren Überleben assoziiert (19, 53, 54).

Der Überlebensvorteil bei Patienten ohne Lymphknotenbefall konnte auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden. Diese Patienten hatten ein nicht signifikant besseres OS von 15 Monaten, allerdings trat bei ihnen früher eine Progression auf im Vergleich zu den Patienten mit positivem Lymphknotenbefall. Eine Erklärung für den verspäteten Progress bei positivem Lymphknotenbefall könnte darin liegen, dass diese Patienten möglicherweise aggressiver therapiert werden und somit ein Fortschreiten der Erkrankung verzögert wird. In der Publikation von *Ou et al.* mit 1773 Pleurakarzinose-Patienten und 320 Patienten mit malignem Perikarderguss – somit dem Stadium M1a und in dieser Studie den Kontrollgruppen zugeordnet – zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Überleben. Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit einem N-Status ≤ 1 ein signifikant besseres Überleben hatten als solche mit N-Status ≥ 2 . Das beste mediane Überleben mit sechs Monaten hatten Patienten ohne Lymphknotenbefall (37).

Die Therapie des metastasierten NSCLC hat sich in den letzten Jahren stark verändert, insbesondere durch die Einführung neuer Medikamente wie der TKI und Immunmodulatoren. Dies und eine bessere Selektionierung der Patienten hat die Prognose des fortgeschrittenen NSCLC in den letzten Jahren deutlich verbessert (3, 16, 17, 21). Dennoch wird im Stadium IV meist ein palliatives Therapieregime angewandt (2). Unbehandelte metastasierte NSCLC-Patienten haben mit einem medianen OS von vier Monaten und einer 1-JÜR von nur 10% das schlechteste Outcome (40, 42).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten hauptsächlich mit einer systemischen Therapie (48%), einer Radiochemotherapie (20%), Operation mit systemischer Therapie (10%) oder primärem best supportive care behandelt (13%). Diese Zahlen sind vergleichbar mit der Studie von *Ou et al.*, in der knapp 1.150 Patienten mit kontralateralen Metastasen untersucht wurden (8% OP, 29% Radiotherapie, 48% Chemotherapie) (37). Ebenso wird im Datenbericht des Tumorzentrums Regensburg von 2007-2017 mit 3.000 registrierten Stadium IV-NSCLC-Fällen berichtet, dass die Chemotherapie und die kombinierte Radiochemotherapie die Haupttherapieformen darstellten (35).

Für Patienten mit nur lokalisiertem Befall ist ein Langzeit-Überleben nach erfolgter Operation typisch (55). Im Stadium IV jedoch wird ein palliatives Vorgehen empfohlen, das die operative Therapie nur bedingt miteinschließt. Es gibt aber durchaus einige Studien, die das oligometastasierte Stadium IV beim NSCLC als chirurgische Therapieoption sehen – insbesondere durch verbesserte Operationstechniken – und manchen Patienten somit einen Benefit im Langzeitüberleben bieten (19, 22, 36, 41, 53–61). Allerdings existieren bezüglich der Patientenauswahl für eine Operation oder des Outcomes kaum Daten (3, 22). Die Studien, die sich mit operativer Therapie für metastasierte Stadien beim NSCLC beschäftigen, sind meistens retrospektiv und das Patientenkollektiv wurde über einen langen Zeitraum hinweg gesammelt (54). Deshalb ist es schwierig, die Studien untereinander zu vergleichen, da die Behandlungen sowie auch die Studienpopulationen sehr heterogen sind (22). Fortgeschrittene NSCLC-Stadien (IIIB und IV) werden häufig zusammengefasst oder das Stadium IV als gesamtes betrachtet und nicht hinsichtlich der einzelnen Subgruppen untersucht.

In der vorliegenden Studie wurden etwa 13% der Patienten einer palliativen Operation zugeführt, hauptsächlich in Form einer atypischen Lungenresektion. Bei einer Kombination aus palliativer OP und systemischer Therapie konnte in dieser Studie im Vergleich zu allen anderen Therapiegruppen das beste mediane OS (27 Monate vs. <18 Monate) und das beste mediane PFS (10,6 Monate vs. kleiner als neun Monate) erzielt werden. Die Ergebnisse waren Großteils statistisch signifikant.

In der neuen NSCLC-Leitlinie, die bereits die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation beinhaltet, wird für solitäre kontralaterale Metastasen – nach histologischer Sicherung und Ausschluss eines Zweittumors – durchaus ein kuratives, multimodales Vorgehen empfohlen (21). Es existieren diverse Studien, die einen Überlebensvorteil für operierte Patienten mit kontralateralen Lungenmetastasen aufzeigen. *Liao et al.* untersuchten über 27.000 NSCLC-Patienten im Stadium IV, davon wiesen 5.717 Patienten isoliert kontralaterale Metastasen auf. Diese Patienten hatten mit einem medianen Überleben von 8 Monaten die deutlich beste Prognose im Vergleich zu anderen Organmetastasen. Die operierten Patienten hatten ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu den nicht-operierten, vor allem nodal-negativen, Patienten. Allerdings wurden nur Patienten mit Platten- oder Adenokarzinom eingeschlossen, die mindestens eine Chemotherapie erhalten haben (41).

Auch in der Publikation von *Kawano et al.* aus dem Jahr 2012 wurde für 46 NSCLC-Patienten im Stadium IV – neun davon mit kontralateralen Metastasen – ein besseres Überleben beschrieben, wenn diese einer Operation zugeführt wurden. Die Patienten im Stadium IV zeigten ein medianes OS von 20 Monaten und ein medianes PFS von 16 Monaten, nach fünf Jahren lebten noch 23% der Patienten, 16% davon ohne Progression (58). Die 5-JÜR für die Subgruppe mit isoliert kontralateralem Herd betrug sogar 56%. Basierend auf diesen Ergebnissen, empfehlen die Autoren, dass diese Patienten für eine kurative chirurgische Resektion erwogen werden sollten (58). *Leyn et al.* berichteten von einer 5-JÜR von 38%, wenn der Primärtumor ebenso wie der kontralaterale Herd chirurgisch entfernt wurden. Allerdings war die Studienpopulation mit 36 Patienten sehr klein und zudem unterschied sich bei der Hälfte der Patienten der Primärtumor histologisch vom kontralateralen Herd (59), womit bei diesen Patienten ein Zweitkarzinom und keine kontralaterale Metastasierung vorlag. Ähnliche Ergebnisse erzielten *Fabian et al.*, die 67 Patienten mit synchronen Lungenmetastasen untersuchten. Bei 28 Patienten wurde dieselbe Histologie des kontralateralen Herdes festgestellt, es handelte sich somit um Lungenmetastasen. Diese Patienten wurden zum Teil mehrfach operiert, um alle Karzinomanteile zu reseziieren, sodass eine 5-JÜR von 50% erreicht wurde (57). Auch *Abdel-Rahman* konnte in seiner Studie einen Überlebensvorteil für operierte Patienten mit isoliert kontralateralen Metastasen zeigen, allerdings beschränkt er diesen Benefit nur auf diese Patienten bzw. solche mit isolierten Hirnmetastasen, nicht aber für andere Metastasierungslokalisationen (60).

He et al. konnten ebenso den positiven Effekt der Chirurgie bei NSCLC-Patienten mit Lungenmetastasen nachweisen. Verglichen mit einer chemotherapierten Gruppe, zeigte die operierte Gruppe ein besseres medianes OS (37 vs. zwölf Monate) und eine bessere 5-JÜR (18% vs. 9%) (56).

Folgende Studien zeigten einen Überlebensvorteil für operierte Patienten im gesamten Stadium IV. In der Studie von *Liu et al.* mit über 45.000 Stadium IV-NSCLC-Patienten konnte für die Patienten mit erhaltener Operation und Chemotherapie ebenfalls das signifikant beste Überleben aufgezeigt werden. Die 3-JÜR betrug knapp 43% im Gegensatz zur Kombination aus Chemo- und Radiotherapie mit 12% und Chemotherapie alleine mit 9% (19).

Auch *Zhang et al.* beschrieben 2019 in ihrer retrospektiven Studie diesen Überlebensvorteil für 88 Stadium IV-NSCLC-Patienten –knapp 40% davon im Stadium M1a-, die eine R0-Resektion mit anschließender systemischer Therapie erhielten. TKI zeigten sich gegenüber einer Chemotherapie signifikant überlegen. Das mediane OS bei der TKI-Gruppe konnte im Zeitrahmen des follow-up nicht erreicht werden, das der Chemotherapie-Gruppe lag bei 24 Monaten. Limitierend sei jedoch erwähnt, dass es sich um eine sehr kleine Population handelte und die follow-up-Zeiten nicht lange genug waren (22). *David et al.* untersuchten knapp 34.000 NSCLC-Patienten aus den Jahren 2004 bis 2012, 68% davon befanden sich im Stadium IV. Das längste mediane OS zeigten Patienten im Stadium IV mit Operation und Chemotherapie bzw. alleiniger Operation mit 28 Monaten bzw. 17 Monaten, während chemotherapierte Patienten nur ein medianes OS von zehn Monaten hatten. Das verlängerte Überleben von operierten Patienten begründen die Autoren unter anderem damit, dass diese Patienten gesünder waren und weniger Komorbiditäten aufwiesen (55). Die 5-JÜR bei *Yang et al.* lag für die über 3.000 NSCLC-Patienten im Stadium IV, die operiert wurden, bei 21% und bei Lobektomie sogar bei 25% (53).

Cheng et al. analysierten das Überleben von 117.000 Stadium IV-NSCLC-Patienten, von denen über 2.300 Patienten operiert wurden bzw. über 50.000 Patienten eine Operation und Radiotherapie erhielten. Die restlichen Patienten wurden strahlentherapiert bzw. keiner Operation/keiner Strahlentherapie zugeführt. Sie verglichen die Zeiträume von 1999-2003 und 2004-2008 und beschrieben für letzteren ein signifikant besseres Überleben für operierte Patienten. Generell wiesen operierte Patienten das signifikant beste Überleben auf, nachgefolgt von einer Kombination aus Operation und Strahlentherapie (36). Als Parameter für einen Benefit lokaler aggressiver Operationen bei bereits metastasierten NSCLC konnten *Novoa et al.* folgende identifizieren: niedriges T-Stadium, negativer Lymphknotenbefall, ein histologisch gesichertes Adenokarzinom und eine komplette Resektion des Primärtumors (54). Eine randomisierte multizentrische Phase-II-Studie in den USA mit 49 NSCLC-Patienten im Stadium IV konnte zeigen, dass die 25 Patienten der Experimentiergruppe von einer Operation bzw. einer Radiotherapie anschließend an eine erfolgreiche Firstline-Chemotherapie signifikant profitierten. Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich um etwa zehn Monate gegenüber der Kontrollgruppe, die eine Standard-Erhaltungstherapie erhielten bzw. beobachtet wurden, das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich sogar um 24 Monate. Mit 41 Monaten ist dies ein sehr langes Überleben für metastasierte Patienten (61). Zusätzliche Lungenoperationen könnten also eine Chance für Stadium IV-NSCLC-Patienten im Kontext einer multimodalen Therapie sein (22, 62).

Mit knapp 79% erhielt ein Großteil der Patienten unserer Studie eine systemische Therapie, 39% davon kombiniert mit einer Operation oder Strahlentherapie. Die Firstline-Therapie war in 88% platinhaltig und wurde in 75% der Fälle mit einer weiteren Substanz kombiniert. Die Second- und Thirdline-Therapie hingegen war meist eine Monotherapie, in fast der Hälfte der Fälle mit Erlotinib. Hinsichtlich des Überlebens hatten die alleinig chemotherapierten Patienten dieser Studie mit einem medianen Überleben von 16 Monaten und einer 1-JÜR von 56% ein schlechteres Überleben als operierte und chemotherapierte Patienten (signifikant) und radiochemotherapierte Patienten (nicht signifikant).

Für fortgeschrittene NSCLC wird in der Literatur für eine platinbasierte Chemotherapie meist ein verlängertes Überleben im Vergleich zu nichttherapierten Patienten beschrieben mit einem Anstieg des medianen Überlebens von drei auf acht bis zwölf Monate, wobei Cisplatin zumeist besser vertragen wird als Carboplatin und eine verbesserte Ansprechrate mit einem zum Teil verlängerten Überleben aufweist (2, 31, 42, 63, 64). Besonders für die Kombination mit Bevacizumab verbessern sich Ansprechen und Prognose (17, 65). Laut *Coudert et al.* scheinen 70-80% der NSCLC-Patienten von einer platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie zu profitieren, etwa 40% davon erreichen als bestes Ergebnis ein stable disease (31). Auch Erhaltungstherapien verlängerten das Überleben zumeist signifikant, vor allem durch den TKI Erlotinib (17, 31). Auch in der Zweitlinie sollte laut *Becker-Schiebe et al.* die Chemotherapie als Standardbehandlung für nicht-mutierte NSCLC-Patienten erfolgen, da sie den TKI hier überlegen ist (28).

Patienten mit onkogenen Alterationen bzw. hoher PD-L1-Expression hingegen profitieren laut vielen Studien von einer zielgerichteten Therapie bzw. Immuncheckpoint-Inhibitoren hinsichtlich Ansprechrate, Progressionsrisiko und zum Teil auch verbessertem Überleben (3, 17, 66–70). Allerdings scheint noch immer unklar, welche die optimale Firstline-Therapie für EGFR-mutierte fortgeschrittene NSCLC ist (71). Mit TKI konnten Remissionsraten von 50-80%, ein reduziertes Progressionsrisiko um bis zu 66% und eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von acht bis 19 Monaten erreicht werden, wohingegen sich das Gesamtüberleben in den meisten Studien nicht von denen chemotherapierter Patienten unterscheidet (21, 66, 72–77). Dies mag unter anderem an Cross-over-Effekten liegen, wenn Patienten im Anschluss an eine Chemotherapie einen TKI erhalten. Dennoch zeigen Registerdaten zunehmend ein verlängertes Überleben für EGFR-mutierte Patienten unter TKI-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie (21). Die *EURTAC-Studie* (European Tarceva vs. chemotherapy) war die erste Studie, die den positiven Überlebenseffekt von Erlotinib auch bei einem europäischen Patientenkollektiv nachweisen konnte (73). Daten des nNGM konnten sogar eine 5-JÜR von 50% für Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation zeigen, wenn zwei Therapielinien mit TKI erfolgten (78).

Somit zeigte sich in dieser Studie sowie in vorangegangenen der Überlebensvorteil bei fortgeschrittenen NSCLC-Patienten, wenn eine Chemotherapie mit anderen Therapieformen kombiniert wurde (19, 21, 22, 36, 61).

In dieser Studie erhielten insgesamt 24 Patienten eine lokale Strahlentherapie, 22 davon wurden zudem chemotherapiert, sodass sich ein medianes Überleben von 18 Monaten mit einer 1-JÜR von 77% zeigte. Dieses Überleben war nicht signifikant schlechter als das der operierten und chemotherapierten Patienten und nicht signifikant besser als das der alleinig chemotherapierten Patienten.

Ob eine Radiotherapie neben der Symptom- und Schmerzkontrolle auch ein verlängertes Überleben bewirken kann, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (19, 32). Es gibt Autoren, die eine höhere Strahlendosis mit einem verlängerten Überleben assoziieren, allerdings ist damit meist auch eine höhere Toxizität und somit schlechtere Verträglichkeit verbunden (32, 33). *Moumtzi et al.* zeigten 2016 in einer Studie mit knapp 1.000 NSCLC-Patienten im Stadium IV, dass die 800 bestrahlten Patienten sowohl ein signifikant besseres OS als auch PFS hatten (52). *Fairchild et al.* beschrieben in einem Review aus 2008, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC von einer HD Radiotherapie bezüglich des Überlebens profitierten. Die Autoren führten dies darauf zurück, dass die Radiotherapie die Symptome und somit den Allgemeinzustand verbesserte, was den Patienten anschließend eine systemische Therapie ermöglichte (79). In einer groß angelegten Studie von *Cheng et al.* mit über 117.000 Stadium IV-NSCLC-Patienten war das mediane Überleben von strahlentherapierten Patienten mit fünf Monaten signifikant verbessert im Vergleich zu keiner Strahlentherapie mit drei Monaten (36). *Mac Manus et al.* untersuchten ein Phänomen, das in der Literatur nur selten beschrieben wurde. Trotz der schlechten Prognose beim fortgeschrittenen NSCLC und einer niedrig dosierten Strahlentherapie in palliativer Absicht gab es Patienten, die jahrelang ohne Progression lebten. In ihrer Studie mit über 2.000 fortgeschrittenen NSCLC-Patienten waren es 24 Patienten, die länger als fünf Jahre überlebten und mit sogenannten non-5-year survivors verglichen wurden hinsichtlich möglicher Prognosefaktoren (80). Ein signifikant besserer ECOG-Status, weniger Entwicklung von Fernmetastasen und eine vermutete ungewöhnliche Strahlenempfindlichkeit des Tumors und der Metastasen schienen unabhängig mit dem 5-Jahres-Überleben zusammen zu hängen (80). Dies soll laut Autoren nicht den Eindruck erwecken, dass eine niedrig dosierte palliative Strahlentherapie mit kurativer Absicht eingesetzt werden soll, aber dass durchaus ca. ein Prozent der fortgeschrittenen Patienten auf eine palliative Bestrahlung mit einem verlängerten Überleben und manchmal sogar einer Heilung reagieren (80).

Auch eine weitere Studie mit über 4.000 NSCLC-Patienten berichtete von einer 5-JÜR von 1,3% und etwa einem Prozent an geheilten Patienten, somit waren diese Ergebnisse sehr ähnlich zu vorgenannter Studie (81). *Ma et al.* hingegen konnten in ihrer Metaanalyse aus fünf Studien mit 1.730 lokal fortgeschrittenen NSCLC-Patienten (St. III und IV), die palliativ bestrahlt wurden, keinen Unterschied im Überleben und der Symptombesserung bezüglich der Dosis - größer und kleiner 30 Gy - feststellen (32). *Nieder et al.* beschrieben sogar ein signifikant geringeres Überleben für die 232 Patienten – hauptsächlich NSCLC im Stadium IV –, die mit einer Niedrigdosis-Radiotherapie behandelt wurden (82).

6.1 Limitationen der Studie

Diese Studie umfasste 275 Patienten im Gesamtkollektiv, 112 davon als Studiengruppe mit isoliert kontralateralen Metastasen. Im Vergleich zu vielen anderen Studien stellt dies ein nur kleines Kollektiv dar, sodass eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse nicht eindeutig möglich ist. Ebenso könnte die Gruppenbildung für das Erreichen einer statistischen Signifikanz – zum Beispiel im Rahmen der Tumorgöße T1 und T2 vs. T3 und T4 – Auswirkungen auf den Überlebensvorteil der einzelnen Stadien gehabt haben. Auch wurden in diese Studie alle Patienten unabhängig vom Allgemeinzustand, Alter oder Therapieregime eingeschlossen, während andere Studien oftmals ältere Patienten oder solche mit einem schlechten Allgemeinzustand ausschlossen. Dies ermöglicht zwar eine bessere Vergleichbarkeit der Studien untereinander, stellt aber kaum ein realitätsnahes Bild der Patienten dar. Zudem war diese Arbeit retrospektiv mit aus Arztbriefen gewonnenen Daten. Gewisse Datensätze waren unvollständig oder nicht vorhanden, beispielsweise der Raucher- oder ECOG-Status. Auch der Mutationsstatus wurde nur bei wenigen Patienten untersucht, sodass dessen Einfluss auf das Überleben in dieser Studie fraglich bleibt.

Mittlerweile werden bei Erstdiagnose eines NSCLC Treibermutationen und die PD-L1-Expression bestimmt. Daraus ergaben sich bestimmte Therapieempfehlungen, wie beispielsweise Crizotinib für ALK-positive Patienten, das in der EU erst 2016 und somit nach Ende dieser Studie zugelassen wurde (21). 2011 wurden die TKI Erlotinib und Gefitinib für die Erstlinien-Therapie eines NSCLC mit EGFR-Mutation in der EU zugelassen (21). Die Patienten dieser Studie wurden somit von 2009 bis 2015 je nach Empfehlungen der Leitlinie unterschiedlich behandelt, wodurch sich die Vergleichbarkeit der Therapiegruppen untereinander erschwert.

In dieser Studie wurden nicht alle gesammelten Parameter der umfangreichen Datenbank berücksichtigt. In der Überlebensanalyse fand beispielsweise keine Berücksichtigung, welche Substanzen und wie viele Zyklen die Patienten im Rahmen der systemischen Therapie erhalten haben oder ob die Anzahl der pack years einen Einfluss auf Progress und Gesamtüberleben hat.

6.2 Ausblick

Obwohl das Überleben der fortgeschrittenen NSCLC-Patienten mit chirurgischer Therapie im Rahmen einer multimodalen Therapie in vielen Studien verlängert war, wird diese Therapiemöglichkeit nur wenig angewandt (19, 22, 36, 41, 53–61). *David et al.* sehen den Grund darin, dass die Operation für fortgeschrittene NSCLC beim interdisziplinären unterrepräsentiert wird bzw. auch in den verbesserten systemischen Therapien, die initial verwendet werden. Aber genau diese Patientengruppe könnte bei positivem Ansprechen auf eine Firstline-Chemotherapie, wodurch dann möglicherweise eine Operabilität gegeben ist, von einer nachfolgenden Operation profitieren (55).

Die vorliegende Studie zeigte – wie auch oben genannte – den deutlichen Benefit einer Operation für Patienten mit isoliert kontralateralen Metastasen. Diese Ergebnisse sollten von zukünftigen Studien mit größeren Stichproben weiter untersucht und bestenfalls bestätigt werden, um Patientencharakteristika für das Kollektiv zu definieren, das von einer Operation profitiert, um somit das Überleben auch für fortgeschrittene Lungenkarzinome noch verbessern zu können.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung: Studien über fortgeschrittene Lungenkarzinome belegen ein unterschiedliches Überleben. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, das Überleben des Grundkollektivs (Stadium IVa) – mit Schwerpunkt auf Patienten mit isoliert kontralateralen Metastasen – zu untersuchen. Des Weiteren wurden mögliche Einflussfaktoren untersucht, insbesondere die Therapie.

Methoden: Das Grundkollektiv bestand aus 275 Patienten, bei denen zwischen 2009 und 2015 ein NSCLC im Stadium IVa diagnostiziert wurde und welche im Tumorzentrum Regensburg registriert waren. Es erfolgte eine Einteilung in eine Studiengruppe mit 112 Patienten mit isoliert kontralateralen Metastasen und zwei Kontrollgruppen (pleuraler Befall und sonstige Metastasierungs-Kombinationen). Anhand von Arztbriefen wurde eine Datenbank erstellt und die gesammelten patientenbezogenen, tumorspezifischen und therapeutischen Daten ausgewertet. Der Einfluss der unterschiedlichen Faktoren auf das Überleben wurde mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mittels Log-Rank-Test verglichen sowie in uni- und multivariablen Analysen ausgewertet.

Ergebnisse: Die meisten Patienten des Studienkollektivs hatten ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium (cT3/cT4: 61,6%) und einen positiven Lymphknotenstatus (cN1-3: 71,4%). Die 1-, 3- und 5-JÜR des Studienkollektivs lagen bei 56,3%, 11,6% und 5,8%, das mediane Überleben betrug 14 Monate und war nicht signifikant besser im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen. Das signifikant beste OS und PFS zeigte sich in den uni- und multivariablen Analysen für einen ECOG-Status ≤ 1 . Für operierte Patienten kombiniert mit einer Chemotherapie zeigte sich in der univariablen Analyse das signifikant beste OS und PFS gegenüber BSC bzw. keiner Therapie und in den multivariablen Analysen gegenüber allen anderen Therapiegruppen. Für das Umsetzen der Therapieempfehlung der Tumorkonferenz konnte nur in der univariablen Analyse ein Überlebensvorteil für das OS und PFS festgestellt werden im Gegensatz zu den Patienten, bei denen die Empfehlung nicht umgesetzt wurde. Keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten sich in den uni- und multivariablen Analysen für Geschlecht, Alter, Raucherstatus, histologischer Subtyp, Mutationsstatus, Tumorgröße und Lymphknotenbefall.

Schlussfolgerung: NSCLC-Patienten im Stadium IVa haben eine deutlich reduzierte Prognose. Diese Studie konnte erneut einen Überlebensvorteil für operierte Patienten mit isolierten, kontralateralen Lungenmetastasen zeigen. Diese Therapieform sollte also auch in diesem Stadium noch berücksichtigt werden. Weitere Studien wären erstrebenswert, um Selektionskriterien für diejenigen Patienten zu bestimmen, die tatsächlich von einer Operation in fortgeschrittenem Stadium profitieren können.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:849–61. doi:10.1056/NEJMra1703413.
2. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society--abridged version. *Pneumologie*. 2011;65:e51-75. doi:10.1055/s-0030-1256562.
3. Reinmuth N, Gröschel A, Schumann C et al. Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. *Pneumologie*. 2018;72:138–54. doi:10.1055/s-0043-118904.
4. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31:992–1001. doi:10.1200/JCO.2012.46.9270.
5. Yang L, Wang S, Zhou Y et al. Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. *Oncotarget*. 2017;8:66784–95.
6. Huber RM. Lungenkarzinom. *Internist (Berl)*. 2006;47:611-20; quiz 621. doi:10.1007/s00108-006-1581-3.
7. Arastéh K, Baenkler H. *Innere Medizin*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
8. Reu S, Morresi-Hauf A. Pathomorphologie der Lungenkarzinome. In: Huber RM, editor. *Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 10th ed. Germering, Oberbay: Zuckschwerdt; 2014. p. 76–91.
9. Kaatsch P, Spix C. Neue Daten zu Krebs in Deutschland. 2015. http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2015/11_2015.html. Accessed 17 Aug 2016.
10. Robert-Koch-Institut, editor. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010*. Berlin: Robert-Koch-Inst; 2010.
11. Beahrs OH, de Henson, Hutter RVP, et al. *Manual for staging of cancer: third edition*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1988.
12. Gesierich W. Ätiologie des Lungenkarzinoms. In: Huber RM, editor. *Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 10th ed. Germering, Oberbay: Zuckschwerdt; 2014. p. 1–5.
13. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer*: A Decade of Progress. *Chest*. 2002;122:1037–57.
14. Wittekind C. New TNM classification of lung tumors. *Pathologe*. 2014;35:578–85. doi:10.1007/s00292-014-1920-4.

15. Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Engel J. Epidemiologie des Lungenkarzinoms. In: Huber RM, editor. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 10th ed. Germering, Oberbay: Zuckschwerdt; 2014. p. 6–17.
16. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10:1243–60. doi:10.1097/JTO.0000000000000630.
17. Reck M, Rosell R, Tiemann M. Therapiestandards und Perspektiven beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IV. *Onkologie*. 2012;35:10–3. doi:10.1159/000338986.
18. Behr J, Wulffen W von, Essler M et al. Diagnostik des Lungenkarzinoms. In: Huber RM, editor. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 10th ed. Germering, Oberbay: Zuckschwerdt; 2014. p. 18–48.
19. Liu K, Zheng D, Xu GD et al. Local thoracic therapy improve prognosis for stage IV non-small cell lung cancer patients combined with chemotherapy: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0187350. doi:10.1371/journal.pone.0187350.
20. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39. doi:10.1093/annonc/mdu199.
21. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Leitlinie. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. 2019.
22. Zhang C, Wang L, Li W et al. Surgical outcomes of stage IV non-small cell lung cancer: a single-center experience. *J Thorac Dis*. 2019;11:5463–73. doi:10.21037/jtd.2019.11.30.
23. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899–901.
24. Cartei G, Cartei F, Cantone A et al. Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:794–800.
25. Ranson M, Davidson N, Nicolson M et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1074–80.
26. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*. 2004;59:828–36. doi:10.1136/thx.2003.020164.
27. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W et al. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer*. 1999;24:17–24.
28. Becker-Schiebe M. Status quo in der Zweitlinientherapie des NSCLC und Ausblick in die Zukunft. *Karger*. 2015;38:1–4.

29. Huber RM, Astner ST, Schalhorn A et al. Therapieplan für das Lungenkarzinom. In: Huber RM, editor. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 10th ed. Germering, Oberbay: Zuckschwerdt; 2014. p. 99–103.
30. Huber RM, Tufman A, Schalhorn A et al. Systemische Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). In: Huber RM, editor. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 10th ed. Germering, Oberbay: Zuckschwerdt; 2014. p. 159–182.
31. Coudert B, Ciuleanu T, Park K et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Annals of oncology*. 2012;23:388–94. doi:10.1093/annonc/mdr125.
32. Ma J-T, Zheng J-H, Han C-B et al. Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. *Cancer Sci*. 2014;105:1015–22. doi:10.1111/cas.12466.
33. Stevens R, Macbeth F, Toy E et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
34. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:523–9. doi:10.1164/rccm.200504-531OE.
35. Tumorzentrum Regensburg. Jahresbericht 2017. 2017. <https://www.tumorzentrum-regensburg.de/files/Daten/Dokumente/Veroeffentlichungen/Jahresberichte/Jahresbericht2017.pdf>. Accessed 25 Mar 2020.
36. Cheng M, Jolly S, Quarshie WO et al. Modern Radiation Further Improves Survival in Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis of 288,670 Patients. *J Cancer*. 2019;10:168–77. doi:10.7150/jca.26600.
37. Ou SI, Zell JA. Validation Study of the Proposed IASLC Staging Revisions of the T4 and M Non-small Cell Lung Cancer Descriptors Using Data from 23,583 Patients in the California Cancer Registry. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3:216–27.
38. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92–8.
39. Hoang T, Dahlberg SE, Sandler AB et al. Prognostic models to predict survival in non-small-cell lung cancer patients treated with first-line paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7:1361–8. doi:10.1097/JTO.0b013e318260e106.
40. Tarek H.K., AbelAal DA, Kamal El-Din KR et al. Prognostic Factors of Non-Small Cell Lung Cancer and Their Relation to the Clinical Outcomes. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;72:4355–61.
41. Liao Y, Fan X, Wang X. Effects of different metastasis patterns, surgery and other factors on the prognosis of patients with stage IV non-small cell lung cancer:: A Surveillance, Epidemiology,

- and End Results (SEER) linked database analysis. *Oncol Lett.* 2019;18:581–92.
doi:10.3892/ol.2019.10373.
42. Abbasi S, Badheeb A. Prognostic Factors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Patient Characteristics and Type of Chemotherapy. *Lung Cancer Int.* 2010;2011:152125.
doi:10.4061/2011/152125.
 43. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015;10:1515–22.
doi:10.1097/JTO.0000000000000673.
 44. Dias M, Antunes A, Campaignha S et al. Prognostic impact of M descriptors of the 8th edition of TNM classification of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2017;9:685–91. doi:10.21037/jtd.2017.03.106.
 45. Sculier J-P., Chansky K, Crowley JJ et al. The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition. *Journal of Thoracic Oncology.* 2008;3:457-466.
 46. Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2010;116:670–5.
doi:10.1002/cncr.24813.
 47. Cuyún Carter G, Barrett AM, Kaye JA et al. A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res.* 2014;6:437–49. doi:10.2147/CMAR.S63603.
 48. Tsao AS, Liu D, Lee J et al. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2006;106:2428–36. doi:10.1002/cncr.21884.
 49. Cetin K, Ettinger DS, Hei Y et al. Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol.* 2011;3:139–48. doi:10.2147/CLEP.S17191.
 50. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A et al. [Duplikat] Performance Status and Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Analysis of 26,957 Patients with NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* 2010;5:620–30.
 51. Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Annals of oncology.* 2002;13:1087–93. doi:10.1093/annonc/mdf187.
 52. Moutzi D, Lampaki S, Zarogoulidis P et al. Prognostic factors for long term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2016;4:161.
doi:10.21037/atm.2016.05.13.
 53. Yang CFJ, Gu L, Shah SA et al. Long-term outcomes of surgical resection for stage IV non-small-cell lung cancer: A national analysis. *Lung Cancer Journal.* 2018;115:75–83.

54. Novoa NM, Varela G, Jiménez MF. Surgical management of oligometastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2016;8:895–900.
55. David EA, Canter RJ, Chen Y et al. Surgical Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Is Decreasing But Is Associated With Improved Survival. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:1101–9. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.04.058.
56. He J, Li Y, A. J et al. Surgical treatment in non-small cell lung cancer with pulmonary oligometastasis. *World J Surg Oncol.* 2017;15:36. doi:10.1186/s12957-017-1105-8.
57. Fabian T, Bryant AS, Mouhlas AL et al. Survival after resection of synchronous non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:547–53. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.03.035.
58. Kawano D, Takeo S, Katsura M et al. Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14:167–70. doi:10.1093/icvts/ivr036.
59. Leyn P, Moons J, Vansteenkiste J et al. Survival after resection of synchronous bilateral lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery.* 2008;34:1215–22. doi:10.1016/j.ejcts.2008.07.069.
60. Abdel-Rahman O. Outcomes of Surgery as Part of the Management of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Surveillance, Epidemiology and End Results Database Analysis. *Cancer Investigation.* 2018;36:238–45.
61. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2016;17.
62. Park JY, Jang SH, Kim HI et al. Survival Impact of Surgery in the Treatment of Stage IIIB-IVA Non-Small Cell Lung Cancer. *European Respiratory Journal* 2018. doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA2224.
63. Tiefenbacher A, Pirker R. Systemic treatment of advanced non-small cell lung cancer: controversies and perspectives. *Memo.* 2018;11:112–5. doi:10.1007/s12254-018-0408-y.
64. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847–57. doi:10.1093/jnci/djk196.
65. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542–50.
66. Lee CK, Brown C, Gralla RJ et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:595–605. doi:10.1093/jnci/djt072.
67. Wagner BJ, Buettner R. Immunohistochemische und molekularpathologische Diagnostik von Lungenkarzinomen. *Pathologe.* 2020;41:3–13. doi:10.1007/s00292-019-00732-4.
68. Pirker R. Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: From Chemotherapy to Chemoimmunotherapy. *American Society of Clinical Oncology.* 2018;14:537–9.

69. Kaburagi T, Satoh H, Hayashihara K et al. Observational study on the efficacy and safety of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2013;5:435–9. doi:10.3892/ol.2012.1048.
70. Silvinato A, Floriano I, Bernardo W. Advanced non-small cell lung cancer - Treatment with Pembrolizumab. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65:1423–32. doi:10.1590/1806-9282.65.12.1423.
71. Zhang H, Chen J, Liu T et al. First-line treatments in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0223530. doi:10.1371/journal.pone.0223530.
72. Sutandyo N, Hanafi A, Jayusman M. Comparison of Effectiveness of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutation Positive in Indonesian Population. *Chinese journal of lung cancer.* 2019;22:562–7. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.09.02.
73. Gridelli C, Rossi A. EURTAC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population. *J Thorac Dis.* 2012;4:219–20. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2012.03.03.
74. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Annals of oncology.* 2015;26:1877–83. doi:10.1093/annonc/mdv276.
75. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-88.
76. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Annals of oncology.* 2013;24:54–9. doi:10.1093/annonc/mds214.
77. Jiang J, Huang L, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta oncologica.* 2011;50:582–8. doi:10.3109/0284186X.2010.546368.
78. Kron A, Alidousty C, Scheffler M et al. Impact of TP53 mutation status on systemic treatment outcome in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology.* 2018;29:2068–75. doi:10.1093/annonc/mdy333.
79. Fairchild A, Harris K, Barnes E et al. Palliative Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer: A Systematic Review. *Journal of clinical oncology.* 2008;26:4001–11.
80. Mac Manus MP, Matthews JP, Wada M et al. Unexpected long-term survival after low-dose palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2006;106:1110–6. doi:10.1002/cncr.21704.
81. Quddus AM, Kerr GR, Price A et al. Long-Term Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Palliative Radiotherapy. *Clinical Oncology.* 2001;13:95–8.

82. Nieder C, Tollali T, Yobuta R et al. Palliative Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer: What Is the Impact of Total Radiation Dose on Survival? *J Clin Med Res.* 2017;9:482–7. doi:10.14740/jocmr2980w.
83. Pham D, Kris MG, Riely GeaJ. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. *Journal of clinical oncology.* 2006;24:1700–4. doi:10.1200/JCO.2005.04.3224.
84. Hallek M, Bokemeyer C, Lüftner D et al. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V: Alectinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie). DGHO. 2018.
85. Fang S, Wang Z. EGFR mutations as a prognostic and predictive marker in non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1595–611. doi:10.2147/DDDT.S69690.
86. Sun Z, Aubry M-C, Deschamps C et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:1014–20. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.12.057.
87. Travis WD, Brambilla E, Geisinger KR. Histological grading in lung cancer: one system for all or separate systems for each histological type? *Eur Respir J.* 2016;47:720–3. doi:10.1183/13993003.00035-2016.

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage) (7)	4
Tabelle 2: Zusammensetzung der drei Subgruppen	18
Tabelle 3: OS und PFS mit 1-, 3- und 5-JÜR nach Geschlecht (medianes OS: $p=0,059$ bzw. medianes PFS: $p=0,038$) für das Gesamtkollektiv im M1a-Stadium ($n=275$)	19
Tabelle 4: OS und PFS nach Subgruppen	21
Tabelle 5: Verteilung der Studiengruppe anhand des Alters und des ECOG-Stadiums.....	23
Tabelle 6: OS und PFS der Studiengruppe nach Geschlecht	24
Tabelle 7: OS und PFS der Studiengruppe ($n=112$) nach Performance Status	25
Tabelle 8: OS und PFS der Studiengruppe ($n=112$) nach Raucherstatus	26
Tabelle 9: Histologische Typen der Studiengruppe ($n=112$) bezogen auf das Geschlecht	27
Tabelle 10: Verteilung der Studiengruppe ($n=112$) anhand tumorspezifischer Daten (1)	28
Tabelle 11: Verteilung der Studiengruppe ($n=112$) anhand tumorspezifischer Daten (2)	29
Tabelle 12: OS und PFS der Studiengruppe ($n=112$) bezogen auf Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Grading.....	32
Tabelle 13: invasive und nicht-invasive Diagnosesicherung der Studiengruppe ($n=112$).....	35
Tabelle 14: Empfehlungen der Tumorkonferenz für die Studiengruppe ($n=112$) und deren Umsetzung	36
Tabelle 15: Gesamtübersicht über die Therapie der Studiengruppe ($n=112$)	38
Tabelle 16: Spezifische Operationsverfahren der Studiengruppe ($n=112$)	39
Tabelle 17: Übersicht über systemische Therapie der Studiengruppe ($n=112$)	39
Tabelle 18: Anzahl an erhaltenen systemischen Therapien der Studiengruppe ($n=112$)	40
Tabelle 19: Anzahl der erhaltenen Chemotherapie-Substanzen der Studiengruppe ($n=112$)	40
Tabelle 20: Ergebnisse der systemischen Therapie der Studiengruppe ($n=112$)	42
Tabelle 21: Ergebnisse der Strahlentherapie-Patienten der Studiengruppe ($n=38$ von 112)	43
Tabelle 22: Best supportive care in der Studiengruppe ($n=112$)	43
Tabelle 23: OS und PFS der Studiengruppe ($n=112$) nach Therapiegruppen	44
Tabelle 24: Entwicklung eines Progresses in der Studiengruppe ($n=112$).....	46

Tabelle 25: Einteilung und Zahlen zu den wichtigsten Fernmetastasen der Studiengruppe (n=112)..	46
Tabelle 26: Übersicht über den Überlebens- und Progressionsstatus der Studiengruppe (n=112)	47
Tabelle 27: uni- und multivariable Analysen bezüglich OS der Studiengruppe (n=112).....	49
Tabelle 28: uni- und multivariable Analysen bezüglich PFS der Studiengruppe (n=112)	50
Tabelle 29: Todesalter der Studiengruppe (n=112).....	51
Tabelle 30: Todesursachen der Studiengruppe (n=112).....	52

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus beim NSCLC laut S3-Leitlinie 2010 (2)	7
Abbildung 2: Studienkollektiv.....	15
Abbildung 3: OS und PFS nach Kaplan-Meier bezogen auf Gesamtkollektiv im M1a-Stadium (n=275)	20
Abbildung 4: OS und PFS nach Kaplan-Meier bezogen auf die Studiengruppe (n=112)	21
Abbildung 5: OS und PFS nach Kaplan-Meier differenziert nach den drei Subgruppen	22
Abbildung 6: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf das Geschlecht (medianes OS: p=0,349 bzw. medianes PFS: p=0,317)	24
Abbildung 7: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf den Performance Status (ECOG)	25
Abbildung 8: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf den Raucherstatus	26
Abbildung 9: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf die Tumorhistologie.....	30
Abbildung 10: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf den Mutationsstatus	31
Abbildung 11: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf die Tumorgöße (T-Deskriptor)	32
Abbildung 12: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf den Lymphknotenbefall.....	33
Abbildung 13: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf das Grading.....	34

Abbildung 14: OS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf das Umsetzen der Tumorkonferenz-Empfehlung	37
Abbildung 15: OS und PFS der Studiengruppe (n=112) nach Kaplan-Meier bezogen auf die Therapiegruppen	45
Abbildung 16: Todesalter der Studiengruppe (n=112)	51

11 ANHANG

11.1 Curriculum Vitae

11.2 Danksagung

Doktorvater und Betreuer: Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann und meinem Betreuer Prof. Dr. Michael Ried bedanken, die mir zu jeder Zeit helfend zur Seite standen und in zahlreichen Gesprächen Unklarheiten beseitigten sowie für den Fortlauf der Promotion durch eine äußerst gute Betreuung maßgeblich waren.

Tumorzentrum Regensburg: Des Weiteren gilt mein aufrichtiger Dank Herrn Dr. Michael Gerken, der für die Koordination im Tumorzentrum Regensburg zuständig ist und mich bereits im Vorfeld der Datenerhebung im Rahmen der Variablen-Auswahl sowie während der ganzen Zeit der Datenerhebung und bei der Auswertung der erhobenen Daten tatkräftig unterstützt und betreut hat. Auch gilt mein Dank Herrn Armin Pauer, der die „Grunddaten“ zu den Patienten erhoben hat sowie allen Mitarbeitern des Tumorzentrums –denen der EDV-Abteilung, des Sekretariats und der Dokumentation-, ohne die eine solch reibungslose Zeit der Datenerhebung nicht möglich gewesen wäre.

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg: Auch bedanken möchte ich mich bei Herrn Hochmuth (Personalabteilung) und dessen Sekretärinnen, die sich um die Formalitäten im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder gekümmert haben, sodass dort eine Datenerhebung möglich war. Ebenso danke ich den Mitarbeitern der EDV-Abteilung für die Einrichtung des Zugangs zum SAP-Programm sowie Frau Susanne Leipelt, Sekretärin des Onkologischen Zentrums bei den Barmherzigen Brüdern Regensburg, die mir einen Arbeitsplatz zur Datenerhebung zur Verfügung gestellt hat und mich bei allem Notwendigen unterstützt hat.

Krankenhaus Donaustauf: Ich möchte mich zudem bei Frau Christa Teyerl, der Chefsekretärin von Prof. Dr. Michael Pfeifer, bedanken, die sich um alles Formelle gekümmert hat, sodass die weitere Datenerhebung im Krankenhaus Donaustauf stattfinden konnte, sowie bei Herrn Lugauer, der die Einrichtung des Zugangs zum EPA-Programm vorgenommen hat. Auch gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Pfeifer selbst, der dies alles erst möglich gemacht hat.

Ärzte und Mitarbeiter (Arztbriefe): Ebenso gilt mein Dank allen Ärzten (niedergelassenen wie in Kliniken tätigen) und deren Mitarbeitern, die auf die Anfrage des Tumorzentrums die fehlenden Arztbriefe gesandt haben, ohne die eine genaue Dokumentation der Therapie und des Verlaufes zahlreicher Patienten nicht möglich gewesen wäre.

Familie und Freunde: Zuallerletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mir immer Unterstützung gewährt haben und damit indirekt auch für den Erfolg der Promotion verantwortlich waren.

11.3 Selbstständigkeitserklärung

Ich, Andrea Höfelsauer, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema „Differenzierte Überlebensanalysen von Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium IVa“ ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rain, 08.10.2020

Andrea Höfelsauer