

**Aus dem Comprehensive Cancer Center
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Ralf C. Bargou

**Retrospektive Datenauswertung des Tumorregisters Würzburg im
Zeitraum 2005 – 2013 bei Patienten mit Nicht-Kleinzelligem-
Bronchialkarzinom (NSCLC) mit besonderer Betrachtung der
Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie bei EGFR-Mutation**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sophie Müller

aus Großbardorf

Würzburg, November 2019

Referent:

Prof. Dr. Ralf C. Bargou

Koreferent:

Priv.-Doz. Dr. B. Polat

Dekan:

Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

11.03.2020

Die Promovendin ist Ärztin

1. Einleitung	1
1.1 Inzidenz, Verteilung, Entwicklung.....	1
1.2 Ätiologie, Risikofaktoren.....	2
1.3 Histologie	2
1.4 Klinik, Diagnostik, Stadien-Einteilung	3
1.5 Therapiestandards und Prognose	6
1.6 Prävention	7
2. Zielsetzung	9
3. Methoden.....	10
3.1 Datenquellen	10
3.2 Patientenkollektiv	10
3.3 Datenerfassung.....	11
3.4 Aufarbeitung der Daten	12
3.5 Statistische Methoden und Auswertung	13
4. Ergebnisteil	15
4.1 Übersicht der Fälle	15
4.2 Deskriptive Auswertung der NSCLC Patienten	16
4.2.1 Geschlechterverteilung	16
4.2.2 Altersverteilung	16
4.2.3 Histologieverteilung	17
4.2.4 UICC-Stadienverteilung	18
4.2.5 Histologie in Bezug zum UICC-Stadium	19
4.2.6 Verteilung auf die Diagnosejahre.....	21
4.2.7 Stadienverteilung innerhalb der Diagnosejahre	22
4.2.8 Histologieverteilung innerhalb der Diagnosejahre.....	23
4.2.9 Geschlechterverteilung innerhalb der Diagnosejahre	24
4.2.10 TKI und EGFR	24
4.3 Kaplan-Meier-Kurven	29
4.3.1 Überlebenszeit der Gesamtpopulation.....	29
4.3.2 Überlebenszeit nach Geschlecht	30
4.3.3 Überlebenszeit nach UICC-Stadium	31
4.3.4 Überlebenszeit nach Histologie	33
4.4 Auswertung der TKI Therapie	34
5. Diskussion.....	37

5.1	Ziel und Aufgabenstellung.....	37
5.2	Vergleich der deskriptiven Ergebnisse mit der Literatur	37
5.3	Vergleich der TKI-Ergebnisse mit der Literatur	44
5.4	EGFR-Testung	45
5.5	Methodenprobleme	46
5.6	Herausforderung bei der Datenauswertung aus dem Tumorregisters.	47
6.	Zusammenfassung	49
7.	Interessante Fälle	52
8.	Anhang	54
8.1	Abkürzungsverzeichnis	54
8.2	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	56
8.3	Literaturverzeichnis	59
8.4	Fragebogen zur Datenerhebung von externen Behandlern	63
8.5	Mutationen	63
	Danksagung	
	Lebenslauf Sophie Müller.....	
	Eidesstattliche Versicherung	

1. Einleitung

Die Prävalenz von Krebserkrankungen in der Bevölkerung nimmt immer weiter zu. Hinsichtlich der Tumorentitäten liegt das Bronchialkarzinom auf den vorderen Plätzen. Mehr als die Hälfte der Patienten werden erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer; NSCLC) im fortgeschrittenen Stadium basierte in der Vergangenheit vor allem auf einer kombinierten Radio-Chemotherapie. In den letzten Jahren kamen durch ein besseres molekulargenetisches Verständnis der Bronchialkarzinome immer mehr mutationsspezifische Therapien auf den Markt. Diese neuen Medikamente sind oftmals sehr teuer, der Nutzen wurde in kontrollierten klinischen Studien gezeigt. In dieser Arbeit sollen Daten von Patientin mit NSCLC, welche im Tumorregister Würzburg erhoben wurde ausgewertet werden und dabei die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und deren Therapieeffekt dargestellt werden. TKIs greifen im Bereich der Treibermutation des EGF-Rezeptors an, welche zu einer unkontrollierten Proliferation von Tumorzellen führt. Die dafür verwendeten Daten stammen aus dem Tumorregister des Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCC-MF). Vor dem Hintergrund des geänderten Krebsregistergesetzes, das 04/2017 in Kraft getreten ist, soll die Qualität sowie die Vollständigkeit der Datenerhebung beurteilt werden.

1.1 Inzidenz, Verteilung, Entwicklung

Das Bronchialkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Bei Frauen ist es die dritthäufigste, bei Männern die zweithäufigste Krebserkrankung. Die Inzidenz im Jahr 2014 lag bei 19.280 erkrankten Frauen und 34.560 erkrankten Männern in Deutschland. 2014 gab es insgesamt 53.840 Neuerkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter lag für Frauen bei 69 Jahren, für Männer bei 70 Jahren. Im Jahr 2014 verstarben in Deutschland 15.524 Frauen sowie 29.560 Männer an ihrer Lungenkrebserkrankung. Das Robert-Koch-Institut (RKI) gibt für das Jahr 2020 eine Prognose von 59.900

Neuerkrankungen. Während die Inzidenz- und Mortalitätsraten bei Männern in den letzten Jahren abnehmend waren, zeigte sich bei den Frauen dagegen eine deutliche Zunahme. Dies ist auf den gesteigerten Tabakkonsum unter Frauen zurückzuführen. [39, 40, 40]

1.2 Ätiologie, Risikofaktoren

Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms ist Tabakrauch. 80 – 90 % der Erkrankungen können darauf zurückgeführt werden. Raucher haben ein 20-fach höheres Erkrankungsrisiko als Nicht-Raucher. Weitere Faktoren sind ionisierende Strahlung, Feinstaub, Dieselmotorabgase, Asbest, Quarzstäube, sowie die berufliche Exposition von Schadstoffen. Ebenso ist das Lungenkrebsrisiko in Gegenden mit hoher natürlicher Radonbelastung erhöht. Zu endogenen Faktoren gehören die positive Familienanamnese bezüglich Malignomen sowie vorbestehende pulmonale Erkrankungen wie COPD oder Tuberkulose. [1, 40]

1.3 Histologie

Unterschieden werden nach der 7. Auflage der WHO-Klassifikation Tumore epithelialen Ursprungs (z.B. Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzellige Karzinome oder neuroendokrine Tumore) von mesenchymalen Tumoren, lymphohistiozytären Tumoren sowie Metastasen anderer Tumore. Zur Differenzierung zwischen lungeneigenen Tumoren und Metastasen wird hauptsächlich der Immunphänotyp herangezogen. Darüber hinaus kann das Gewebe mittels molekulargenetischer Testungen weiterführend untersucht werden. Hier sollte bei allen Patienten mit einer Adenokarzinom-Histologie sowie bei Plattenepithelkarzinomen von Nie- und Wenig-Rauchern eine Testung auf eine aktivierende Mutation des Epidermal Growth Factor Rezeptors (EGFR) durchgeführt werden. Andere wichtige genetische Aberrationen sind die k-RAS-Mutation, aktivierende EML4-ALK-Translokationen, ROS-1-Translokationen sowie der PD-L1-Rezeptor-Status. Sollte ein Materialgewinn

oder eine Biopsie auf Grund von Alter oder Komorbiditäten nicht möglich sein, steht mit der Liquid Biopsy eine weitere Methode zur Verfügung, welche aber noch nicht als Standard etabliert ist. Dabei können anhand zirkulierender Tumor-DNA aus Vollblut oder anderen Körperflüssigkeiten molekulargenetische Test durchgeführt werden. Mit dieser wenig invasiven Methode kann im Behandlungsverlauf auch eine mögliche Resistenzentwicklung, beispielsweise im Rahmen einer TKI-Therapie, nachgewiesen werden. [17, 30]

1.4 Klinik, Diagnostik, Stadien-Einteilung

Da die meisten Bronchialkarzinome keine Frühsymptome verursachen, werden sie erst in späten Stadien entdeckt. Häufige Krankheitsmanifestationen sind B-Symptome (Gewichtsverlust, Adynamie, Nachtschweiß, Fieber), Husten, Dyspnoe und, bei Infiltration des Karzinoms in einen Bronchus, Hämoptysen. Zeichen der chronischen Hypoxie, Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger werden durch die oft bereits vorbestehende Lungenschädigung verstärkt. Häufig findet sich bei den Patienten auch eine Kachexie durch die konsumierende Tumorerkrankung. Später kann es durch Verdrängung zu Dysphagie, Heiserkeit und zur oberen Einflusstauung kommen. Zudem können paraneoplastische Symptome auftreten. [22]

Im Rahmen der Diagnostik wird primär eine körperliche Untersuchung durchgeführt und auf krankheitsbedingte Veränderungen geachtet. Zusätzlich erfolgt eine Blutabnahme mit Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Nierenparametern, Leberparametern, LDH und Gerinnungsfaktoren. Des Weiteren können Tumormarker zur Diagnostik herangezogen werden. Tendenziell steigen diese bei Fortschreiten der Krankheit an. Dabei zeigt sich die neuronenspezifische Enolase (NSE) deutlich häufiger beim SCLC (small cell lung cancer) als NSCLC positiv. Die Werte für das Carcinoembryonale Antigen (CEA) sind bei Patienten mit Adenokarzinomen deutlich höher als bei anderen Histologien. Dagegen ist Cytokeratinfragment 21-1 (CYFRA-21-1) vor allem bei Plattenepithelkarzinomen und Mesotheliomen deutlich erhöht. CYFRA-21-1

eignet sich mit einer Sensitivität von 44 % und einer Spezifität von 95 % zur Detektion auch früher Tumorstadien. [19]

Durch den Einsatz von Röntgen-Thorax und Computertomographie (CT) des Thorax können karzinomverdächtige Raumforderungen gefunden werden. Die Diagnosesicherung erfolgt mittels Biopsie, entweder als transbronchiale Biopsie oder perbronchiale Punktion über eine Bronchoskopie, als perkutane Nadelaspiration oder CT gesteuerte Punktion. Sollte hiermit kein Materialgewinn möglich sein, steht eine Biopsie-Entnahme mittels Thorakoskopie oder Mediastinoskopie zur Verfügung. Das weitere Staging beinhaltet eine Sonographie sowie eine CT des Abdomens, eine Knochenszintigraphie, eine MRT des Schädels und eine FDG-PET-CT. Vor einem thoraxchirurgischen Eingriff sollte mittels Lungenfunktionsdiagnostik die Operabilität geprüft und der kardiovaskuläre Status überprüft werden. Die Einteilung des NSCLC erfolgt anhand der TNM-Klassifikation sowie der UICC-Klassifikation (s. Tabelle 1, 2). Man unterscheidet die klinische Klassifikation (cTNM) von der pathologischen Klassifikation (pTNM). [22, 37]

TNM-Klassifikation der 7. Auflage

T	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülung, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar	
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
	Tis	Carcinoma in situ	
	T1	Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchioskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)	
		T1a	Tumor ≤ 2 cm
		T1b	Tumor > 2 cm und ≤ 3 cm
	T2	Tumor > 3 cm und ≤ 7 cm mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase, obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge	
		T2a	Tumor > 3 cm und ≤ 5 cm
		T2b	Tumor > 5 cm und ≤ 7 cm
	T3	Tumor > 7 cm oder Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: parietale Pleura, Brustwand, Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus < 2 cm distal der Carina, obstruktive Entzündung der ganzen Lunge oder	

		separater Tumorknoten im selben Lappen wie primär Tumor
	T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom primär Tumor getrennter Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite
N	NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich des Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären Lymphknoten
M	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleurametastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss
	M1b	Andere Fernmetastasen

Tab. 1: TNM-Klassifikation 7. Auflage

UICC-Klassifikation der 7. Auflage

Okkultes Karzinoms	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a, Tab	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b, T2a	N1	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a, T1b, T2a,	N2	M0
	T2b	N1, N2	M0
	T3	N0, N1	M0
	T4		
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 2: UICC-Stadieneinteilung 7. Auflage

1.5 Therapiestandards und Prognose

Die Therapieoptionen werden vor allem durch Komorbiditäten und das Alter der Patienten beeinflusst. In einer palliativen Situation sollte frühzeitig eine palliativmedizinische Versorgung in das Therapiekonzept integriert werden. In den Stadien I, II sowie IIIA empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie von 2018 eine Operation in kurativer Intention durchzuführen. Je nach Tumorgröße und Lokalisation kann eine Manschettenresektion, eine Lobektomie oder eine Pneumonektomie, jeweils in Kombination mit einer ipsilateralen Lymphadenektomie, durchgeführt werden. Postoperativ sollte ab dem Stadium II immer eine Chemotherapie angeschlossen werden. Im Stadium IB ist eine individuelle Therapieentscheidung bezüglich Chemotherapie zu treffen. Empfohlen wird eine platinhaltige Kombinationstherapie über 4 Zyklen. Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, die nicht operabel sind sollte individuell eine Radio-Chemotherapie diskutiert werden. Im Rahmen eines individuellen Therapiekonzeptes könnte auch eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie durchgeführt werden. Bei einem Pancoast-Tumor wird zuerst eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie durchgeführt und dann eine Operation. Patienten im Stadium IIIB und IIIC sollten eine definitive Radio-Chemotherapie erhalten. Die Radiotherapie sollte bis zu einer Gesamtdosis von 60 – 66 Gy, die Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Vinca-Alkaloiden durchgeführt werden. Im Rahmen von Studien kann im Stadium IIIB ein multimodales Therapiekonzept unter Integration einer Operation in Erwägung gezogen werden. Im Stadium IV sollte nach Diagnosesicherung eine umfassende molekulargenetische Testung auf alle therapeutisch relevanten Mutationen (s. 1.3. Histologie) sowie eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1 durchgeführt werden. Patienten ohne therapeutisch angehbare Mutationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kann Pembrolizumab als 1. Linie angeboten werden. Bei einer PD-L1-Expression $< 50\%$ sollte eine platinhaltige Kombinationstherapie begonnen werden, je nach Risikoabwägung in Kombination mit Bevacizumab. Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen würde man eine entsprechende Therapie als 1. Linie empfehlen. Liegt eine

aktivierende EGFR-Mutation vor sollte ein EGFR TKI angeboten werden. Bei Exon 19 Deletion im EGFR Gen sollte Afatinib verwendet werden. Patienten mit T790M Mutation sollten einen hierfür spezifischen TKI erhalten. Sollte eine ALK-Translokation vorliegen, wäre ein ALK-Inhibitor als Erstlinientherapie die Wahl, z.B. Crizotinib, Ceritinib oder Alectinib. Patienten mit ROS1-Funktionsgenen sollten ebenfalls Crizotinib erhalten. Bei nachgewiesener BRAF-V600- Mutation sollte den Patienten eine Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib empfohlen werden.

Die Zweitlinientherapien richten sich nach Komorbiditäten, weiteren aktivierenden Mutationen oder neu aufgetretenen Mutationen. Bei Progredienz unter EGFR-TKI Therapie kann bei Vorliegen einer neuen T790M-Mutation eine 2. Linientherapie mit Osimertinib durchgeführt werden. Bei Versagen des ALK-Inhibitors Crizotinib kann ein weiterer Therapieversuch mit Ceritinib versucht werden. Als Besonderheit kann der TKI Erlotinib auch bei Patienten ohne EGFR-Mutation im Rahmen eines individuellen Therapieversuches verabreicht werden. [22]

Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, der Histologie, den spezifischen Mutationen, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt. Die Mortalität ist hoch, die relative 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21 %, für Männer bei 16 %. [39]

1.6 Prävention

Da über 85 % der Lungenkrebsfälle in kausalem Zusammenhang mit Tabakrauch stehen, wird zur Primärprävention vor allem das Vermeiden von Rauchen empfohlen. Des Weiteren sollte die berufliche Exposition mit kanzerogenen Stoffen weitestgehend vermieden oder durch entsprechende Schutzausrüstungen minimiert werden. Hinsichtlich der Sekundärprävention ist die frühzeitige Entdeckung der Erkrankung wichtig. Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung erhält allerdings kein Früherkennungsprogramm eine uneingeschränkte positive Empfehlung. Eine low-dose CT-Untersuchung des Thorax wird für Patienten zwischen 55 – 74 Jahren, welche eine

Raucheranamnese von > 30 Packyears (Py) aufweisen, diskutiert. Ein Screening mittels Tumormarkern, Bronchoskopie oder Sputum-Zytologie soll bei fehlender Evidenz nicht erfolgen. [1, 22]

2. Zielsetzung

Diese Arbeit beschäftigte sich mit Patienten, die an einem Bronchialkarzinom erkrankt waren und am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.05.2016 eine Therapie erhalten haben. Dabei wurden vor allem Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium unter palliativer Therapie genauer betrachtet. Die individualisierte Therapie gewinnt in der Behandlung von Tumorerkrankungen immer mehr an Bedeutung. Ergebnisse über die Wirksamkeit der Medikamente stammen aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien. In dieser Arbeit soll gezeigt werden, ob diese Ergebnisse mit den Daten des Tumorregisters Würzburg reproduzierbar sind.

Mittels Matched-Pairs-Analysen sollte gezeigt werden, dass es bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation einen Überlebensvorteil durch eine Therapie mittels TKI im Gegensatz zur Standard Chemotherapie gibt.

Um festzustellen, ob der verwendete Datensatz repräsentativ ist, wurde eine deskriptive Auswertung des Patientenkollektivs vorgenommen und mit Referenzwerten aus der Literatur verglichen. Insbesondere sollte dabei auf die Vollständigkeit und die Qualität der Daten geachtet werden. Ziel war es heraus zu finden, ob durch das Tumorregister des CCC-MF ein repräsentativer Datensatz erhoben wurde, welcher für klinische Analysen verwendbar ist.

3. Methoden

3.1 Datenquellen

Die Daten für diese Auswertungen wurden aus dem Tumorregister Würzburg von Herrn Dr. rer. nat. U. Mäder, Leiter des Tumorregisters bis 2015, extrahiert. Das Tumorregister des CCC-MF erfasste bis 31.03.2017 die Daten von Krebspatienten des UKW und teilweise auch von kooperierenden Einrichtungen. Es wurden Informationen über Diagnostik, Therapie und Verlauf von Krebserkrankungen dokumentiert. Des Weiteren wurde ein Abgleich mit den Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter durchgeführt, um bei bereits registrierten Fällen Sterbedatum und Todesursache ergänzen zu können. Seit dem 01.04.2017 findet die Registrierung der Tumorerkrankungen nicht mehr am UKW statt, sondern wird durch das Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit übernommen. Hierfür wurde in Würzburg das Regionalzentrum Unterfranken des bayrischen Krebsregisters eingerichtet. Die Datenerhebung und Speicherung fand bis 31.03.2017 auf Grundlage des „Gesetz über das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern“ statt. Seit dem 01.04.2017 ist das „Bayerische Krebsregistergesetz“ in Kraft getreten und rechtliche Grundlage der Datenerhebung. [3, 7, 8]

3.2 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Analyse wurden Patienten ausgewählt, die zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2013 die Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms erhielten und am UKW vorstellig waren. Die Diagnose wurde anhand der ICD-10 Ziffern C33 und C34 ermittelt. Das Tumorregister Würzburg führte 1164 entsprechende Fälle.

10 dieser Fälle waren doppelt dokumentiert und wurden aus dem Datensatz entfernt. Von den verbliebenen 1154 Fällen wurden 117 aus verschiedenen Gründen aus der Auswertung genommen. Bei einigen Fällen gab es keine histologische Sicherung der Tumorerkrankung, die Histologie gab Hinweise auf einen nicht lungeneigenen Tumor oder die Erkrankung trat erst im Rahmen

eines weit fortgeschrittenen zweiten Tumorleidens auf. Ebenso wurden Fälle entfernt, bei denen es nur eine einmalige Vorstellung am UKW und damit kein Follow-up gab. Die verbliebenen 1037 Fälle teilten sich zu 13,40 % auf SCLC (139 Patienten) und zu 86,60 % (898 Patienten) auf NSCLC auf. Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf das NSCLC-Kollektiv. Die Datenerhebung bezüglich des Verlaufs und der Nachsorge wurde am 31.05.2016 beendet.

3.3 Datenerfassung

Über die Datenbank des Tumorregisters des CCC-MF, die Datenbank der Pathologie sowie über das SAP-Programm des UKW wurden retrospektiv folgende Parameter erhoben:

- Tumorregister-ID
- SAP-Nummer
- Geschlecht
- Datum der Diagnose
- Alter bei Diagnose
- EGFR-Status
- TKI-Therapie
- Histologie
- Vereinfachte Histologie
- ECOG-Stadium
- TNM und UICC-Stadium
- Metastasenanzahl und -lokalisation
- Zweitmalignome
- 30-, 60- und 90-Tagesüberleben
- Zeitpunkt eines Rezidivs
- Todeszeitpunkt / letzter Kontakt

Die Patienten sind jeweils mit einer Nummer des Tumorregisters sowie einer Ziffer der Verwaltung (SAP-Nummer) pseudonymisiert. Anhand dieser

Nummern können, mit einer Zugangsberechtigung zu den jeweiligen Systemen, die Patienten-Akten aufgerufen werden.

Zur Vervollständigung der TKI-Daten wurden die Hausärzte und Onkologen der Patienten aus der TKI-Subgruppe angeschrieben. Dabei waren vor allem die Art des TKI und die Dauer der Einnahme interessant. Ebenso wurde nach Progression der Erkrankung bzw. dem Todesdatum gefragt. Auf unsere Anfragen erhielten wir eine Antwortrate von 74,5 %. Der Fragebogen ist im Anhang zu finden.

3.4 Aufarbeitung der Daten

Im ersten Datensatz, nur aus der Datenbank des Tumorregisters, fehlten einige Parameter. Bei 121 Fällen war kein UICC-Stadium angegeben, das Stadium wurde in diesem Fall mit „X“ bezeichnet. 40 dieser Fälle wurden aus oben genannten Gründen nicht ausgewertet. Bei weiteren 9 fand sich eine SCLC-Histologie anstatt der dokumentierten NSCLC-Histologie. Recherchen in den Fallakten über die SAP-Nummer konnten 64 Stadien ergänzen, lediglich 6 Stadien konnten nicht ermittelt werden. Teilweise waren die Stadien in den Arztbriefen angegeben und nicht in die Datenbank des Tumorregisters übernommen worden. Durch Auswertung der durchgeführten bildgebenden Untersuchungen und Analyse der pathologischen Berichte konnten einige Stadien neu erhoben werden.

Der EGFR-Status wurde nicht als eigenständiger Parameter durch das Tumorregister dokumentiert. Aus diesem Grund gab es keinerlei Aussagen zu den Mutationen in den EGFR-Genen. Über die Datenbank der Pathologie wurde für Patienten im Stadium IIIB und IV nach durchgeführten EGFR-Mutationsanalysen gesucht. Soweit eine Analyse durchgeführt wurde, wurden die Daten um den EGFR-Status ergänzt. Bei fehlender Analyse erhielten die Patienten den EGFR-Status „X“, für einen unbekanntem Mutationsstatus.

Ebenso wurde die Therapie mit einem TKI nicht als eigenes Merkmal in der Datenbank erfasst. Es mussten die Patienten identifiziert werden, die einen TKI

erhalten haben. Dafür wurden die den 898 Patienten zugeordneten Dokumente des Tumorregisters mittels Schlagwortsuche durchforstet. Diese Schlagwörter waren: „EGFR“, „TKI“, „Tyrosinkinaseinhibitor“, „Erlotinib“, „Tarceva“, „Gefitinib“, „Iressa“, „Afatinib“ sowie „Giotrif“. Alle Treffer der Suche wurden einzeln begutachtet und die Art sowie die Dauer der Therapie in den Datensatz ergänzt.

3.5 Statistische Methoden und Auswertung

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics Version 23 sowie mit Hilfe des von Herrn Dr. rer. nat. Mäder selbst geschriebenen Programmes „wsurv“ deskriptiv ausgewertet und in Microsoft Word graphisch dargestellt. Außerdem wurden mit SPSS Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier erstellt und auf Signifikanz mittels Log Rank-Verfahren getestet. Ist der p-Wert dabei $< 0,05$ ist von einem signifikanten Unterschied auszugehen. Medianes und 5-Jahres-Überleben (5-JÜL) wurden ebenfalls mit SPSS ermittelt.

Die qualitativen Merkmale wurden mit Hilfe von Vierfeldertafeln und Chi²-Tests auf Unabhängigkeit untersucht. Dabei gibt ein p-Wert $< 0,05$ einen signifikanten Unterschied in der Merkmalsverteilung an.

Bei teilweise fehlendem ECOG-Status wurden zur weiteren Analyse die fehlenden ECOG-Stadien mittels multipler Imputation errechnet. Die multiple Imputation wurde mit dem freien Statistikprogramm „R“ durchgeführt.

Zur Interpretation der TKI-Wirksamkeit wurden Matched-Pairs-Analysen durchgeführt. Um homogene Daten zu erhalten, wurde eine Subgruppe anhand folgender Merkmale identifiziert:

- UICC-Stadium IV
- Histologie: Adenokarzinom
- Diagnosealter von 40 bis 80 Jahre
- ECOG 0 bis 2
- Anzahl verschiedener Metastasenlokalisationen < 5
- Follow-Up-Zeit ≥ 3 Monate
- TKI+: durchgeführte EGFR-Mutationsstatusanalyse
- Max. Zeit von PD bis TKI-Beginn: 12 Monate

Aus dieser Gruppe wurde jedem Patienten mit einer TKI-Therapie ein passender Zwilling ohne TKI-Therapie zugeordnet. Ein Problem der Analyse waren die verschiedenen Zeitpunkte der TKI-Therapie im Krankheitsverlauf. Um diesem „Immortal Time Bias“ zu entgehen, wurde ein adaptiertes Matched-Pairs-Verfahren (Greedy) verwendet. [16, 34, 35] Ein passender Zwilling wurde anhand von Kovarianten (Geschlecht, Diagnosealter, weitere Tumorerkrankungen (C-Diagnosen ohne C44), Anzahl verschiedener Metastasenlokalisationen und ECOG-Status) ermittelt. Dabei wurden nur die Fälle berücksichtigt, deren Follow-up-Zeit mindestens so groß war, wie die Zeit zwischen PD und TKI-Beginn. Die Ähnlichkeit der Fälle wurde mit dem sogenannten Propensity-Score verglichen. Der Propensity-Score basiert auf dem Verfahren der logistischen Regression und wurde mit dem Statistikprogramm „R“ berechnet. Als Caliper-Distanz beim matching wurde $a=1,0*$ (gepoolte Standardabweichung der Propensities) festgelegt. [2] Das Resultat wurde mit dem Programm „wsurv“ und der üblichen Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Testung auf einen signifikanten Unterschied wurde mittels Log Rank Test und Wilcoxon-Test durchgeführt. Auch hier wird für $p < 0,05$ von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen.

Ziel war, den Zusammenhang zwischen der TKI-Therapie und dem EGFR-Mutationsstatus aufzudecken. Aus diesem Grund wurde der Vergleich getrennt für Patienten unter TKI-Therapie mit nachgewiesener EGFR-Mutation (EGFR+) und EGFR-Wildtyp (EGFR-) durchgeführt. Beide Gruppen wurden jeweils mit einer Referenzgruppe (konventionelle Chemotherapie) verglichen.

4. Ergebnisteil

4.1 Übersicht der Fälle

	Gesamt (n=1154)
NSCLC	898 (77,82 %)
SCLC	139 (12,04 %)
Ausgeschlossen	117 (10,14 %)

Tab. 3: Verteilung der 1154 Fälle des Grunddatensatzes

	Gesamt (n=1037)
NSCLC	898 (86,60 %)
SCLC	139 (13,40 %)

Tab. 4: Verteilung der gültigen Fälle auf SCLC und NSCLC

Aus dem Tumorregister des CCC-MF wurden 1154 Fälle extrahiert. 117 wurden aus verschiedenen Gründen nicht ausgewertet. Hierunter fallen vor allem Patienten, bei denen keine histologische Sicherung des Primärtumors erfolgt ist. Des Weiteren gab es Patienten, bei denen die Kodierung falsch war und eine Metastase eines anderen Primärtumors als Bronchialkarzinom verschlüsselt wurde. Ebenso wurden Patienten, die ein weit fortgeschrittenes Erst-Karzinom hatten und bei denen im Verlauf ein Bronchialkarzinom als Zweitkarzinom gefunden wurde, nicht in die Auswertung aufgenommen. Von den übrigen 1037 Fällen sind 898 NSCLC und 139 SCLC. Für die weiteren Ausführungen wurden nur die NSCLC-Fälle herangezogen.

4.2 Deskriptive Auswertung der NSCLC Patienten

4.2.1 Geschlechterverteilung

	Gesamt (n=898)
Männer	591 (65,81 %)
Frauen	307 (34,19 %)

Tab. 5: Absolute und relative Häufigkeit der Geschlechterverteilung innerhalb des NSCLC-Kollektivs

591 Patienten des untersuchten Kollektivs waren männlich. Dies entspricht einem Anteil von 65,81 %. 307 Patienten waren weiblich, dies entspricht einem Anteil von 34,19 %. Das Geschlechterverhältnis beträgt Frauen im Verhältnis zu Männern 1:1,9.

4.2.2 Altersverteilung

	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
Minimum	17,19	23,49	17,19
Maximum	91,87	91,87	87,13
Mittelwert	65,49	66,24	64,05
Streuung	10,47	10,11	10,99
Median	66,05	67,17	64,89

Tab 6a: Altersverteilung, Altersangabe in Jahren

Altersgruppe in Jahren	Gesamt (n=898)	Männer (n=591)	Frauen (n=307)
< 50	61 (6,79 %)	33 (5,58 %)	28 (9,12 %)
50-59	205 (22,83 %)	128 (21,66 %)	77 (25,08 %)
60-69	294 (32,74 %)	192 (32,49 %)	102 (33,22 %)
70-79	280 (31,18 %)	195 (32,99%)	85 (27,69 %)
>80	58 (6,46 %)	43 (7,28 %)	15 (4,89 %)

Tab. 6b: Absolute und relative Häufigkeit der Altersgruppen sowie Trennung nach Geschlecht innerhalb des NSCLC-Kollektivs

Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag in unserem Patientenkollektiv bei 65,49 Jahren. Männer erkrankten ca. 2 Jahre später, mit 66,24 Jahren, als Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 64,05 Jahren. Mit zunehmendem Erkrankungsalter steigt der prozentuale Anteil an männlichen Patienten an und der Anteil an Frauen nimmt ab. Über 40 % der Männer waren älter als 70 Jahre bei Diagnosestellung. Im Gegensatz dazu waren signifikant weniger Frauen älter als 70 Jahre (Chi²: p = 0,02392). Insgesamt war die Gruppe der 60-69-Jährigen mit 32,74 % die größte Altersgruppe innerhalb der NSCLC-Patienten. An zweiter Stelle folgten 70- bis 79-jährige Patienten mit 31,18 %. In der Altersgruppe 50-59 Jahre fanden sich 22,83 % der Gesamtpopulation. Unter 50-Jährige (6,79 %) und über 80-Jährige (6,46 %) kamen selten vor. Mehr als 70 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 60 Jahre oder älter.

4.2.3 Histologieverteilung

Histologie	Gesamt (n=898)	Männer (n=591)	Frauen (n=307)
Adenokarzinom	459 (51,11 %)	280 (47,38 %)	179 (58,31 %)
Bronchioloalveoläres Adenokarzinom	32 (3,56 %)	16 (2,71 %)	16 (5,21 %)
Plattenepithelkarzinom	219 (24,39 %)	177 (29,95 %)	42 (13,68 %)
Großzellige Karzinome	130 (14,48 %)	84 (14,21 %)	46 (14,98 %)
Sonstige	58 (6,46 %)	34 (5,75 %)	24 (7,82 %)

Tab. 7: Absolute und relative Häufigkeit der Histologien sowie Trennung nach Geschlecht innerhalb des NSCLC-Kollektivs

Das Adenokarzinom war mit 51,11 % der häufigste histologische Typ im NSCLC-Kollektiv. Bronchioloalveoläre Adenokarzinome wurden eigenständig betrachtet, mit einem Anteil von 3,56 %. Die zweitgrößte Gruppe waren Plattenepithelkarzinome mit 24,39 %, gefolgt von großzelligen Karzinomen mit 14,48%. Die kleinste Gruppe machten Sonstige Histologien mit 6,46 % aus.

Betrachtet man die Verteilung der Histologie geschlechtsspezifisch, so zeigt sich, dass Frauen mit einem Anteil von 58,31 % im Gegensatz zu Männern mit 47,38 % signifikant häufiger an einem Adenokarzinom erkrankten (Chi²: p =

0,00189). Männer hatten mit 29,95 % im Vergleich zu den Frauen mit 13,68 % signifikant häufiger ein Plattenepithelkarzinom (Chi²: p = 0,000000). Bei der Verteilung von bronchioloalveolären Adenokarzinomen, großzelligen Karzinomen und Sonstigen Histologien fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Chi²: p > 0,05).

4.2.4 UICC-Stadienverteilung

UICC-Stadium	Gesamt (n=898)	Männer (n= 591)	Frauen (n=307)
IA	88 (9,80 %)	54 (9,14 %)	34 (11,07 %)
IB	69 (7,68 %)	49 (8,29 %)	20 (6,51 %)
IIA	34 (3,79 %)	22 (3,72 %)	12 (3,91 %)
IIB	55 (6,12 %)	34 (5,75 %)	21 (6,84 %)
IIIA	109 (12,14 %)	80 (13,54 %)	29 (9,45 %)
IIIB	99 (11,02 %)	69 (11,68 %)	30 (9,77 %)
IV	438 (48,78 %)	280 (47,38 %)	158 (51,47 %)
X	6 (0,67 %)	3 (0,51 %)	3 (0,98 %)

Tab. 8: Absolute und relative Häufigkeit der UICC-Stadien sowie Trennung nach Geschlecht innerhalb des NSCLC-Kollektivs

Das Stadium IV, welches einer metastasierten Situation entspricht, wurde bei Erstdiagnose bei 48,78 % der Patienten festgestellt. Zusammen mit fortgeschrittenen Karzinomen im Stadium IIIB (11,02 %), zeigten sich 59,80 % der Erkrankungen bereits bei Erstdiagnose in einem späten Stadium. Stadium IIIA war mit 12,14 % das zweithäufigste Tumorstadium. Bei 6 Patienten, was 0,67 % des Gesamtkollektivs entspricht, konnte kein Tumorstadium ermittelt werden. Niedrige Stadien traten bei ca. einem Drittel der Bronchialkarzinomerkrankungen aus. Bei der Stadienverteilung in Bezug auf das Geschlecht fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen (Chi²: p > 0,05).

4.2.5 Histologie in Bezug zum UICC-Stadium

UICC	Adeno- karzinom (n=459)	Bronchiolo- alveoläres Adenokarzinom (n=32)	Plattenepithel- karzinom (n=219)	Großzellige Karzinome (n=130)	Sonstige (n=58)
IA	44 (9,59 %)	5 (15,63 %)	24 (10,96 %)	5 (3,85 %)	10 (17,24 %)
IB	32 (6,97 %)	3 (9,37 %)	21 (9,59 %)	8 (6,15 %)	5 (8,62 %)
IIA	16 (3,49 %)	1 (3,13 %)	9 (4,11 %)	5 (3,85 %)	3 (5,17 %)
IIB	20 (4,36 %)	3 (9,37 %)	22 (10,04 %)	7 (5,38 %)	3 (5,17 %)
IIIA	46 (10,02 %)	4 (12,50 %)	32 (14,61 %)	19 (14,61 %)	8 (13,79 %)
IIIB	39 (8,49 %)	0 (0 %)	39 (17,81 %)	18 (13,85 %)	3 (5,17 %)
IV	259 (56,43 %)	15 (46,87 %)	72 (32,88 %)	66 (50,77 %)	26 (44,84 %)
X	3 (0,65 %)	1 (3,13 %)	0 (0 %)	2 (1,54 %)	0 (0 %)

Tab. 9: Absolute und relative Häufigkeit der histologischen Typen sowie Verteilung auf die UICC-Stadien innerhalb des NSCLC Kollektivs

Unter den Adenokarzinom-Histologien gab es 259 Fälle im Stadium IV, dies entspricht 56,43 %. Das zweithäufigste Stadium war IIIA (10,02 %), dicht gefolgt von IA (9,59 %) und IIIB (8,49 %). Stadium IB kam mit 6,97 % ebenso wie Stadium IIB mit 4,36 % am seltensten vor. Bei 0,65 % der Adenokarzinome konnte kein Stadium angegeben werden.

Auch innerhalb der bronchioloalveolären Adenokarzinome lag der Anteil an Stadium IV Patienten mit 46,87 % sehr hoch. Gefolgt von Stadium IA mit 15,63 % sowie Stadium IIIA mit 12,50 %. Die Stadien IB und IIB hatten jeweils 9,37 %.

Stadium IIA kam nur bei einem Patienten, also 3,13 % vor. Stadium IIIB war gar nicht vertreten. Bei einem Patienten konnte auch hier kein Stadium ermittelt werden.

Bei den Plattenepithelkarzinomen kam Stadium IV mit 32,88 % seltener vor als unter den anderen Histologien. Stadium IIIB (17,81 %) und IIIA (14,61 %) lagen auf Platz zwei und drei. Ungefähr gleich häufig fanden sich die Stadien IA (10,96 %), IIB (10,04 %) und IB (9,59 %). Selten gab es Stadium IIA mit nur 4,11 %.

Unter den großzelligen Karzinomen kam Stadium IV in 50,77 % der Fälle vor. Stadium IIIA (14,61 %) und IIIB (13,85 %) waren auch noch häufiger vertreten. Selten fand sich Stadium IB mit 6,15 %, IIB mit 5,38 % sowie die Stadien IA und IIA mit jeweils 3,85 %. Bei 2 Patienten, was 1,54 % entspricht, konnte kein Stadium gefunden werden.

Bei den Sonstigen Histologien fand sich auch Stadium IV mit 44,84 % am häufigsten. An zweiter Stelle lag Stadium IA mit 17,24 %, an dritter Stelle IIIA mit 13,79 %. Selten kamen die Stadien IB (8,62 %), IIA, IIB und IIIB mit jeweils 5,17 % vor.

Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom waren signifikant seltener bei Erstdiagnose im UICC-Stadium IV als Adenokarzinom-Patienten (Chi²: p = 0,00095) und Patienten mit einem großzelligen Karzinom (Chi²: p = 0,000000).

4.2.6 Verteilung auf die Diagnosejahre

Jahr	Gesamt (n=898)
2005	26 (2,89 %)
2006	67 (7,46 %)
2007	63 (7,02 %)
2008	65 (7,24 %)
2009	113 (12,58 %)
2010	89 (9,91 %)
2011	149 (16,59 %)
2012	151 (16,82 %)
2013	175 (19,49 %)

Tab. 10: Absolute und relative Häufigkeit der Erstdiagnosen pro Kalenderjahr innerhalb des NSCLC-Kollektivs

In den ausgewerteten Daten nimmt die Zahl der Neudiagnosen, welche im Tumorregister Würzburg erfasst wurden, im Verlauf von 2005 – 2013 kontinuierlich zu. So wurde im Jahr 2013 mit 175 neuen Erkrankungen der bisherige Höhepunkt erreicht. Im Jahr 2005 wurden nur 26 Patienten, die an einem Lungenkarzinom erkrankt waren, in der Datenbank des Tumorregisters erfasst. Die Jahre 2006 (67 Patienten), 2007 (63 Patienten) und 2008 (65 Patienten) hatten ähnliche Inzidenzzahlen. Im Jahr 2009 stieg die Zahl der Neuerkrankungen auf 113 Fälle an, 2010 fiel sie wieder etwas ab, auf nur 89 Fälle. 2011 gab es mit 149 Fällen erneut eine deutliche Zunahme der Erkrankungen. 2012 fand sich eine Inzidenz von 151 Fällen, diese nahm 2013 noch einmal weiter zu.

4.2.7 Stadienverteilung innerhalb der Diagnosejahre

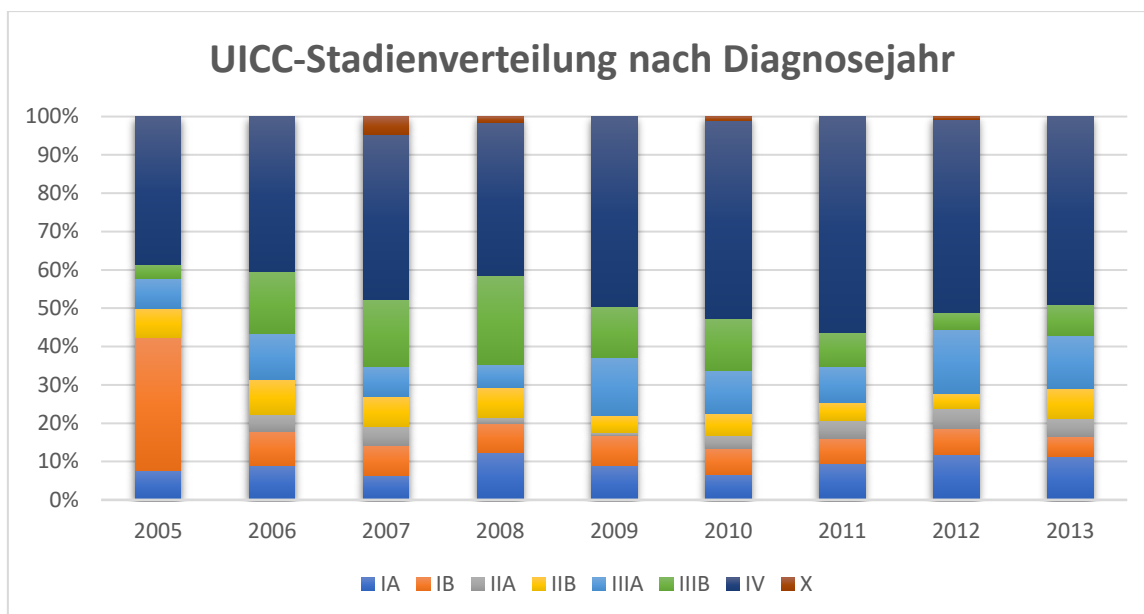


Abb. 1: Absolute und relative Häufigkeit der UICC-Stadien innerhalb eines Kalenderjahres bei Erstdiagnose

Die Verteilung der UICC-Stadien innerhalb der einzelnen Jahre zeigte von 2005 bis 2011 eine Zunahme des Anteils an Patienten mit Stadium IV. Im Jahr 2011 gab es mit 56,4 % den größten Anteil an UICC IV. 2012 und 2013 waren die fortgeschrittenen Stadien wieder etwas rückläufig. Kurativ behandelbare Stadien (I, II, IIIA) waren im Jahr 2005 prozentual besonders stark vertreten. Ab 2006 nahmen sie allerdings ab, bis im Jahr 2011 wieder ein Aufwärtstrend einsetzte. Das Stadium IIIB war im Jahr 2005 so gut wie gar nicht vertreten. Von 2006-2008 war der Anteil relativ stabil. Ab 2009 zeigte sich ein kontinuierlicher Rückgang von UICC IIIB. Nur im Jahr 2013 gab es wieder eine Zunahme.

4.2.8 Histologieverteilung innerhalb der Diagnosejahre

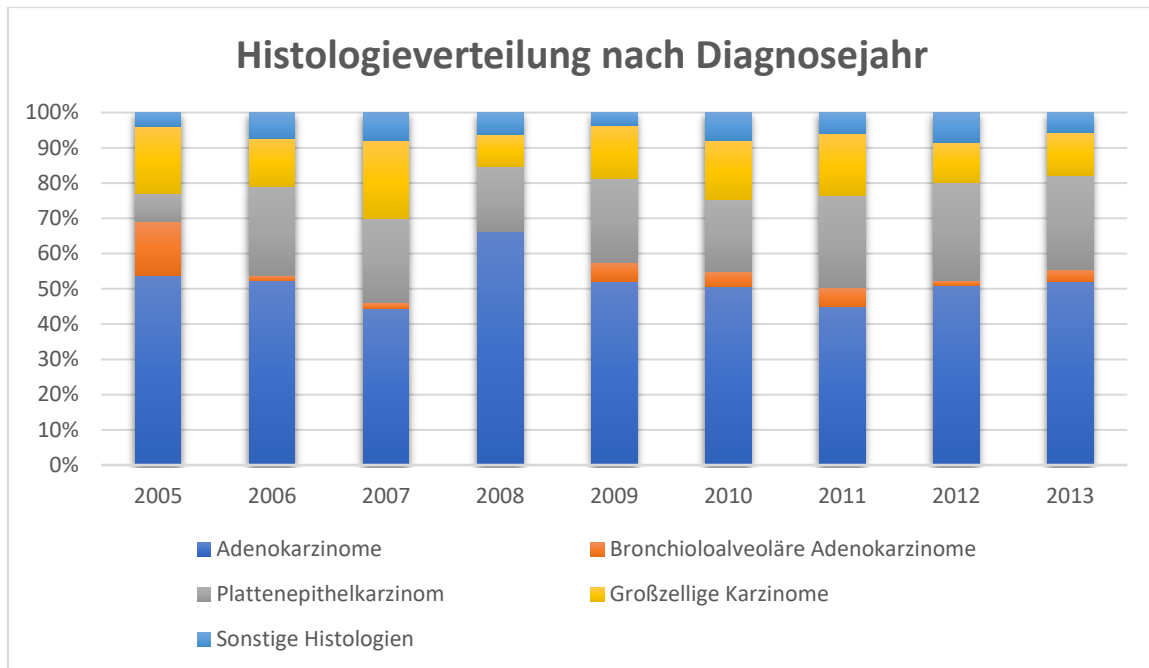


Abb. 2: Absolute und relative Häufigkeit der Histologien innerhalb eines Kalenderjahres bei Erstdiagnose

Das Adenokarzinom war in jedem Jahr die größte Gruppe unter den Histologien. Von 2005 – 2007 gab es einen Rückgang der Adenokarzinom-Häufigkeit. Im Jahr 2008 gab es den prozentual größten Anteil an Adenokarzinomen. Ab 2009 blieb der Adenokarzinom-Anteil relativ konstant. Plattenepithelkarzinome traten bis auf das Jahr 2005 relativ konstant auf. Großzellige Karzinome hatten im Jahr 2007 den höchsten prozentualen Anteil. Von 2010-2013 war die Inzidenz etwas rückläufig. Die Sonstigen Histologien waren in jedem Jahr deutlich kleiner als 10 %.

4.2.9 Geschlechterverteilung innerhalb der Diagnosejahre

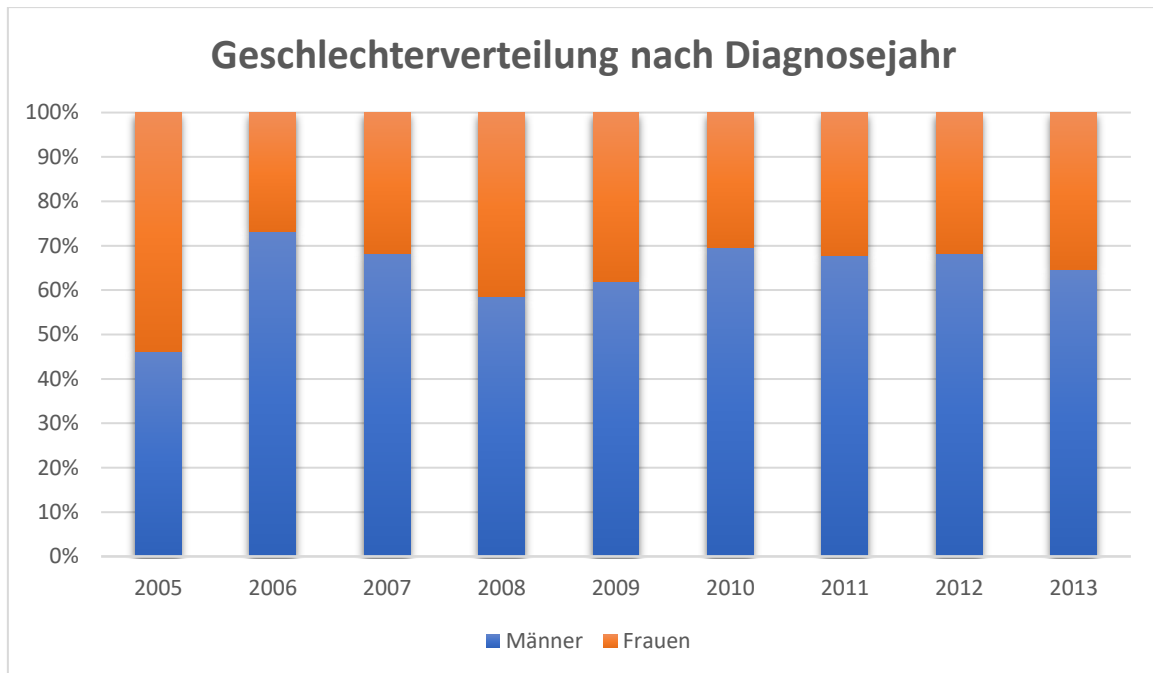


Abb. 3: Absolute und relative Häufigkeit der Geschlechter innerhalb eines Kalenderjahres

Im Jahr 2005 erkrankten in der untersuchten Patientenpopulation mehr Frauen als Männer an einem Lungenkarzinom. 2006 nahm der Anteil an Frauen im Vergleich zum Vorjahr deutlich ab. Von 2006 bis 2008 gab es eine Zunahme der Frauen. Der Frauenanteil war von 2009 bis 2012 wieder etwas rückläufig und im Jahr 2013 nahm er erneut zu.

4.2.10 TKI und EGFR

TKI Therapie im NSCLC-Kollektiv

	Gesamt (n=898)	Männer (n=591)	Frauen (n=307)
TKI-Therapie (TKI+)	178 (19,82 %)	102 (17,26 %)	76 (24,76 %)
Keine TKI-Therapie (TKI-)	720 (80,18 %)	489 (82,74 %)	231 (75,24 %)

Tab. 11: Absolute und relative Häufigkeit einer TKI-Therapie innerhalb des NSCLC-Kollektivs

178 Patienten aus dem Gesamtkollektiv wurden im Laufe des Beobachtungszeitraumes mit einem TKI behandelt, dies entspricht einem Anteil von 19,82 %. Von den Frauen wurden 24,76 % mit einem TKI behandelt, dies ist signifikant häufiger als bei den Männern (Chi²: p= 0,00752).

Histologieverteilung innerhalb der TKI-Gruppe

	Adenokarzinome (n=459)	Bronchioloalveoläre Adenokarzinome (n=32)	Rest (n=407)
TKI-Therapie (TKI+)	132(27,76 %)	14 (43,75 %)	32 (7,86 %)
Keine TKI- Therapie (TKI-)	327 (71,24 %)	18 (56,25 %)	375 (92,14 %)

Tab. 12: Absolute und relative Häufigkeit der TKI-Therapie nach Histologie innerhalb des UICC-Stadium IV

Die meisten TKI-Therapien wurden bei Adenokarzinomen vorgenommen. Bei bronchioloalveolären Adenokarzinomen wurden sogar 43,8 % der Patienten mit einem TKI behandelt. Unter allen anderen Histologien war die Therapie mit einem TKI eher eine Ausnahme, es wurden nur 7,86 % mit dieser Therapieform behandelt.

EGFR Status im TKI Kollektiv

EGFR-Status	Gesamt (n=178)
EGFR positiv (+)	26 (14,61 %)
EGFR negativ (-)	84 (47,19 %)
EGFR unbekannt (X)	68 (38,20 %)

Tab. 13: Verteilung des EGFR-Mutationsstatus innerhalb der TKI-Gruppe

Unter den 178 Patienten, welche eine TKI-Therapie erhielten, sind bei 68 keine EGFR-Mutationsanalysen durchgeführt worden. Bei 110 Patienten wurde eine

Mutationsanalyse durchgeführt, davon fielen 26 Proben positiv und 84 negativ aus.

Mutationsanalysen im Gesamtkollektiv

	Gesamte Mutationsanalysen (213)	Männer (n=127)	Frauen (n=86)
EGFR +	26 (12,21 %)	8 (6,30 %)	18 (20,93 %)
EGFR -	187 (87,79 %)	119 (93,70 %)	68 (79,07 %)

Tab. 14: Ergebnisse der durchgeführten Mutationsanalysen des EGFR-Gens

Im Gesamtkollektiv wurden bei 213 Patienten EGFR-Mutationsanalysen durchgeführt. 12,21 % fielen dabei positiv aus. Innerhalb der untersuchten Frauen fand sich bei 20,93 % eine positive EGFR-Mutation. Im Gegensatz dazu fand sich bei Männern signifikant seltener eine EGFR-Mutation (Chi²: p = 0,00137). Männer hatten einen positiven Testanteil von 6,30 %.

Geschlechterverteilung der EGFR-Mutation

Geschlecht	Gesamt (n=26)
Frauen	18 (69,23 %)
Männer	8 (30,77 %)

Tab. 15: Absolute und relative Häufigkeit des Geschlechtes innerhalb der EGFR+ Patienten

Frauen nahmen mit 69,23 % einen signifikant größeren Anteil, als Männer mit nur 30,77 % (Chi²: p = 0,00013), unter den positiven EGFR-Mutationen ein.

EGFR Status in Bezug zur Histologie

Histologie	EGFR + (n=26)	EGFR – (n=187)	EGFR X (n=685)
Adenokarzinome	22 (84,62 %)	153 (81,82 %)	284 (41,46 %)
Bronchioloalveoläre Adenokarzinome	3 (11,54 %)	8 (4,28 %)	21 (3,07 %)
Rest	1 (3,84 %)	26 (13,90 %)	380 (55,47 %)

Tab. 16: Absolute und relative Häufigkeit der EGFR-Mutation in Bezug auf die Histologie innerhalb des NSCLC-Kollektivs

Es ist sehr deutlich zu sehen, dass die EGFR-Mutation vor allem bei Adenokarzinomen auftrat. 22 Mutationen wurden in der Adenokarzinom Gruppe gefunden und 3 Mutationen in der bronchioloalveolären Adenokarzinom Gruppe. Lediglich eine Mutation war nicht mit einer Adenokarzinom Histologie assoziiert.

Eine Tabelle mit den einzelnen Mutationen, soweit vorliegend, findet sich im Anhang.

EGFR-Mutationsanalyse bei Adenokarzinomen im Stadium UICC IV nach Diagnosejahr

	2005 (n=3)	2006 (n=16)	2007 (n=14)	2008 (n=18)	2009 (n=33)	2010 (n=27)	2011 (n=44)	2012 (n=49)	2013 (n=55)
EGFR-Test	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,14 %)	4 (22,22 %)	9 (27,27 %)	15 (55,56 %)	30 (68,18 %)	38 (77,55 %)	46 (83,64 %)
Kein EGFR-Test	3 (100%)	16 (100%)	13 (92,86 %)	14 (77,78 %)	24 (72,73 %)	12 (44,44 %)	14 (31,82 %)	11 (22,45 %)	9 (16,36 %)

Tab. 17: Verteilung der EGFR-Testung von Patienten mit Adenokarzinom im Stadium UICC IV (n=259) innerhalb der Kalenderjahre

Betrachtet man nur das Stadium IV und die Adenokarzinome, wurden bei 143 (55,21 %) Patienten EGFR-Mutationsanalysen durchgeführt. Bei 116 Patienten (44,79 %) wurde keine EGFR-Testung veranlasst. In der Tabelle ist zu erkennen, dass erst 2007 die erste Testung auf eine EGFR-Mutation durchgeführt wurde. Der prozentuale Anteil an getesteten Patienten nahm im Laufe der Jahre zu. Im Jahr 2013 wurden über 80 % der Patienten im Stadium IV und mit Adenokarzinom Histologie auf eine EGFR-Mutation getestet.

Verteilung der TKI-Substanzen

	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib	Gesamt	Anteil Gesamtkollektiv (n=898)
EGFR +	3	22	1	26	2,89 %
EGFR -	84	0	0	84	9,35 %
EGFR X	67	0	1	68	7,57 %

Tab. 18 Verteilung der TKI-Substanzen nach EGFR-Mutationsstatus innerhalb der 1. Linientherapie

Patienten, die eine TKI-Therapie trotz negativer EGFR-Testung erhielten, wurden ausnahmslos mit Erlotinib behandelt. Auch Patienten, welche die Therapie bei unbekanntem EGFR-Status erhielten, wurden größtenteils mit Erlotinib in der 1. Linientherapie behandelt. Als Ausnahme wurde bei einem Fall eine Afatinib Therapie trotz unbekanntem EGFR-Status durchgeführt. Patienten mit Nachweis einer EGFR-Mutation erhielten zum größten Teil Gefitinib in der 1. Linientherapie.

4.3 Kaplan-Meier-Kurven

4.3.1 Überlebenszeit der Gesamtpopulation

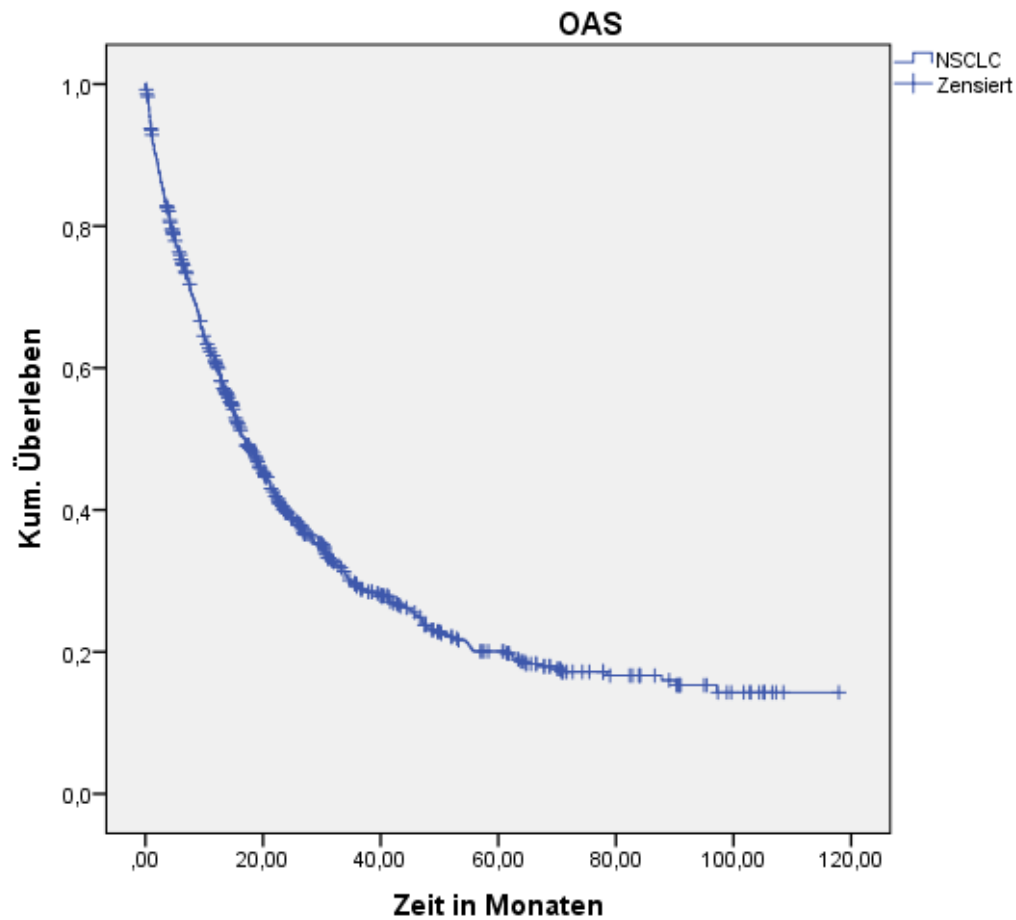


Abb. 4: Kaplan-Meier Kurve zum OAS (overall survival) des Gesamtkollektivs (n=898)

Die abgebildete Kaplan-Meier Kurve zeigt den prognostischen Verlauf aller Patienten mit nicht-kleinzelligem-Bronchialkarzinom. Das mediane Überleben lag bei 16,9 Monaten. Die 5-JÜL-Rate lag bei 20,1 %.

4.3.2 Überlebenszeit nach Geschlecht

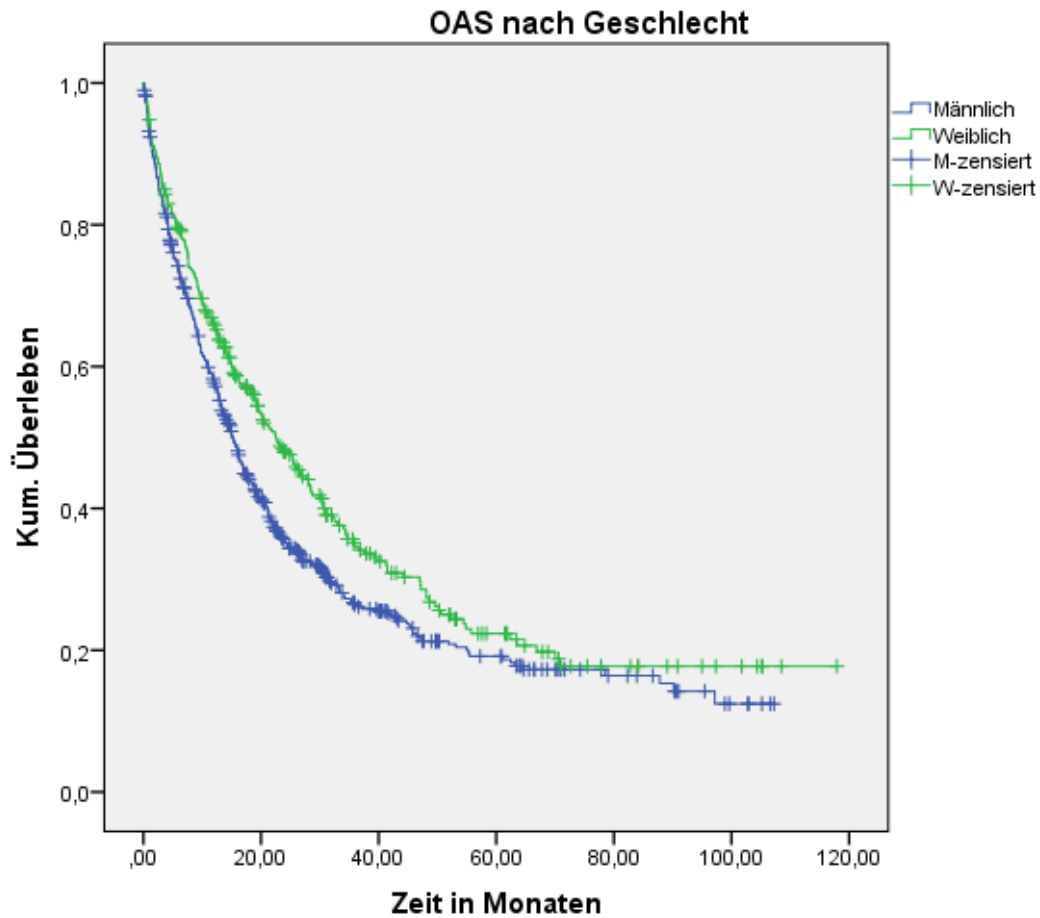


Abb. 5: Kaplan-Meier Kurve zum OAS des Gesamtkollektivs getrennt nach Geschlecht (Männlich: n=591; Weiblich: n=307)

	Medianes ÜL in Monaten	5-JÜL in %
Männer	15,6	19,1
Frauen	22,6	22,3
Gesamt	16,9	20,1

Tab. 19: Medianes Überleben und 5-Jahres-Überleben getrennt nach Geschlecht

Das Gesamtüberleben im Vergleich zwischen den Geschlechtern zeigte einen signifikanten (Log rank: $p = 0,008$) Überlebensvorteil des weiblichen Geschlechtes. Bei Frauen war mit 22,6 Monaten das mediane Überleben um 7

Monate länger als bei den Männern mit 15,6 Monaten. Auch die 5-JÜL-Wahrscheinlichkeit war unter Frauen mit 22,3 % besser, als bei den Männern mit nur 19,1 %.

4.3.3 Überlebenszeit nach UICC-Stadium

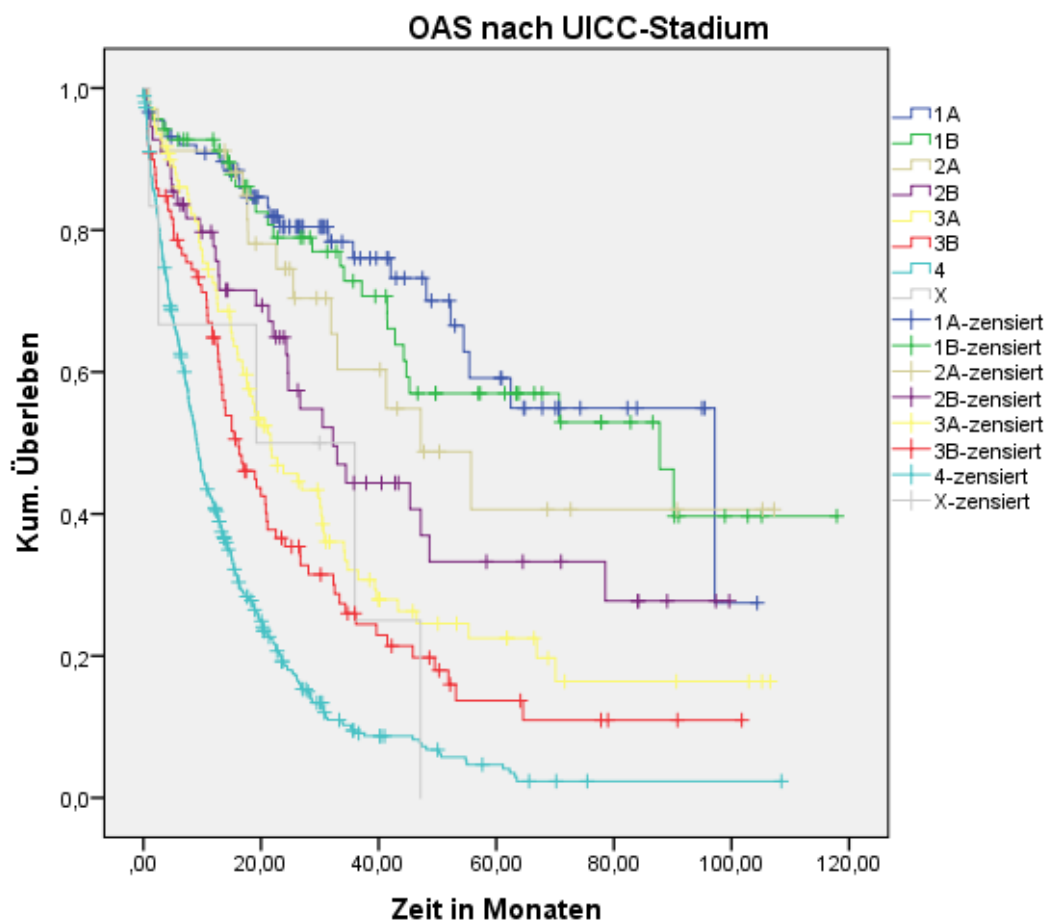


Abb. 6: Kaplan-Meier Kurve zum OAS des Gesamtkollektivs getrennt nach UICC-Stadien (IA: n= 88; IB: n=69; IIA: n=34; IIB: n=55; IIIA: n=109; IIIB: n=99; IV: n=438; X: n=6)

UICC-Stadium	Medianes ÜL in Monaten	5-JÜL in %
IA	97,2	59,1
IB	87,8	57,0
IIA	47,2	40,6
IIB	32,2	33,3
IIIA	21,7	22,5
IIIB	16,2	13,7
IV	9,1	4,7
X	19,2	0
Gesamt	16,9	20,1

Tab. 20: Medianes Überleben und 5-Jahres-Überleben getrennt nach UICC-Stadium

Die hier abgebildete Kaplan-Meier-Kurve stellt den Verlauf der Patienten getrennt nach UICC-Stadium dar. Das UICC-Stadium hat einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Log rank: $p < 0,0001$). Die mediane Überlebenszeit sowie auch das 5-JÜL nahmen mit ansteigendem UICC-Stadium ab. Man findet bei Stadium IA ein 5-JÜL von 59,1 % im Gegensatz zu Stadium IV mit nur 4,7 %. Da es deutlich mehr Patienten in fortgeschrittenen Stadien gab erhielt man ein 5-JÜL des Gesamtkollektivs von 20,1 %.

4.3.4 Überlebenszeit nach Histologie

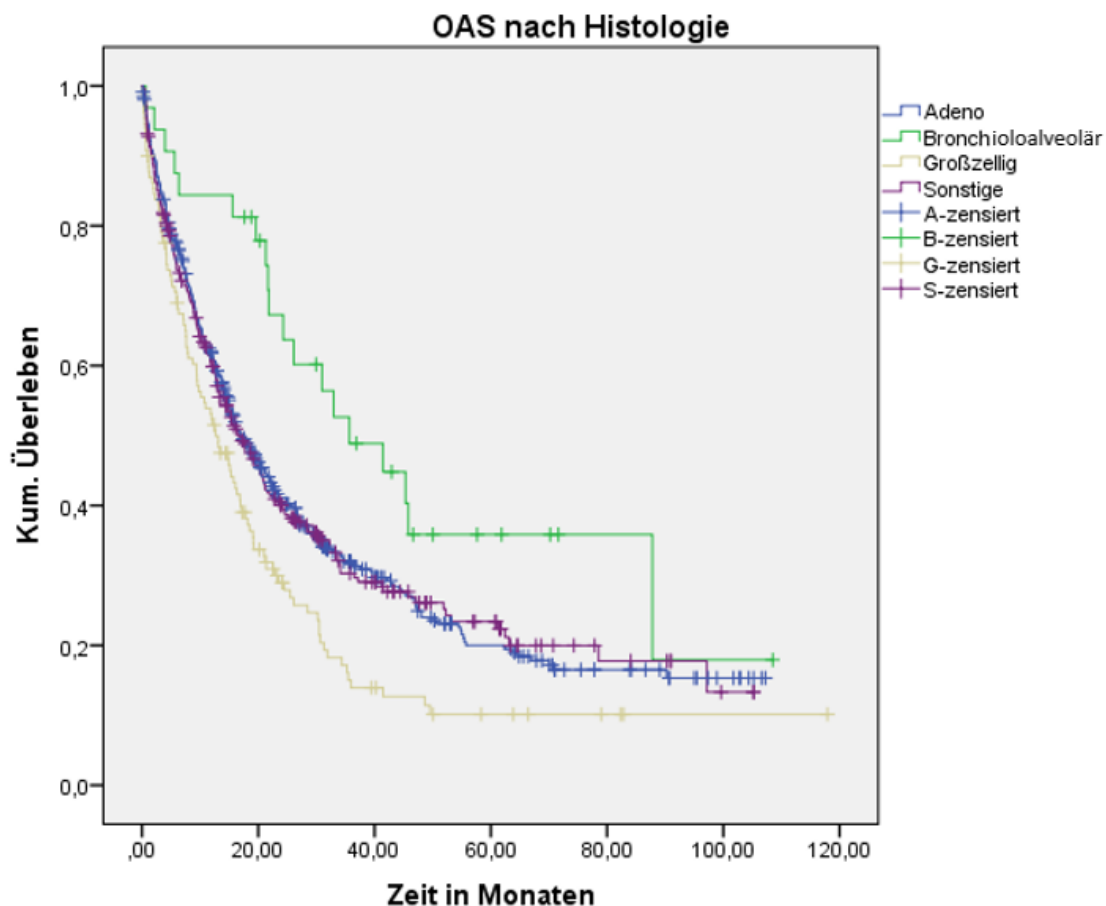


Abb. 7: Kaplan-Meier Kurve zum OAS des Gesamtkollektivs nach Histologie (Adenokarzinom: n=459; Bronchioloalveoläres Adenokarzinom: n=32; Großzellige Karzinome: n=130; Sonstige Histologien: n=277)

Histologie	Medianes ÜL in Monaten	5-JÜL in %
Adenokarzinom	17,0	20,0
Bronchioloalveoläres Adenokarzinom	35,7	35,9
Großzelliges Karzinom	12,7	10,1
Sonstige	16,7	23,4

Tab. 21: Medianes Überleben und 5-Jahres-Überleben getrennt nach histologischem Typ

Hinsichtlich der Prognose fand sich zwischen Adenokarzinomen und Sonstigen Histologien (Log rank: $p = 0,904$) kein Unterschied. Das mediane Überleben zeigte mit 17,0 und 16,7 Monaten eine ähnliche Prognose. Die Gruppe der Sonstigen machen vor allem die Plattenepithelkarzinome aus.

Die Histologie eines bronchioloalveolären Adenokarzinoms hatte einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zu allen anderen Histologien (Log rank: $p < 0,05$). Dies zeigte auch das mediane Überleben von 35,7 Monaten sowie die 5-JÜL-Wahrscheinlichkeit von 35,9 %.

Dagegen hatten großzellige Karzinome mit einem medianen Überleben von 12,7 Monaten und einem 5-JÜL von 10,1 % eine deutlich schlechtere Prognose. Im Vergleich zu Adenokarzinomen (Log rank: $p = 0,002$) und Sonstigen Histologien (Log rank: $p = 0,008$) ist das Überleben signifikant schlechter.

4.4 Auswertung der TKI Therapie

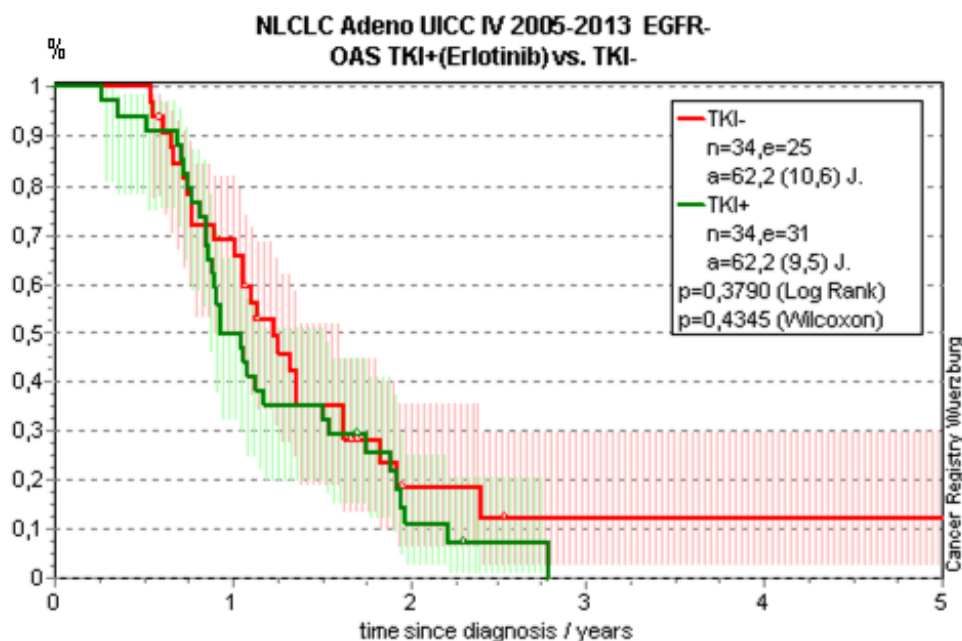


Abb. 8: Matched-Pairs-Analyse. OAS unter TKI-2nd-Line-Therapie (TKI+) ohne aktivierende EGFR-Mutation (EGFR-) und unter einer First-Line-Therapie mit platinbasierter Chemotherapie (TKI-)

Abgebildet ist eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Matched-Pairs-Analyse von Patienten im UICC-Stadium IV, welche mindestens 3 Monate nach Diagnosestellung überlebt haben. Vergleicht man Patienten unter platinbasierter Chemotherapie (TKI-) mit Patienten, die eine TKI-Therapie (TKI+) ohne aktivierende EGFR-Mutation erhalten haben, zeigt sich kein signifikanter Unterschied der beiden Kurven (Log rank: $p = 0,3790$).

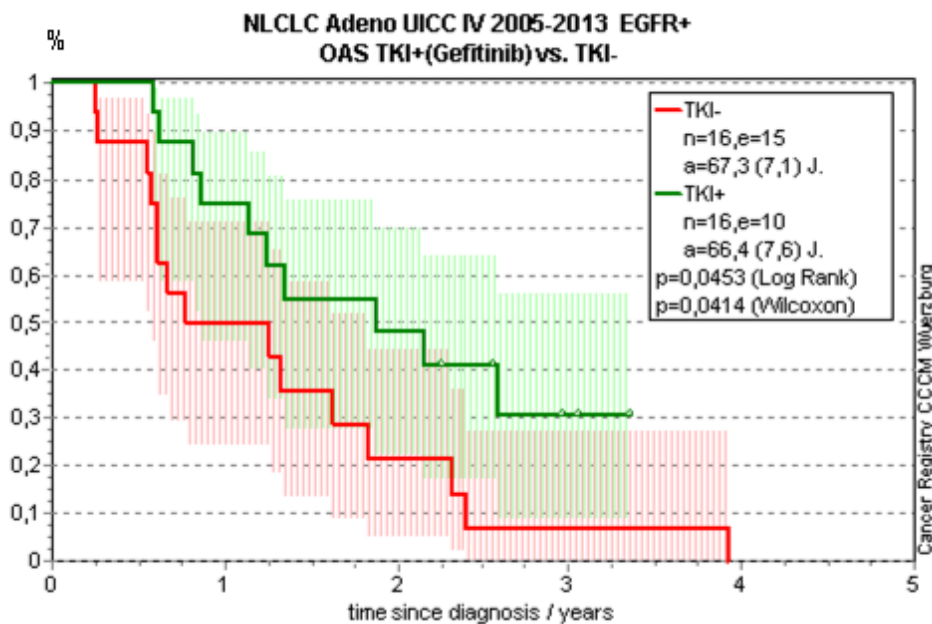


Abb. 9: Matched-Pairs-Analyse. OAS unter TKI-1st-Line-Therapie (TKI+) bei aktivierender EGFR-Mutation (EGFR+) und unter platinbasierter Chemotherapie (TKI-)

Abgebildet ist eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Matched-Pairs-Analyse von Patienten im UICC-Stadium IV, welche mindestens 3 Monate nach Diagnosestellung überlebt haben. Vergleicht man Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation, welche eine TKI-Therapie erhalten haben (TKI+), mit Patienten unter platinbasierter Chemotherapie (TKI-), so findet sich ein signifikanter Überlebensvorteil (Log rank: $p=0,0453$). Die Patienten erhielten dabei jeweils Gefitinib als TKI-Erstlinientherapie.

Bei diesen Auswertungen muss beachtet werden, dass Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation zum größten Teil eine 1. Linientherapie mit Gefitinib erhielten. Patienten ohne EGFR-Mutationsnachweis wurden ausnahmslos mit Erlotinib behandelt. Da die Fallzahlen zu gering waren, konnte der Vergleich zwischen EGFR positiven Patienten unter Erlotinib-Therapie mit platinbasierter Chemotherapie nicht gezogen werden. Es gab nicht genügend Fälle, bei denen ein EGFR positiver Patient mit Erlotinib behandelt wurde. Ebenso war ein Vergleich zwischen Patienten die EGFR negativ sind und Gefitinib erhielten mit platinbasierter Chemotherapie leider nicht möglich. Es gab in diesem Patientenkollektiv keinen EGFR negativen Patienten, welcher mit Gefitinib therapiert wurde.

5. Diskussion

5.1 Ziel und Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die verfügbaren Daten zum Bronchialkarzinom am Universitätsklinikum Würzburg von 2005 bis 2013 untersucht. Die Daten wurden im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Tumorstadium, Histologie und Therapien betrachtet. Hierzu wurden Inzidenz- und Mortalitätsraten mit den üblichen Kenngrößen errechnet. Die so gefundenen Ergebnisse wurden mit nationaler und internationaler Literatur verglichen, um ein repräsentatives Patientenkollektiv nachzuweisen. Auf Grundlage repräsentativer Daten können die Aussagen für TKI-Therapien als stichhaltig angesehen werden. Es sollte überprüft werden, ob eine Therapie mit einem TKI bei einer positiven EGFR-Mutation zu einem signifikant längeren Überleben, im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie, führt.

5.2 Vergleich der deskriptiven Ergebnisse mit der Literatur

Um die Ergebnisse unserer Analysen zu verifizieren war es nötig zuerst heraus zu finden, ob das Patientenkollektiv eine repräsentative Stichprobe darstellte. Aus diesem Grund erfolgte ein Vergleich der deskriptiven Merkmale des Patientenkollektivs mit nationaler und internationaler Literatur. Vor allem wurden die Ergebnisse mit Daten des Tumorregisters München und Krebsberichten der deutschen Krebsregister verglichen.

Alter und Geschlecht

In den hier durchgeführten Untersuchungen fand sich im Patientenkollektiv ein durchschnittliches Alter von 65,49 Jahren. Bei den Männern lag das mittlere Alter bei 66,24 Jahren und bei den Frauen bei 64,05 Jahren. Im Bericht zum Krebsgeschehen des RKI für Deutschland 2013/2014 wird das Erkrankungsalter für Männer mit 70 Jahren und für Frauen mit 69 Jahren angegeben. [40] Die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) gibt von 2000-2014 ein mittleres Erkrankungsalter für Männer von 67,31 Jahren

und Frauen von 66,38 Jahren an. [5] Unsere Patienten waren also etwas jünger bei der Erstdiagnose, als in anderen Untersuchungen gefunden. Dieser Unterschied könnte darauf zurück zu führen sein, dass hier vor allem Patienten betrachtet wurden, die sich an der Universitätsklinik vorstellten und dort behandelt wurden. Ältere Patienten mit Bronchialkarzinomerkrankung wünschen häufiger keine weitere Abklärung oder Therapie ihrer Erkrankung. Wenn diese Patienten nur an peripheren Kliniken oder in Arztpraxen vorstellig waren und keinen Kontakt zur Universitätsklinik hatten, wurden die Fälle nicht dokumentiert. Ebenso wird bei älteren Patienten häufiger auf eine histologische Diagnosesicherung verzichtet. Da nur Fälle mit gesicherter Diagnose ausgewertet wurden, könnte dies ebenfalls ein Grund für das niedrigere Durchschnittsalter sein. [27]

In unseren Daten fanden sich 6,8 % der Patienten, die jünger als 50 Jahre waren. Im Alter von 50-59 waren es 22,8 %. 60-69 Jahre alte Patienten machten 32,7 % des NSCLC-Kollektivs aus, sowie über 70-jährige 37,5 %. Bezüglich der Altersaufteilung in Gruppen fand das Tumorregister in München ähnliche Gruppengrößen. Patienten unter 50 Jahren machten 8,2 % der Neuerkrankungen aus. Die Gruppe der 50-59-jährigen umfasste 22,3 %. 34,7 % der Patienten waren im Alter von 60-69, über 70 Jahre waren 34,8 %. [32]

Die Geschlechterverteilung wird in der Literatur in Bayern für das Jahr 2012 mit 64,7 % Männern und 35,3 % Frauen angegeben. [4] Für Gesamtdeutschland wird 2013 die Inzidenz mit 64,8 % Männern zu 35,2 % Frauen angegeben [39]. Das Tumorregister München fand für den Beobachtungszeitraum 1988-2013 ein Verhältnis von 68,2 % Männern zu 31,8 % Frauen. [32] Wir fanden mit 65,8 % Männer und 34,2 % Frauen eine ähnliche Verteilung. Weltweit lag 2012 die Geschlechterverteilung bei 68,0 % Männern zu 32,0 % Frauen. Eine Ausnahme bilden die Vereinigten Staaten von Amerika, hier liegt mit 52,3 % Männern zu 47,7 % Frauen eine fast 1:1 Erkrankungsrate vor. [36]

In Deutschland hat im Zeitraum von 2003 bis 2012 die Inzidenz des Bronchialkarzinoms unter Frauen zugenommen, während sie unter Männern gefallen ist. Es wird erwartet, dass es zu einem Angleichen der

Neuerkrankungen zwischen Männern und Frauen kommt. Als Hauptursache wird das veränderte Rauchverhalten der Bevölkerung angesehen. [33] Des Weiteren wird vermutet, dass Frauen ein höheres Risiko haben durch Rauchen eine Lungenkrebserkrankung zu entwickeln. [12] Betrachtet man das Geschlechterverhältnis für jedes Diagnosejahr einzeln, kann dies in unseren Daten nicht exakt wiedergegeben werden. Lässt man das Jahr 2005 auf Grund der relativ niedrigen Fallzahl außen vor, zeigt sich von 2006 bis 2008 eine Zunahme des Frauenanteils. 2009 sowie 2010 nimmt der Frauenanteil allerdings wieder ab und erst ab 2011 ist eine leichte Zunahme bis 2013 zu erkennen.

UICC-Stadien

Die UICC-Stadien, welche anhand der TNM-Klassifikation ermittelt werden, haben einen wichtigen Einfluss auf die Prognose. Die Verteilung der UICC-Stadien hat sich in den letzten Jahren verschoben. Der prozentuale Anteil an Stadium IV nimmt kontinuierlich zu. [18]

In der Literatur werden die Stadien I und II mit einem Anteil von 25 – 30 % der NSCLC-Fälle angegeben. [25] Bei unserem Patientenkollektiv fand man eine ähnliche Verteilung mit 27,4 %. Das Tumorregister München gibt für Stadium I eine Häufigkeit von 20,2 % sowie für Stadium II eine Häufigkeit von 13,9 % an. [32]

Das Stadium IIIA wird in der Literatur mit 15 – 20 % der Erkrankungen angegeben [6]. In unseren Daten waren nur 12,1 % der Patienten im Stadium IIIA. Das Stadium IIIB tritt laut Literatur mit ca. 10-15 % auf. [13] In unseren Auswertungen fanden sich 11,0 %. Das Tumorregister München gibt für das gesamte Stadium III eine Häufigkeit von 16,3 % an. [32]

Laut Literatur tritt Stadium IV mit 40-50 % am häufigsten von den verschiedenen Stadien auf. [26] Auch in unseren Analysen fand sich diese palliative Situation bei 48,8 % der Fälle. Das Tumorregister München fand in 49,7 % der Fälle ein Stadium IV. [32]

Das Tumorregister München konnte bei seinen Auswertungen der Bronchialkarzinomdiagnosen im Zeitraum 1988-2013 für 23,7 % der Fälle kein

UICC-Stadium angeben. [32] Durch ausführliche Recherchen konnte in dieser Arbeit die Anzahl der unbekanntesten Stadien auf 6 reduziert werden, was einem prozentualen Anteil von 0,67 % entspricht. Betrachtet man das 5-JÜL der Patienten des Tumorregisters München, bei denen kein Stadium vorlag, ist dieses sehr ähnlich dem 5-JÜL der Patienten im Stadium III. Dies würde auch erklären, wieso in München mit 16,3 % relativ wenige UICC III-Stadien gefunden wurden.

In den Jahren 2006 – 2011 nahm der Anteil an niedrigen Stadien (UICC I und II) in unserer Analyse leicht ab. Tendenziell gibt die Literatur eine Zunahme von fortgeschrittenen Stadien und eine Abnahme der frühen Stadien im Laufe der Zeit an. Ein Grund dafür könnte auch die frühere Detektion von Fernmetastasen durch den flächendeckenden Einsatz der PET-CT-Diagnostik sein.

An unserem Klinikum fand sich ab 2012 allerdings ein entgegengesetzter Trend, die Stadien I und II haben in dieser Zeit wieder zugenommen. Dies könnte auf eine Umstrukturierung im Fachbereich Thoraxchirurgie zurückzuführen sein.

Histologie

In der Datenbank des Tumorregisters wurden NSCLC und SCLC Fälle gemeinsam dokumentiert. Da sich die Untersuchungen vor allem auf die EGFR-Mutation und deren gezielte Therapie konzentrieren sollten wurden die SCLC Fälle außen vorgelassen.

Die ADT fand von 2008-2012 einen Anteil von 16,2 % SCLC und 75,0 % NSCLC. 8,5 % der Erkrankungen liefen unter Sonstiges. [5] In Deutschland wird das Vorkommen des SCLC für 2017 mit etwa 17 – 20 %, also jeder 5. bis 6. Lungenerkrankung angegeben. [15] Unter unseren Patienten befanden sich 13,4 % mit einer SCLC-Histologie.

In der Auswertung der ADT war von 2008-2012 das Adenokarzinom mit etwa 49,9 % unter den NSCLC Fällen vertreten. Plattenepithelkarzinome kamen in 35,5 % der NSCLC Fälle vor. Großzellige Karzinome machten 4,1 % der Fälle aus. 10,5 % wurden nicht näher klassifiziert. Ebenso ist im Verlauf von 2000 bis 2014 eine Zunahme der Adenokarzinom Histologien sowohl unter Frauen, als

auch unter Männern zu erkennen. [5] Auch in unseren Daten fand sich das Adenokarzinom mit 51,1 % der Fälle am häufigsten. Plattenepithelkarzinome machten 24,4 % der Fälle aus. Großzellige Karzinome 14,5 %, Sonstige Histologien lagen bei 6,5 %.

Im Zeitraum von 2003 – 2012 gibt die Literatur in Deutschland eine deutliche Zunahme von Adenokarzinom-Fällen, vor allem unter Frauen, aber auch eine leichte Zunahme unter den Männern an. [33] In den vorliegenden Daten nahm der relative Anteil an Adenokarzinomen von 2005 – 2007 zu. Im Jahr 2008 gab es mit 66 % den Höchstwert an Adenokarzinomen. Allerdings nahmen die Adenokarzinome von 2009 bis 2011 wieder ab. Erst 2012 und 2013 ist ein erneuter Anstieg zu erkennen.

Im Vergleich zwischen Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen kamen bei den Adenokarzinomen Tumore im metastasierten Stadium signifikant häufiger vor, als bei Plattenepithelkarzinomen. Dies ist höchstwahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass Plattenepithelkarzinome zu 2/3 zentral wachsen und eine prominente endobronchiale Komponente besitzen. So führen sie frühzeitig zu Hämoptysen, Obstruktion oder Atelektasen. Die früher auftretenden Symptome können eine frühere Diagnose bei Plattenepithelkarzinomen erklären. [20]

Überleben

Das Tumorregister München gibt ein 5-JÜL für Patienten von 1988-1997 mit 20,3 %, für 1998-2006 mit 16,3 % und 2007-2013 mit 17,8 % an. [32] In unserer Auswertung von 2006-2013 fand sich für das Gesamtkollektiv ein 5-JÜL von 20,1 %.

Getrennt nach Geschlechtern fand das Tumorregister München eine 5-JÜL-Rate von 16,1 % für Männer und 21,1 % für Frauen. [32] Bei uns hatten die Männer mit 19,1 % im Vergleich zu den Frauen mit 22,3 % auch eine schlechtere Prognose. Etwas schlechtere Werte hat das RKI für Deutschland gefunden, mit 13 % 5-JÜL für Männer und 18 % für Frauen. [40] Aus dem Jahresbericht zum Krebsgeschehen in Bayern 2014 geht bereits hervor, dass die Überlebensraten in Bayern besser sind als im Rest von Deutschland. [4]

Betrachtet man die UICC-Stadien getrennt, zeigen sich für die UICC-Stadien I ein 5-JÜL von 60,6 %, für UICC II 31,6 %, für UICC III 9,2 % sowie für UICC IV 2,9 %. Bei den Patienten ohne Angabe eines Stadiums fand man in München ein 5-JÜL von 9,6 % was den Stadien III ähnelt. [32]

Hammerschmidt et. al. fanden bei den pathologisch erhobenen UICC-Stadien für das Stadium IA mit 73 % die beste 5-JÜL-Wahrscheinlichkeit. Stadium IB hatte 54 %, Stadium IIA 48 %, Stadium IIB 38 %, Stadium IIIA 25 %, Stadium IIIB 19 %, Stadium IV 21 %. Bei klinisch erhobenen UICC-Stadien fand sich tendenziell ein schlechteres 5-JÜL: IA 50 %, IB 40 %, IIA 24 %, IIB 25 %, IIIA 18 %, IIIB 8 %, IV 2 %. [11]

In unserer Auswertung fand sich im Vergleich zu Hammerschmidt et. al. ein 5-JÜL das zwischen den klinisch und pathologisch ermittelten Stadien liegt. Dies dürfte daran darauf zurück zu führen sein, dass wir die klinischen und pathologischen Stadien nicht getrennt betrachtet haben.

Bezüglich des medianen Überlebens geben Hammerschmidt et. al. wieder eine Unterteilung zwischen klinisch und pathologisch ermitteltem Stadium an. Hier findet sich klinisch zu pathologisch für das Stadium IA 60 zu 119 Monaten, für das Stadium IB 37 zu 70 Monaten, für das Stadium IIA 38 zu 54 Monaten, für das Stadium IIB 18 zu 33 Monaten, für das Stadium IIIA 14 zu 23 Monaten, für das Stadium IIIB 10 zu 16 Monaten und für das Stadium IV 6 zu 12 Monaten. [11] Unsere Analysen fanden hier ebenfalls ein medianes Überleben, das zwischen der pathologischen und klinischen Stadieneinteilung liegt.

Vergleicht man das Gesamtüberleben hinsichtlich der histologischen Klassifikation, so findet sich für bronchioloalveoläre Karzinome ein signifikanter Überlebensvorteil. Die 5-JÜL-Wahrscheinlichkeit lag bei 35,9 %, das mediane Überleben bei 35,7 Monate. Großzellige Karzinome dagegen hatten die schlechteste Prognose mit einem 5-JÜL von 10,1 % und einem medianen Überleben von 12,7 Monaten. Adenokarzinome und Sonstige Histologien, darunter fallen vor allem Plattenepithelkarzinome, haben ähnliche Überlebensprognosen. Einen ähnlichen Trend findet man in einer Auswertung der ISALC (International Association for Study of Lung Cancer), dabei wurden allerdings nur Patienten im Stadium I-IIIa verglichen. Trotzdem hatten die

bronchioloalveolären Adenokarzinome auch hier das beste mediane Überleben. Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome unterschieden sich nicht signifikant in der Überlebenszeit und großzellige Karzinome hatten eine deutlich schlechtere Prognose. [28]

EGFR-Mutation

Bei 213 Patienten wurde eine EGFR-Mutationsanalyse durchgeführt, davon fielen 12,21 % positiv und 75,2 % negativ aus. Dies entspricht den in der Literatur gefundenen Angaben für die Prävalenz der EGFR-Mutationen. Schuette et. al. geben 15% bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen an. [23] Griesinger gibt die Mutationsrate bei Kaukasiern und Nicht-Plattenepithelkarzinomen mit 12 % an. [9]

In anderen Studien wurde bereits gezeigt, dass sich aktivierende EGFR-Mutationen vor allem bei Frauen und Adenokarzinomen finden. Rosell et. al. geben für Spanien den Anteil an Frauen mit 69,7 %, sowie den Anteil an Adenokarzinomen mit 80,9 % an. [21] Schuette et. al. fanden für Deutschland ebenfalls einen deutlich höheren Anteil an Frauen und Adenokarzinom-Histologien unter den EGFR-positiven Patienten. [23]

Unter den nachgewiesenen EGFR-Mutationen waren in unserer Analyse Frauen mit 69,2 % signifikant häufiger vertreten als Männer mit 30,7 %. 25 der 26 positiven Mutationsanalysen konnten einem Adenokarzinom oder einem bronchioloalveolären Adenokarzinom zugeordnet werden. Lediglich eine Mutation fand sich bei einer Nicht-Adenokarzinom-Histologie. Dies entspricht 3,84 % der positiven EGFR-Mutationen. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass vor allem zu Beginn der EGFR-Testungen eine Mutationsanalyse nur bei Adenokarzinomen durchgeführt wurde. In anderen Studien, in denen alle Bronchialkarzinom Patienten, unabhängig von der Histologie des Tumors, eine EGFR-Testung erhielten, fanden sich EGFR-Mutationen zu ca. 25 % bei Nicht-Adenokarzinomen. Auf Grund dieser Vorselektion bezüglich einer EGFR-Testung liegt der Anteil an positiven EGFR-Mutationen bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen in dieser Arbeit deutlich niedriger. In mehreren klinischen Studien konnte ein Benefit einer TKI-Therapie auch bei

Plattenepithelkarzinomen der Lunge nachgewiesen werden. [38] Aus diesem Grund sollten auch bei Plattenepithelkarzinomen vermehrt EGFR-Testungen durchgeführt werden.

5.3 Vergleich der TKI-Ergebnisse mit der Literatur

Die durchgeführten Analysen zeigen, dass eine TKI-Therapie bei fehlender EGFR-Mutation keinen signifikanten Überlebensvorteil bringt. Hierfür wurden Patienten mit Adenokarzinom im Stadium IV betrachtet. Die TKI-Therapie wurde mit einer üblichen platinbasierten Chemotherapie im Hinblick auf das Gesamtüberleben verglichen. Dabei wurden Patienten unter Firstline Chemotherapie mit Patienten unter Secondline TKI-Therapie verglichen. Insgesamt haben die TKIs deutlich weniger Nebenwirkungen als eine platinbasierte Chemotherapie, sodass die Lebensqualität bei gleicher Überlebenszeit für die TKI-Therapie spricht. Die Behandlung von EGFR-unmutierten Patienten durch einen TKI wurde im Rahmen einer Testphase nach Einführung der TKIs als Individueller Heilversuch durchgeführt.

Bei Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation findet man einen signifikanten Überlebensvorteil unter einer TKI-Therapie. Auch hier wurden Patienten mit Adenokarzinom und Fernmetastasen betrachtet. Die Erst-Linientherapie unter Gefitinib wurde mit einer üblichen platinbasierten Chemotherapie verglichen. Es fand sich eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens um 7,5 Monaten im Vergleich zur Chemotherapie. Das entspricht etwa den Ergebnissen von Tudor (Gesamtüberleben 21 vs. 15 Monate) oder Krawczyk (progressionsfreie Zeit 10 vs. 5 Monate). [14, 31] Nach etwa 2 Jahren Therapiezeit schrumpft dieser Überlebensvorteil allerdings. Ein Grund dafür könnte die Entwicklung einer Resistenz gegen den verwendeten TKI sein. Dabei muss beachtet werden, dass nach 2 Jahren das Patientenkollektiv deutlich abgenommen hat und keine repräsentativen Aussagen mehr möglich sind.

Der in dieser Arbeit gefundene Überlebensvorteil bestand vor allem in den ersten beiden Therapiejahren. In der Literatur finden sich dazu bereits

weiterführende Ergebnisse. Ein Großteil der Patienten hat nach 10 – 24 Monaten eine Tumorprogression, welche wahrscheinlich durch Selektion nicht mutierter Tumorzellen oder erworbenen Resistenzen begründet ist. Griesinger gibt an, dass ca. 60 % aller Patienten die mit Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib behandelt werden, eine T790M-Resistenzmutation entwickeln. Durch diese Mutation kommt es zu einer Tumorprogression. Mittlerweile besteht mit dem 3. Generations-TKI Osimertinib auch dafür eine Therapieoption. Bis zu 10 % der Patienten unter TKI-Therapie entwickeln eine C-MET-Aktivierung, was mit einer Resistenz gegenüber dem TKI und einer schlechteren Prognose verbunden ist. Diese und viele weitere Mutationen spielen bei der Planung einer Therapie eine wichtige Rolle. In den letzten Jahren haben die diagnostischen Möglichkeiten immer weiter zugenommen. Durch „Next Generation Sequencing“ können mehrere Gene gleichzeitig und kostengünstig evaluiert werden. Auch systematische Verwendung sogenannter „lung cancer panel“ führt zu einer flächendeckenden Untersuchung der Molekularpathologie der einzelnen Tumore. 2013 wurde bei dieser Arbeit der Cutoff für den Einschluss von Patienten gesetzt, seit dieser Zeit wird immer mehr molekulare Diagnostik an Tumoren durchgeführt und damit auch die individuellen Therapien vorangetrieben. [9, 10, 24, 29]

5.4 EGFR-Testung

Die Registerstudie CRISP untersucht aktuell die molekulare Testung und die Therapie von Patienten in Stadium IIIB und IV. Erste Daten zeigen, dass nur ca. 69 % der nicht-Plattenepithelkarzinome auf EGFR getestet wurden. Ein Grund hierfür ist die aktuell noch problematische Vergütung der Testung im stationären Bereich. Von den positiv getesteten Patienten erhielten dann auch nur etwa 63 % eine spezifische TKI-Therapie. [9, 10] Am UKW wurden 55,21 % der Patienten im UICC-Stadium IV mit Adenokarzinom auf eine EGFR-Mutation getestet. Dabei muss man bedenken, dass Patienten ab 2005 eingeschlossen wurden, die erste dokumentierte EGFR-Testung in unserem Kollektiv allerdings erst 2007 stattfand. Betrachtet man nur das Jahr 2013, so wurden über 80 %

der Patienten im Stadium IV mit Adenokarzinom-Histologie auf eine EGFR-Mutation getestet. Dies ist im Vergleich zur CRISP Studie bereits ein sehr gutes Ergebnis. Durch weitere Bemühungen sollte versucht werden diesen Wert noch zu steigern.

5.5 Methodenprobleme

Die Fallsuche fand über die Datenbank des Tumorregisters des CCC-MF statt. In dieser Datenbank wurden bis 2017 Patienten dokumentiert, die Kontakt zum UKW hatten. Einige Patienten, die in kooperierenden Praxen und Kliniken behandelt wurden, wurden auch dem Tumorregister gemeldet. Allerdings fand z.B. durch auswärtige Kliniken lange Zeit keine Datenübermittlung statt. Aus diesem Grund besteht das Patientenkollektiv vor allem aus universitär behandelten Patienten. Bei einigen Patienten war kein Follow-up vorhanden, d.h. die Patienten hatten keinen Kontakt mehr zum UKW. Diese Patienten konnten nicht ausgewertet werden.

Die Dokumentation des Tumorregisters wurde von verschiedenen Personen durchgeführt. Da es dabei vor allem für neue Therapien und neue Untersuchungen keine eigenständige Dokumentationsmöglichkeit gab, und die Dokumentare mit diesem Problem unterschiedlich umgingen, zeigten sich teilweise hinderliche Lücken im Datensatz.

Bei der Analyse muss beachtet werden, dass das Ereignis "Beginn der TKI-Behandlung" zeitabhängig ist, d.h. zu verschiedenen Zeiten nach progressive disease begann. Einfache Überlebensvergleiche der Gruppen bei Einteilung TKI- und TKI+ Patienten führten daher zu dem bekannten Phänomen des sogenannten „immortal time bias“, d.h. eine Verfälschung dadurch, dass in der Referenzgruppe Patienten verstorben waren, bevor in der TKI-Gruppe mit der TKI-Medikation begonnen wurde. In der Literatur sind mehrere Verfahren bekannt, um diesen Bias zu reduzieren: Landmark-Analyse, spezielle Matched-Pairs-Verfahren, modifizierte Kaplan-Meier Analysen und Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovarianten. In dieser Studie wurde ein spezielles Matched-Pairs-Verfahren zur Auswertung gewählt. [16, 34, 35]

5.6 Herausforderung bei der Datenauswertung aus dem Tumorregisters

Anhand der ICD-10 Diagnose C34 wurden die Patienten aus der Datenbank des Tumorregisters extrahiert. Die Dokumentation des Tumorregisters erfolgte in eine vorgegebene Maske. Dabei konnte unter Therapien „Chemotherapie“, „Operation“, „Strahlentherapie“ und „Sonstiges“ ausgewählt werde. Therapien mit einem TKI wurden, je nach Dokumentar, unter „Chemotherapie“ oder „Sonstiges“ erfasst. Teilweise wurden diese nicht als Therapie erfasst, sondern nur in einem Freitext-Feld erwähnt. Dieses hat eine Zeichenbeschränkung, so dass nicht immer alles Wichtige festgehalten werden konnte. Zu den EGFR-Mutationen oder auch anderen molekularen Angriffspunkten für gezielte Therapien gab es keine Dokumentation. Wurde in den Arztbriefen und den Pathologiebefunden kein TNM und kein UICC-Stadium gefunden, erhielten die Patienten das UICC-Stadium X. Bei unseren Recherchen konnte bei ca. 2/3 dieser Patienten ein Stadium aus den Akten abgeleitet werden. Da im Zeitraum 2007 bis 2011 nur ein eingeschränktes Spektrum an thoraxchirurgischen Eingriffen am UKW durchgeführt werden konnte, wurden in dieser Zeit Patienten an andere Kliniken zur operativen Versorgung überwiesen. Dabei ist v.a. die Missionsärztliche Klinik Würzburg zu erwähnen. Patienten, die am UKW diagnostiziert und an der Missionsärztlichen Klinik operiert wurden, haben leider ein unvollständiges Follow-up. Die Patienten wurden häufig dort weiter behandelt und hatten keinen Kontakt mehr zum UKW. Da es lange Zeit keine Datenübermittlung an das Tumorregister gab, fehlt bei diesen Patienten das Follow-up.

Das Tumorregister war bis zum 31.03.2017 eine Einrichtung des CCC-MF am UKW. Am 01.04.2017 ist das neue bayerische Tumorregistergesetz in Kraft getreten, die Dokumentation von Krebserkrankungen ist seitdem Aufgabe des Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Alle Kliniken und Praxen sind seitdem dazu verpflichtet Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen an das zentrale Tumorregister zu melden.

Eine einheitliche Dokumentation aller Patienten stellt eine wichtige Voraussetzung dafür da, dass aus den klinischen Krebsregistern Informationen

über Therapien und Krankheitsverläufe gezogen werden können. Wichtig ist außerdem, dass sich die Dokumentation immer wieder an die neuen Entwicklungen in der Tumorthherapie anpasst. Neue diagnostische Verfahren und therapeutische Möglichkeiten sollten in der Dokumentation als eigenständige Parameter erfasst werden. So ist es möglich vollständige Datensätze ohne erneute Aktenrecherche zu erhalten. Die Vervollständigung des lückenhaften Datensatzes hat einen großen Teil der Zeit eingenommen, welcher für die Erstellung dieser Promotionsarbeit nötig war.

Mit Hilfe des neuen Krebsregistergesetzes und der Dokumentation der Patienten über „OnkoStar“ kann hoffentlich eine bessere Datenlage für zukünftige Auswertungen gewährleistet werden.

6. Zusammenfassung

Das Bronchialkarzinom ist die häufigste Krebstodesursache unter Männern in Deutschland. Bei Frauen liegt es auf dem zweiten Platz, allerdings besteht aktuell eine Tendenz das Mammakarzinom zu überholen. 2014 erkrankten in Deutschland 53.840 Menschen an Lungenkrebs. Auf Grund der demographischen Entwicklung und der zunehmenden Inzidenz wird mit einem weiteren Anstieg der Neuerkrankungsraten in den nächsten Jahren gerechnet. Da es aktuell keine wirksamen Screening Programme gibt und der Großteil der Erkrankungen erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird, nimmt auch die Bedeutung an individualisierten palliativen Therapien weiter zu.

In der vorliegenden Auswertung wurde untersucht, ob sich bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Bronchialkarzinom und einer aktivierenden EGFR-Mutation unter einer TKI-Therapie ein Überlebensvorteil gegenüber einer konventionellen platinbasierten Chemotherapie zeigt. Die Daten hierfür wurden retrospektiv aus dem Tumorregister des CCC-MF gewonnen, um eine Untersuchung unter „real life“ Bedingungen zu ermöglichen. Grundlage der Auswertung bildeten Patienten, die von 2005 bis 2013 an einem Bronchialkarzinom erkrankten und am UKW behandelt wurden. Das Follow-up wurde am 31.05.2016 beendet. Insgesamt wurden 1154 Fälle gefunden, von denen 898 an einem NSCLC litten. Die weiteren Auswertungen haben sich auf das NSCLC-Kollektiv beschränkt. Aus der Datenbank des Tumorregisters, der Datenbank der Pathologie des UKW sowie mit Hilfe des Patientendokumentationsprogrammes SAP wurden folgenden Parameter erhoben: Geschlecht, Alter bei Diagnose, Diagnosejahr, Tumorstadium, Histologie, EGFR-Mutationsstatus, ECOG, Art der Therapien, TKI-Therapie Zweitmalignome, Metastasenlokalisationen sowie das Gesamtüberleben und ggf. der Todeszeitpunkt. Nach ausführlichen Recherchen konnten die meisten Parameter vollständig ermittelt werden. Lediglich beim EGFR-Mutationsstatus bestand die Limitation, dass nicht alle Patienten eine Mutationsanalyse erhalten hatten. Aus diesem Grund gibt es für einige Patienten eine unbekannte EGFR-Situation.

Vergleicht man die deskriptiven Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur, konnte eine repräsentative Verteilung der Patientenmerkmale ermittelt werden, sodass eine Relevanz der Ergebnisse angenommen werden kann.

Die Geschlechterverteilung im NSCLC-Kollektiv war 65,8 % Männer und 34,2 % Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag für Männer bei 66,2 Jahren und für Frauen bei 64,1 Jahren. Mit über 50 % fand sich bei den histologischen Typen vor allem das Adenokarzinom vor. Plattenepithelkarzinome hatten einen Anteil von 24,4 %. Wie aus der Literatur bekannt, befand sich ein Großteil der Patienten bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Das UICC-Stadium IV machte dabei 48,8 % und das UICC-Stadium IIIB 11,0 % des Gesamtkollektivs aus. 178 Patienten erhielten im Laufe des Beobachtungszeitraumes eine Therapie mit einem TKI. Darunter befanden sich, über alle Stadien hinweg, 26 Patienten mit einer positiven EGFR-Mutation. Insgesamt trat die EGFR-Mutation zum Großteil unter Adenokarzinom-Histologie auf. Frauen hatten signifikant häufiger einen positiven EGFR-Mutationsnachweis als Männer. Das mediane Überleben betrug für alle 898 Patienten 16,9 Monate. Getrennt nach Geschlechtern hatten Frauen mit 22,6 Monaten medianem Überleben einen signifikanten Vorteil gegenüber Männern mit nur 15,6 Monaten. Ebenso fand sich bei Patienten mit einer bronchioloalveolären Histologie ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber allen anderen histologischen Typen. Im Gegensatz dazu hatten großzellige Karzinome ein signifikant schlechteres Überleben als die anderen Histologien. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Prognose stellt das UICC-Stadium dar. So nehmen mit steigendem UICC-Stadium das mediane Überleben sowie das 5-JÜL ab.

Die Auswertung der TKI-Therapie gestaltete sich schwieriger als primär angenommen. Vor allem der sogenannte „immortal time bias“, welcher bereits aus anderen Studien bekannt war, sollte einen möglichst geringen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Aus diesem Grund wurde ein adaptiertes Matched-Pairs-Verfahren für die Analysen verwendet. Dabei wurde zur besseren Vergleichbarkeit eine homogene Gruppe für die TKI-Auswertung ermittelt. Kriterien hierfür waren: Adenokarzinom-Histologie, UICC-Stadium IV, Alter bei

Diagnose 40 – 80 Jahre, ECOG 0 – 2, und eine mindestens 3-monatige Follow-up Zeit. Matches wurden anhand des Propensity Scores gefunden und mittels Kaplan-Meier-Kurven ausgewertet. Beim Vergleich der Gruppe von Patienten mit negativem EGFR-Mutationsstatus fand sich kein Überlebensvorteil für eine TKI-Therapie im Gegensatz zu einer konventionellen platinbasierten Chemotherapie. Bei Patienten mit einer aktivierenden Mutation im EGFR-Gen fand sich unter einer TKI-Therapie ein signifikant längeres Gesamtüberleben als in der Vergleichsgruppe unter konventioneller Chemotherapie. Die Daten sprechen dafür, dass die Ergebnisse aus klinischen Studien mit den Daten des Tumorregisters Würzburg reproduzierbar sind. Bei nachgewiesener EGFR-Mutation die TKI-Therapie ein deutlich längeres Überleben für den Patienten bietet. Trotz der signifikant längeren Überlebenszeit von median 22,5 Monaten zu 15,0 Monaten, zeigte sich ein prognostischer Vorteil hauptsächlich in den ersten beiden Therapiejahren. Dieses Phänomen kann wahrscheinlich auf eine Resistenzentwicklung der Tumorzellen zurückgeführt werden.

Insgesamt kann man sich für eine flächendeckende Testung auf EGFR-Mutationen bei fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen aussprechen. Patienten sollte bei einer positiven Mutationsanalyse ein TKI als Erstlinientherapie angeboten werden. In anderen Studien wurde bereits gezeigt, dass diese Therapieform auch mit weniger Nebenwirkungen einhergeht. Eine TKI-Therapie kann für Patienten mit positiver EGFR-Mutation eine längere Überlebenszeit in Kombination mit einer besseren Lebensqualität ermöglichen. Wie in einigen Studien bereits untersucht, sollten nicht nur Adenokarzinom Patienten eine Testung erhalten, sondern auch eine Erweiterung auf andere histologische Gruppen stattfinden. Insgesamt ist es wichtig, dass individualisierte Therapien weiter vorangebracht werden. Dabei darf aber nicht vergessen werden, dass diese neuen Therapien sehr kostspielig sind. Daher sollte immer untersucht werden, ob die in klinisch kontrollierten Studien gefundenen Ergebnisse auch unter „real life“ Bedingungen reproduzierbar sind.

7. Interessante Fälle

Bei der Auswertung der Daten des Tumorregisters gab es zwei Patientenfälle, die besonders erwähnenswert sind.

Fall 1:

Ein bei Diagnosestellung 40-jähriger Mann erhielt im Juli 2009 die Diagnose eines mäßig differenzierten Adenokarzinoms der Lunge mit Infiltration von BWK 1-4 entsprechend UICC-Stadium IV. Die Therapie bestand primär aus einer Radiatio (Gesamtdosis 40 Gy) sowie einer Chemotherapie mit Cisplatin und Docetaxel, gefolgt von 2 Zyklen Pemetrexed. Bei einer Testung auf eine EGFR-Mutation zeigte sich 01/2010 ein Wildtyp. Ab Juli 2010 erhielt der Patient Erlotinib. Dies wurde im Mai 2012 auf Afatinib umgestellt. Die Therapie wurde bis Dezember 2013 fortgesetzt. In den darauffolgenden Staging-Untersuchungen zeigte sich bis zum letzten Patientenkontakt am 11.05.2016 kein Nachweis einer Erkrankungsprogression. Die Therapie mit Erlotinib über 21 Monate und mit Afatinib über 20 Monate brachte ein progressionsfreies Überleben von beinahe 6 Jahren, obwohl bei diesem Patienten keine aktivierende EGFR-Mutation nachgewiesen werden konnte.

Fall 2:

Ein bei Diagnosestellung 78-jähriger Mann erhielt im Juli 2006 die Diagnose eines mäßig differenzierten Adenokarzinoms mit gut differenzierter tubulopapillärer Tumorkomponente. Das primäre UICC Stadium war IIB. Es wurde eine Oberlappenresektion rechts sowie eine systematische Lymphadenektomie gefolgt von 2 Zyklen Cisplatin und Docetaxel durchgeführt. 08/2008 zeigte sich ein Rezidiv in Form von einer singulären Metastase in der rechten Femurkondyle. Im Verlauf gab es zerebrale sowie Nebennierenmetastasen. Ab Mai 2010 wurde der Patient mit Erlotinib behandelt. Dies wurde im September 2013 auf Gefitinib umgestellt. 02/2015 wurde die TKI-Therapie abgesetzt. Erst 01/2016 zeigte sich eine erneute Metastase. Unter 40 Monaten Erlotinib und 17 Monaten Gefitinib war die Erkrankung insgesamt 5 Jahre und 8 Monate stabil.

Von diesem Patienten konnte an Tumormaterial der Erstdiagnose noch eine Panel-Sequenzierung durch die Pathologie der Universität Würzburg durchgeführt werden. Dabei zeigte sich eine signifikante Variante, eine Punktmutation im PIK3CA- Gen: c.1633G>A, p.E545K (Frequenz 8,8%). Es handelt sich hierbei um eine aktivierende Mutation (PMID:15647370), die in 1-3% aller NSCLC vorkommt und in der helikalen Domäne der Kinase liegt.

Bei einem medianen Überleben von 16,9 Monaten des Gesamtkollektivs sind diese Patienten mit einem deutlich längeren Überleben die Ausnahme. Die Frage, was zum Langzeitüberleben der Patienten geführt hat, könnte zu neuen Ansätzen in der Tumorthherapie führen. Aus diesem Grund sind Auswertungen der Tumorregister ebenfalls ein wichtiger Teil zur Entwicklung neuer Therapien. Patienten mit einem ungewöhnlichen Verlauf können so aus dem Kollektiv der Tumorpatienten herausgefiltert werden und der Krankheitsverlauf genauer betrachtet werden.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

5-JÜL	5-Jahres-Überleben
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
CCC-MF	Comprehensive Cancer Center Mainfranken
CEA	Carcinoembryonales Antigen
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CYFRA-21-1	Cytokeratinfragment 21-1
ECOG	Index der Eastern Co-operative of Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EML4-ALK	Echinoderm microtubule associated protein like 4 – anaplastic lymphoma kinase
FDG-PET-CT	Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie- Computertomographie
Gy	Gray
ICD-10	International statistical Classification of Diseases and related health problems
k-RAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LDH	Laktatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OAS	Overall survival
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
Py	Pack years
RKI	Robert Koch-Institut
ROS-1	C-ros oncogene 1
SCLC	Small cell lung cancer
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UICC	Union internationale contre le cancer

UKW	Universitätsklinikum Würzburg
ÜL	Überlebenszeit
WHO	World Health Organization

8.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tab. 1: TNM-Klassifikation 7. Auflage aus „TNM: Klassifikation maligner Tumoren“ von C. Wittekind, H-J. Meyer; 2010 S. 130-132
- Tab. 2: UICC-Stadieneinteilung 7. Auflage aus „TNM: Klassifikation maligner Tumoren“ von C. Wittekind, H-J. Meyer; 2010 S. 132 -133
- Tab. 3: Verteilung der 1154 Fälle des Grunddatensatzes
- Tab. 4: Verteilung der gültigen Fälle auf SCLC und NSCLC
- Tab. 5: Absolute und relative Häufigkeit der Geschlechterverteilung innerhalb des NSCLC-Kollektivs
- Tab. 6a: Altersverteilung, Altersangabe in Jahren
- Tab. 6b: Absolute und relative Häufigkeit der Altersgruppen sowie Trennung nach Geschlecht innerhalb des NSCLC-Kollektivs
- Tab. 7: Absolute und relative Häufigkeit der Histologien sowie Trennung nach Geschlecht innerhalb des NSCLC-Kollektivs
- Tab. 8: Absolute und relative Häufigkeit der UICC-Stadien sowie Trennung nach Geschlecht innerhalb des NSCLC-Kollektivs
- Tab. 9: Absolute und relative Häufigkeit der histologischen-Typen sowie Verteilung auf die UICC-Stadien innerhalb des NSCLC Kollektivs
- Tab. 10: Absolute und relative Häufigkeit der Erstdiagnosen pro Kalenderjahr innerhalb des NSCLC-Kollektivs
- Tab. 11: Absolute und relative Häufigkeit einer TKI-Therapie innerhalb des NSCLC-Kollektivs
- Tab. 12: Absolute und relative Häufigkeit der TKI-Therapie nach Histologie innerhalb des UICC-Stadium IV
- Tab. 13: Verteilung des EGFR-Mutationsstatus innerhalb der TKI-Gruppe
- Tab. 14: Ergebnisse der durchgeführten Mutationsanalysen des EGFR-Gens
- Tab. 15: Absolute und relative Häufigkeit des Geschlechtes innerhalb der EGFR+ Patienten
- Tab. 16: Absolute und relative Häufigkeit der EGFR-Mutation in Bezug auf die Histologie innerhalb des NSCLC-Kollektivs
- Tab. 17: Verteilung der EGFR-Testung von Patienten mit Adenokarzinom im Stadium UICC IV (n=259) innerhalb der Kalenderjahre

- Tab. 18 Verteilung der TKI-Substanzen nach EGFR-Mutationsstatus innerhalb der 1. Linientherapie
- Tab. 19: Medianes Überleben und 5-Jahres-Überleben getrennt nach Geschlecht
- Tab. 20: Medianes Überleben und 5-Jahres-Überleben getrennt nach UICC-Stadium
- Tab. 21: Medianes Überleben und 5-Jahres-Überleben getrennt nach histologischem Typ
-
- Abb. 1: Absolute und relative Häufigkeit der UICC-Stadien innerhalb eines Kalenderjahres bei Erstdiagnose
- Abb. 2: Absolute und relative Häufigkeit der Histologien innerhalb eines Kalenderjahres bei Erstdiagnose
- Abb. 3: Absolute und relative Häufigkeit der Geschlechter innerhalb eines Kalenderjahres
- Abb. 4: Kaplan-Meier Kurve zum OAS (overall survival) des Gesamtkollektivs (n=898)
- Abb. 5: Kaplan-Meier Kurve zum OAS des Gesamtkollektivs getrennt nach Geschlecht (Männlich: n=591; Weiblich: n=307)
- Abb. 6: Kaplan-Meier Kurve zum OAS des Gesamtkollektivs getrennt nach UICC-Stadien (IA: n= 88; IB: n=69; IIA: n=34; IIB: n=55; IIIA: n=109; IIIB: n=99; IV: n=438; X: n=6)
- Abb. 7: Kaplan-Meier Kurve zum OAS des Gesamtkollektivs nach Histologie (Adenokarzinom: n= 459; Bronchioloalveoläres Adenokarzinom: n= 32; Großzellige Karzinome: n=130; Sonstige Histologien: n=277)
- Abb. 8: Matched-Pairs-Analyse. OAS unter TKI-2nd-Line-Therapie (TKI+) ohne aktivierende EGFR-Mutation (EGFR-) und unter platinbasierter Chemotherapie (TKI-)

Abb. 9: Matched-Pairs-Analyse. OAS unter TKI-1st-Line-Therapie (TKI+) bei aktivierender EGFR-Mutation (EGFR+) und unter platinbasierter Chemotherapie (TKI-)

8.3 Literaturverzeichnis

1. Alberg A., Brock M., Ford J. et al. Epidemiology of Lung Cancer; Diagnosis and Management of Lung Cancer. CHEST 2013; 143 e1S-e29S
2. Austin P.C.: The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. Stat Med. 2014 ; 33(7): 1242–1258
3. Bayerisches Krebsregister. URL: <http://www.krebsregister-bayern.de.index> (Zugriff 23.05.2018)
4. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2014 des bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern. Krebs in den Jahren 2011 und 2012. URL: http://www.krebsregister-bayern.de/cancer_in_bavaria_d.html (Zugriff 21.05.2018)
5. Blum T., Barlag H. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland, 2016. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/LungeBarlagBlum_Fachvortrag_20160223_Final_korr.pdf (Zugriff 13.06.2018)
6. Brambilla E., Lantuejoul S. Pathology and immunohistochemistry of lung cancer. Eur Resp Mon; 2009; 44: 15–35
7. Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Krebsregister, Julius-Maximilians-Universität Würzburg. URL: <http://www.ccc.uni-wuerzburg.de/krebsregister/> (Zugriff 23.05.2018)
8. Dr. U. Mäder, Comprehensive Cancer Center Mainfranken, persönliche Mitteilung
9. Griesinger F. Aktuelle Aspekte bei der Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms. Thieme Verlag, Pharma Fokus Onkologie 2017;14-19
10. Griesinger, F. et al. Molecular Testing and First-Line Treatment of Patients with NSCLC. First Results from the German CRISP Study (AIO-TRK-0315). Journal of Thoracic Oncology , Volume 12 , Issue 11 , S2237
11. Hammerschmidt S., Wirtz H. Lung Cancer: Current Diagnosis and Treatment. Deutsches Ärzteblatt Int 2009, 106(49): 809-20. DOI:10.3238/arztebl.2009.0809
12. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Women's Susceptibility to Tobacco Carcinogens and Survival After Diagnosis of Lung Cancer. JAMA. 2006;296(2):180–184. doi:10.1001/jama.296.2.180
13. Jett J.R., Schild S.E., Keith R.L., Kesler K.A., Treatment of non-small cell lung cancer, Stage IIIB. Chest, 207: 132(3 Suppl):266S-276S. doi:10.1378/chest.07-1380
14. Krawczyk P., Kowalski D.M., Ramlau R., et al.: Comparison of the effectiveness of erlotinib, gefinitib, and afatinib fortreatment of non-small cell

- lung cancer in patients with common and rare EGFR gene mutations. *Oncology Letters* 2017, 13: 4433-4444
15. Kraywinkel K., Barnes B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe*, 2017 23: 334. <https://doi.org/10.1007/s00761-017-0218-6>
 16. Liu J., Weinhandl E.D., Gilbertson D.T., Collins A.J., St Peter W.L. Issues regarding 'immortal time' in the analysis of the treatment effects in observational studies. *Kidney International* 2012, 81: 341–350
 17. Mairinger T. Molekulare Testung als Basis der personalisierten Therapieplanung beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). *Thieme-Refresher Onkologie* 2018; 10: 1-16. doi:10.1055/s-0043-124073
 18. Morgensztern D., Huey S., Gao F., Govindan R. Trends in Stage Distribution for Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Survey. *Journal of Thoracic Oncology* 2010. 29-33. doi:10.1097/JTO.0b013e3181c5920c
 19. Plebani M. et al. Clinical Evaluation of Seven Tumour Markers in Lung Cancer Diagnosis: Can Any Combination Improve the Results? *British Journal of Cancer*. 1995, 72.1: 170–173
 20. Reu S., Morresi-Hauf A, "Tumoren der Lunge und des Mediastinums" Tumorzentrum München 11. Auflage 2017, S. 77
 21. Rosell R., Moran T., Queralt C., Porta R., Cardenal F., Camps C., Majem M., Lopez-Vivanco G., Isla D., Provencio M., Insa A., Massuti B., Gonzalez-Larriba J.L., et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:958–67. doi:10.1056/NEJMoa0904554
 22. S3 Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. AWMF online. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf (Zugriff 21.03.2018)
 23. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(8):1254-61. (3) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.
 24. Schuette W., Gütz S. Zielgerichtete Therapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. *Journal Onkologie*, 2017. 458-462
 25. Scott W.J., Howington J., Feigenberg S., Movsas B., Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II. *Chest*, 2007:132(3 Suppl):234S-242S. doi:10.1378/chest.07-1378

26. Socinski M.A., Crowell R., Hensing T.E., Langer C.J., Lilenbaum R., Sandler A.B., Morris D. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV. *Chest* 2007, 132 (3 Suppl): 277S-289S. doi:10.1378/chest.07-1381
27. Suh W.N., Kong K.A., Han Y., et al. Risk factors associated with treatment refusal in lung cancer. *Thoracic Cancer*. 2017;8(5):443-450. doi:10.1111/1759-7714.12461.
28. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Prognostic Factors and Pathologic TNM Stage in Surgically Managed Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 4, Issue 7, 792 - 801. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a7716e
29. Tiemann M., Hallas C., Falk M. Molekularpathologie des Lungenkarzinoms. *Krebsmedizin*; 2014 Band 23 Heft 1
30. Travis WD. et. al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol* 10(9):1243–1260. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
31. Tudor R.A., D’Silva A., Tremblay A., MacEachern P., Morris D., Brenner D., Kopciuk K., Gwyn Bebb D.: Beyond disease progression: Clinical outcomes after EGFR-TKIs in a cohort of EGFR mutated NSCLC patients. *PlosOne* 2017. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181867> (Zugriff 07.06.2018)
32. Tumorregister München. Überleben C33, C34: Nicht-kleinzell. BC 2015 [aktualisiert 13.05.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf (Zugriff 11.09.2015)
33. Twardella D., Geiss K., Radespiel-Tröger M. et al. *Bundesgesundheitsbl* (2018) 61: 20. <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2659-x>
34. Tzu-Yu Lai, Tzu-Yu Lai: Neoadjuvant Therapy in Resectable Pancreatic Cancer: Immortal Time Bias and Its Correction. *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35
35. Webster N.R. Professors live longer than doctors: immortality bias in survival analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2011, 106 (2): 161–163
36. WHO. Global Cancer Observatory. Lung Cancer Worldwide in 2012. URL: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=11&type=0&sex=0> (Zugriff 09.06.2018)
37. Wittekind Ch., Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumore Siebente Auflage. 2012 S. 1-17, S. 127 - 135
38. Xu Y. et al. Spotlight on Afatinib and Its Potential in the Treatment of Squamous Cell Lung Cancer: The Evidence so Far. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 12 (2016): 807–816. PMC. doi:10.2147/TCRM.S92996
39. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. URL:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html (Zugriff 05.06.2017)

40. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014 11. Ausgabe. URL:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html (Zugriff 23.05.2018)

8.4 Fragebogen zur Datenerhebung von externen Behandlern

Pat.-Nr.: _____ (für interne Zwecke)

In welchem Zeitraum haben Sie den Patienten behandelt? Wann haben Sie ihn zuletzt gesehen?

Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor: Nein ;
Ja , Zeitraum: _____ Präparat: Gefitinib Erlotinib
Afatinib

Ist Ihnen bekannt, wann die 1. Progression auftrat?
Nein ; Ja Datum: _____

Falls der Patient verstorben ist: Können Sie uns den Monat und das Jahr mitteilen? _____

Nach dem Ethikvotum (20160311_01) von April 2016 lagen keine Bedenken in Bezug auf die Erhebung von Patientendaten von externen Behandlern vor.

8.5 Mutationen im EGFR-Gen

Patienten ID	Exon	Mutation
9	X	
19	Exon 19	del E746-A750
348	Exon 19	del E746-A750
436	X	
438	X	
477	X	
484	Exon 19	c2235_2249del15
491	Exon 19	del E746-A750
506	Exon 19	del T751-I759 mit Insertion N
520	X	
568	X	
591	X	
660	Exon 21	L858-M.
694	Exon 19	del L747-P753 mit Insertion S
712	X	
720	Exon 19	delE746-A750
753	Exon 19	c2239_2248del12ins3
775	Exon 19	delE746-S572insV
857	X	
879	Exon 18	del747-S754ins PTSPT
902	Exon 21	
935	Exon 21	c2573T>G
943	Exon 21	2573T>G (L858R)
949	Exon 21	L858R-Mutation
991	X	
1148	Exon 19	c2236_2250del15
1150	Exon 20	c2311delAinsGGTT
1152	X	

Danksagung

Für die Möglichkeit der Promotion am Comprehensive Cancer Center Mainfranken danke ich Herrn Prof. Dr. med. Bargou.

Frau Privat-Dozentin Dr. med. Seggewiß-Bernhardt danke ich vielmals für die Erarbeitung des Themas und die umfangreiche und freundliche Betreuung während meiner Promotionsarbeit. Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. Schmidt herzlichst für die kompetente Beratung und Betreuung mit seinem Fachwissen über das Bronchialkarzinom. Herrn Dr. Mäder danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung unserer Daten.

Abschließend möchte ich meiner Familie für die Unterstützung während des gesamten Studiums sowie der Promotion danken. Vor allem meiner Mutter Annette Müller und meinen Großeltern, Ottmar und Marianne Müller, die mir bei jeglichen Problemen immer zur Seite standen.

Lebenslauf Sophie Müller

Adresse: Steinheilstraße 42a, 97080 Würzburg
Geburtsdatum und –ort: 10.12.1991 in Bad Neustadt a.d. Saale

Schulische Ausbildung

09/1998 – 08/2002 Grundschole Großbardorf
09/2002 – 05/2011 Gymnasium Bad Königshofen

Studium

04/2012 – 03/2014 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der JMU Würzburg: bestanden am 19.03.2014
04/2014 – 04/2017 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der JMU Würzburg: bestanden am 06.04.2017
05/2017 – 05/2018 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der PU Marburg: bestanden am 15.05.2018

Praktika

06-07/2011 Pflegepraktikum in der Herz- und Gefäßklinik Bad Neustadt/Saale
09-10/2012 Pflegepraktikum in der Kreisklinik Bad Neustadt/Saale
02-03/2013 Pflegepraktikum in der Kreisklinik Bad Neustadt/Saale

Famulaturen

07-08/2014 30 Tage in der hausärztlichen Praxis Frau Dr. med. Schelbert, Güntersleben
03-04/2015 30 Tage in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie der Kreisklinik Bad Neustadt/Saale

03-04/2016	30 Tage in der chirurgischen Notaufnahme des Juliusspitals Würzburg
08-09/2016	30 Tage in der Abteilung für Kardiologie der Herz- und Gefäßklinik Bad Neustadt/Saale

Praktisches Jahr

1. Tertial	Wahlfach Herzchirurgie; Herz- und Gefäßklinik Bad Neustadt/Saale (15.05.17 – 03.09.17)
2. Tertial	Chirurgie; Universitätsklinikum Würzburg (04.09.17 – 24.12.17)
3. Tertial	Innere Medizin; Juliusspital Würzburg (25.12.17 – 15.04.18)

Beruflicher Werdegang

10/2011 – 04/2012	Ausbildung zur Medizinischen Fachangestellten in der hämatologisch/onkologischen Gemeinschaftspraxis Dres. med. Schlag und Schöttker, Würzburg
07/2018 – aktuell	Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-, Transplantations- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg

Würzburg, November 2019

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die Dissertation selbständig angefertigt habe. Übernommene Inhalte wurden von mir eindeutig gekennzeichnet. Die Gelegenheit zum Promotionsverfahren wurde mir nicht kommerziell vermittelt. Insbesondere wurde keine Person oder Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer bzw. Betreuerinnen für die Anfertigung von Dissertationen sucht. Ich erkläre weiterhin, dass ich die Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis eingehalten habe. Meine Dissertation wurde weder vollständig noch teilweise schon einmal einer anderen Fakultät mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erzielen, vorgelegt. Ich habe bis zum heutigen Tag keine akademischen Grade erworben, noch versucht solche zu erwerben. Es wurde mir kein akademischer Grad entzogen, noch wurde gegen mich diesbezüglich ein strafrechtliches Ermittlungsverfahren oder Disziplinarverfahren eingeleitet.

Würzburg, November 2019