

Aus der Klinik für Innere Medizin V

Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Analyse der Therapiealgorithmen und Epidemiologie der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom am Tumorzentrum Homburg/Saar von 2004 – 2012

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2019

vorgelegt von

Clara Sophie Sahm

Geboren am 24.01.1991 in Melle

Dekan: Prof. Dr. med. Michael Menger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

2. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Tag der Promotion: 26.05.2020

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS.....	VI
1 ZUSAMMENFASSUNG.....	1
1.1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1.2 PATIENTEN UND METHODEN	2
1.3 ERGEBNISSE.....	2
1.4 SCHLUSSFOLGERUNG.....	3
1 SUMMARY	4
1.1 INTRODUCTION.....	4
1.2 PATIENTS AND METHODS	4
1.3 RESULTS	5
1.4 CONCLUSION	5
2 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	6
2.1 ALLGEMEINES ZUM LUNGENKARZINOM.....	6
2.2 KLEINZELIGES LUNGENKARZINOM (SCLC)	7
2.2.1 <i>Definition</i>	7
2.2.2 <i>Epidemiologie und Risikofaktoren</i>	7
2.2.3 <i>Prävention und Früherkennung</i>	8
2.2.4 <i>Klinische Präsentation</i>	9
2.2.5 <i>Diagnostik</i>	10
2.2.6 <i>Stadieneinteilung</i>	12
2.2.7 <i>Therapie</i>	14
2.2.8 <i>Prognose</i>	25
2.3 FRAGESTELLUNG	26
3 PATIENTEN UND METHODEN	28
3.1 PATIENTEN	28
3.1.1 <i>Histologie</i>	28
3.1.2 <i>Nebenerkrankungen</i>	29
3.1.3 <i>Vollständigkeit der Daten</i>	30
3.1.4 <i>Stadium</i>	30
3.1.5 <i>Betrachtung ossärer und cerebraler Metastasierung</i>	37
3.1.6 <i>Therapie</i>	37
3.1.7 <i>Bewertung des Allgemeinzustands</i>	38
3.1.8 <i>Labordiagnostik</i>	39
3.1.9 <i>Nachsorge</i>	39
3.2 METHODEN.....	40
3.2.1 <i>Statistische Häufigkeitsanalyse</i>	40
3.2.2 <i>Überlebenszeitanalyse</i>	41

4 ERGEBNISSE	43
4.1 STADIUM.....	43
4.1.1 Häufigkeiten.....	43
4.1.2 Rezidivfreie Zeit nach Stadium	44
4.1.3 Überleben nach Stadium	44
4.2 LIMITED DISEASE	46
4.2.1 Patientenkollektiv Limited Disease.....	46
4.2.2 Therapie Limited Disease	46
4.2.3 Überleben Limited Disease	49
4.3 PATIENTENAUSWAHL EXTENSIVE DISEASE	50
4.3.1 Histologie.....	50
4.3.2 Zweittumorerkrankung	51
4.4 PATIENTENKOLLEKTIV EXTENSIVE DISEASE	53
4.4.1 Geschlecht.....	53
4.4.2 Nikotinabusus	53
4.4.3 Alter bei Erstdiagnose.....	55
4.4.4 Allgemeinzustand nach Karnofsky	58
4.5 THERAPIE EXTENSIVE DISEASE	59
4.5.1 Therapienaive Patienten	59
4.5.2 Platinbasierte versus nicht-platinhaltige Chemotherapie	59
4.5.3 Erstlinien-Chemotherapie.....	61
4.5.4 Zweitlinientherapie	65
4.5.5 Dritt- und Mehrlinientherapie.....	67
4.5.6 Ganzschädelradiatio	71
4.5.7 Weitere Therapieansätze.....	72
4.6 LABORDIAGNOSTIK	74
4.6.1 Laktat-Dehydrogenase.....	74
4.6.2 Neuronen-spezifische Enolase (NSE).....	75
5 DISKUSSION	76
5.1 STADIUM.....	76
5.1.1 Häufigkeiten.....	76
5.1.2 Rezidivfreie Zeit nach Stadium	77
5.1.3 Überleben nach Stadium	77
5.2 LIMITED DISEASE	78
5.3 PATIENTENAUSWAHL EXTENSIVE DISEASE	80
5.3.1 Histologie.....	80
5.3.2 Zweittumorerkrankung	81
5.4 PATIENTENKOLLEKTIV EXTENSIVE DISEASE	82
5.4.1 Geschlecht.....	82
5.4.2 Nikotinabusus	83
5.4.3 Alter bei Erstdiagnose.....	85
5.4.4 Allgemeinzustand nach Karnofsky	87
5.5 THERAPIE EXTENSIVE DISEASE	88
5.5.1 Therapienaive Patienten	88
5.5.2 Platinbasierte versus nicht-platinhaltige Chemotherapie	88
5.5.3 Erstlinien-Chemotherapie.....	90

5.5.4 Zweitlinientherapie	90
5.5.5 Dritt- und Mehrlinientherapie	93
5.5.6 Ganzschädelradiatio	96
5.5.7 Weitere Therapieansätze	97
5.6 LABORDIAGNOSTIK	99
5.6.1 Laktat-Dehydrogenase (LDH)	99
5.6.2 Neuronen-spezifische Enolase (NSE)	99
6 ANHANG	101
7 LITERATURVERZEICHNIS	108
8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	118
9 DANKSAGUNG	120
10 CURRICULUM VITAE	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieschema Very Limited Disease	18
Abbildung 2: Therapieschema Limited Disease	19
Abbildung 3: Therapieschema Extensive Disease	23
Abbildung 4: Schema Patientenauswahl	29
Abbildung 5: Balkendiagramm cerebrale und/ossäre Metastasierung	43
Abbildung 6: Rezidivfreie Zeit nach Stadium	44
Abbildung 7: Überlebensfunktion Stadium	45
Abbildung 8: Überlebensfunktion cerebrale und/oder ossäre Metastasierung	45
Abbildung 9: Therapieverlauf Limited Disease	47
Abbildung 10: Überlebensfunktion Limited Disease nach Ansprechen	50
Abbildung 11: Überlebensfunktion Histologie	51
Abbildung 12: Überlebensfunktion Zweittumor	52
Abbildung 13: Überlebensfunktion Geschlecht	53
Abbildung 14: Balkendiagramm Raucherstatus	54
Abbildung 15: Balkendiagramm quantitativer Nikotinkonsum	54
Abbildung 16: Überlebensfunktion Nikotin	55
Abbildung 17: Balkendiagramm Alter bei Erstdiagnose	56
Abbildung 18a: Balkendiagramm Alter Frauen	56
Abbildung 19: Überlebensfunktion Altersgruppen	57
Abbildung 20: Balkendiagramm Karnofsky-Index bei Erstdiagnose	58
Abbildung 21: Überlebensfunktion Karnofsky-Index	59
Abbildung 22: Rezidivfreie Zeit platinhaltige/nicht-platinhaltige Therapie	60
Abbildung 23: Überlebensfunktion platinhaltige/nicht-platinhaltige Therapie	61
Abbildung 24: Verlauf platinhaltige Erstlinientherapie	62
Abbildung 25: Gründe vorzeitiger Abbruch Erstlinientherapie	62
Abbildung 26: Ansprechen auf platinhaltige Erstlinientherapie - Häufigkeiten	63
Abbildung 27: Relapse-Gruppen nach Erstlinientherapie	64
Abbildung 28: Rezidivfreie Zeit nach Ansprechen auf Erstlinientherapie	64
Abbildung 29: Überlebensfunktion Ansprechen auf Erstlinientherapie	65
Abbildung 30: Gründe Verzicht Zweitlinientherapie	65
Abbildung 31: Therapieverlauf Zweitlinientherapie	66
Abbildung 32: Gründe Abbruch Zweitlinientherapie	66
Abbildung 33: Verlauf Drittlinientherapie	67

Abbildung 34: Gründe Abbruch Drittlinientherapie	67
Abbildung 35: Überlebensfunktion Mehrlinientherapie	70
Abbildung 36: Überlebensfunktion Ganzschädelradiatio	72
Abbildung 37: Überlebensfunktion weitere Therapieansätze.....	73
Abbildung 38: Überlebensfunktion Laktat-Dehydrogenase (LDH)	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach VALSG	14
Tabelle 2: Beschreibung der T-Stadien (Tumor) in siebter Edition	31
Tabelle 3: Beschreibung der T-Stadien in achter Edition.....	32
Tabelle 4: Beschreibung der N-Stadien (Lymphknoten) in siebter Edition.....	32
Tabelle 5: Beschreibung der N-Stadien in achter Edition	33
Tabelle 6: Beschreibung der M-Stadien (Metastase) in siebter Edition	33
Tabelle 7: Beschreibung der M-Stadien in achter Edition.....	33
Tabelle 8 Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7	34
Tabelle 9: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8	35
Tabelle 10: Bewertung des Allgemeinzustands nach Karnofsky	38
Tabelle 11: Übersicht Anzahl Therapielinien und Überleben.....	69
Tabelle 12: Laktat-Dehydrogenase (LDH).....	74
Tabelle 13: Ganzschädelradiatio.....	96
Tabelle 14: Patienten mit Zweittumor.....	101
Tabelle 15: Patienten Limited Disease.....	103
Tabelle 16: Verlauf der Patienten mit Mehrlinientherapie	106

1 Zusammenfassung:

„Analyse der Therapiealgorithmen und Epidemiologie der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom am Tumorzentrum Homburg/Saar von 2004 – 2012“

1.1 Einleitung und Fragestellung

Das Lungenkarzinom ist eine Erkrankung mit epidemiologisch hoher Relevanz. Unter dem Begriff des Lungenkarzinoms werden kleinzellige und nicht-kleinzellige Tumoren zusammengefasst. In Deutschland erkranken jährlich etwa 7000 – 8000 Personen an einem kleinzelligen Lungenkarzinom. Diese haben dabei einen Anteil von etwa 15 % an allen bösartigen Lungentumoren. Wichtigster Risikofaktor des kleinzelligen Lungenkarzinoms ist das Rauchen, aber auch inhalative Noxen am Arbeitsplatz und Radon spielen eine Rolle. Oft wird die Diagnose erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt, die Therapie wird daher bei den meisten Patienten in palliativer Intention durchgeführt. Neben der wichtigsten Therapiesäule Chemotherapie stehen in frühen Stadien bei kurativem Therapieansatz strahlentherapeutische und operative Verfahren zur Verfügung. Die Immuntherapie ist Gegenstand aktuell laufender Studien und hielt bereits Einzug in die Therapie. Die Chemotherapie ist in frühen und fortgeschrittenen Stadien Therapie der ersten Wahl, hierbei ist die platinhaltige Kombinationstherapie als Standardtherapie etabliert. Die Nutzung neuer molekularbiologischer Ansatzpunkte konnte bisher keine entscheidende Verbesserung der limitierten Prognose erzielen. Auch die Frage nach der Effektivität einer dritten oder vierten Linie ist bisher nicht eindeutig beantwortet. Gegenstand dieser Arbeit ist die Charakterisierung des Patientenkollektivs mit Erstdiagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Jahren 2004 bis 2012, das an der Universitätsklinik des Saarlandes behandelt wurde. Zudem betrachten wir die angewendeten Therapiealgorithmen. Von besonderem Interesse ist dabei die Frage nach der Effektivität einer zweiten, dritten und weiteren Therapielinie im untersuchten Kollektiv.

1.2 Patienten und Methoden

Die Daten der Patienten mit Lungenkarzinom wurden von der Inneren Medizin V und dem Krebsregister der Universitätsklinik Homburg zur Verfügung gestellt. Von den 1760 Patienten, die im untersuchten Zeitraum mit Verdacht auf oder nachgewiesenem bösartigem Lungentumor an der Universitätsklinik vorstellig wurden, wurde bei 169 ein kleinzelliges Lungenkarzinom nachgewiesen. Bei 14 Patienten aus dieser Gruppe lag ein limitiertes Stadium, bei 152 Patienten ein fortgeschrittenes Stadium IV vor. Von besonderem Interesse für diese Arbeit sind die Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Wir analysieren die epidemiologischen Daten und den Krankheitsverlauf der Patienten mit Hilfe der Verlaufsdaten der pneumologischen Klinik in der Universitätsklinik Homburg und den Informationen des saarländischen Krebsregisters. Alle statistischen Analysen erfolgen mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS Statistics® 25, IBM Inc., Armonk, NY, USA. Zur Analyse der Überlebenszeiten wird das Verfahren nach Kaplan-Meier angewendet.

1.3 Ergebnisse

Die Patienten mit Limited Disease waren mit median 71,5 Jahren etwas älter als die Patienten mit Extensive Disease (median 64 Jahre) und überlebten signifikant länger als die Gruppe mit einer Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium.

Unter den 152 Patienten im Stadium Extensive Disease waren 41 Patienten (27,0 %) weiblichen und 111 (73,0 %) männlichen Geschlechts. Mit durchschnittlich 47,75 Packyears handelte es sich zumeist um langjährige Raucher, bei den meisten Patienten bestand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein eingeschränkter Karnofsky-Index von median 80 %. Ein großer Teil (85,9 %) der Patienten mit Extensive Disease erhielt eine platinbasierte Chemotherapie, die meisten Patienten sprachen hierauf gut an (partielle oder komplette Remission bei 64,5 % der Patienten). 26,3 % der Patienten erhielten eine Zweitlinientherapie, eine Dritt- oder Mehrlinientherapie wurde bei 7,9 % der Patienten begonnen, ein Patient erhielt eine siebte Therapielinie. Die Überlebensdaten waren signifikant besser, je mehr Therapielinien die Patienten erhielten. Bei insgesamt 13,6% aller Patienten wurde eine prophylaktische, bei 37,2 % eine palliative Ganzschädelradiatio durchgeführt. Die Überlebensdaten der Patienten mit Schädelradiatio waren signifikant besser als in der Kontrollgruppe ohne Schädelradiatio, dabei in der Gruppe mit prophylaktischer Schädelradiatio am besten

(median 449 Tage versus 236 Tage versus 175 Tage). Bei normwertiger oder nur gering erhöhter Laktat-Dehydrogenase konnte ein Überlebensvorteil gegenüber einer stärkeren Erhöhung der Laktat-Dehydrogenase beobachtet werden.

1.4 Schlussfolgerung

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten deckten sich weitgehend mit denen der nationalen und internationalen Literatur. Erfreulicherweise war eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten der Patienten mit Mehrlinientherapie nachzuweisen. Bei der Entscheidung über die Durchführung einer Mehrlinientherapie sollten insbesondere der Allgemeinzustand des Patienten und die Verträglichkeit/Toxizität der Chemotherapie, auch in den vorangegangenen Linien, berücksichtigt werden, da die Chemosensibilität mit zunehmender Anzahl an Chemotherapie-Linien abnimmt und die Toxizität der Therapie mit dem durch sie zu erzielenden Benefit abgewogen werden muss. Alle unsere Patienten, die einer Mehrlinientherapie zugeführt wurden, sprachen auf die Erstlinientherapie an (mindestens stable disease).

Leider bleibt die Prognose des kleinzelligen Lungenkarzinoms insgesamt dennoch sehr schlecht. Eine besondere Rolle spielt daher die Prävention, zu nennen ist hier der Verzicht auf inhalative Noxen und insbesondere Tabakkonsum.

1 Summary:

“Analysis of Therapy Algorithms and Epidemiology of Patients with Small Cell Lung Carcinoma at Centre of Oncology Homburg/Saar from 2004 - 2012”

1.1 Introduction

Small cell lung cancer (SCLC) is a common disease that causes elevated morbidity and mortality. In Germany every year 7000 – 8000 patients are newly diagnosed. 15 % of all lung cancers are small cell lung cancers. The most established risk factor is smoking however inhalative noxae at the workplace and radon are also important. Late diagnosis often results in advanced cancer stadium with only palliative therapy options. The most important therapy is chemotherapy, additionally there is the option of radiotherapy or operation in early stadiums. Immunotherapy is in focus of current research and already available as therapy. Chemotherapy is known as the best therapy in both stadiums early and advanced, standard is a combination which normally contains platin. New microbiological approaches couldn't improve the poor prognosis so far. The efficiency of a third- or fourth-line therapy is not clear until now. The purpose of this study is to analyse characteristics of patients with small cell lung cancer who were diagnosed in 2004 till 2012 and underwent therapy at the University Hospital of the Saarland, Germany. Special interest goes to the methods of therapy with a focus on the efficiency of second-, third- or more lines of therapy in our patients.

1.2 Patients and methods

Data was provided by the apartment of Internal Medicine V and the register of cancer of the University Hospital of the Saarland. 1760 patients presented with suspicion or confirmed lung cancer, 169 of them were verified to have a small cell lung cancer. Out of this group 14 were limited, 152 extensive disease. We focused on patients with extensive disease, looked for their course of disease and what therapy they underwent. Statistical analysis was made with SPSS Statistics® 25, IBM Inc., Armonk, NY, USA), for survival analysis we used the method of Kaplan-Meier.

1.3 Results

The median age of patients with limited disease was 71,5 years and so older than the extensive disease group with a median age of 64 years. The limited disease group showed a significant longer survival compared to the extensive disease group.

Of the 152 patients with extensive disease 41 were female (27,0 %) and 111 were male (73,0 %), with an average of 47,75 packyears. The Karnofsky-Index was decreased (median 80 %). Most patients received platinum chemotherapy and achieved good results (64,5 % with partial or complete response). 26,3 % got a second-line therapy, three-line therapy or more were given to 7,9 %. Survival was significant increased with more lines of therapy. 13,6 % of all patients received a prophylactic cranial irradiation, 27,1 % got a palliative cranial irradiation because of verified cerebral metastases. Survival was better when patients received cranial irradiation (median 449 days with prophylactic, median 267 days with palliative and median 176 days with no cranial irradiation). Survival was better with patients whose lactate dehydrogenase was normal or just little increased.

1.4 Conclusion

Our data corresponds to publications in national and international journals. We found out that a more-line chemotherapy brings increased survival to several patients. Because of bad response on the therapy in later lines, the tolerance of the therapy and general state of health need to be proved and are the most important factors to apply further of therapy lines. All our patients with multiple therapy lines achieved good approach to the first line therapy (stable disease or better).

Prognosis of small cell lung cancer is still bad. Prevention, first and foremost nicotine abstinence is therefore very important.

2 Einleitung und Fragestellung

2.1 Allgemeines zum Lungenkarzinom

Lungenkrebs gehört zu den am häufigsten auftretenden Tumorarten. Die Erkrankung bedingt dabei eine hohe Morbidität und Mortalität und stellt auch volkswirtschaftlich gesehen eine große Belastung dar (Schwarzkopf *et al.*, 2015). Im Jahre 2012 erkrankten weltweit 1,82 Millionen Menschen. Lungenkrebs war damit die häufigste maligne Erkrankung (Ferlay *et al.*, 2015). Im selben Jahr erkrankten in Europa 410.000 Menschen neu an Lungenkrebs (Ferlay *et al.*, 2015). Mit einer Mortalität von 1,9 Millionen weltweit und 353.000 europaweit ist Lungenkrebs zudem die maligne Erkrankung mit der höchsten Mortalität. Deutschlandweit wurde im Jahr 2012 bei 34.500 Männern und 14.800 Frauen die Erstdiagnose „bösartiger Tumor der Lunge“ gestellt (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Im Saarland erkrankten im Jahr 2013 813 Männer und Frauen an einem bösartigen Tumor der Lunge. Hiervon entfallen 276 Neuerkrankungen auf weibliche, 537 auf männliche Patienten (Krebsregister Saarland, 2006). Es handelt es sich um eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters (Kim, Choi and Kim, 2016). Das mittlere Erkrankungsalter bei Lungenkrebs-Patienten lag im Jahr 2012 bei 70 Jahren bzw. 69 Jahren (männlich/weiblich) (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, 2015). Durch den demographischen Wandel stieg der Anteil der alten (> 70 Jahre) und sehr alten (> 80 Jahre) Patienten in den letzten Jahren an (Owonikoko *et al.*, 2007).

Das Lungenkarzinom wird histologisch und molekularpathologisch in verschiedene Subtypen eingeteilt. Eine der wichtigsten Differenzierungen ist die histologische und immunhistochemische Unterscheidung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Karzinome. Beide unterscheiden sich hinsichtlich Therapie und Prognose (Griesinger *et al.*, 2015).

Unter den Begriff Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) fallen etwa 80 - 85 % aller Lungenkarzinome. Diese werden in weitere Subtypen wie Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome unterteilt (Travis *et al.*, 2004). Weniger häufige nicht-kleinzellige Lungenkarzinome sind adenosquamöse Karzinome, sarkomatoide Karzinome oder Speicheldrüsentumore (Travis *et al.*, 2004; Griesinger *et al.*, 2015). Innerhalb dieser Untergruppen werden zahlreiche weitere

Subtypen, insbesondere durch molekularpathologischen Nachweis von Treibermutationen, unterschieden (Travis *et al.*, 2004).

2.2 Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

2.2.1 Definition

Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung des kleinzelligen Lungenkarzinoms („small cell lung cancer“, SCLC) im Jahre 1879 von Härting und Hesse, die sie bei Arbeitern in den Schneeberger Gruben im Erzgebirge beobachteten (Greenberg and Selikoff, 1993). Kleinzellige Lungenkarzinome sind neuroendokrinen Ursprungs (Abels *et al.*, 2015). Sie sind gekennzeichnet durch einen sehr hohen Wachstumsanteil und eine kurze Verdopplungszeit des Tumors (Elias, 2013). Einerseits bedingt dies die hohe Chemo- und Strahlensensitivität der Erkrankung. Andererseits resultieren daraus auch eine sehr frühe Disseminierung und hohe Rezidivraten (Elias, 2013; Kelly, 2013; Rossi, Martelli and Di, 2013; Bernhardt and Jalal, 2016). Histologisch präsentiert sich das kleinzellige Lungenkarzinom in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) als neuroendokriner Tumor mit kleinen, blauen, malignen Zellen, die etwa doppelt so groß sind wie Lymphozyten. Die Mitoserate ist hoch, daher sind viele Mitosen pro Gesichtsfeld typisch (Elias, 2013). Zusätzlich zur morphologischen Diagnostik können auch neuroendokrine immunhistologische Marker wie CD56 (neural cell adhesion molecule 1), Chromogranin A, NSE (Neuronenspezifische Enolase), Synaptophysin sowie Proliferationsmarker wie Ki - 67 bestimmt werden (Sayeg *et al.*, 2014).

2.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Etwa 15 - 20 % aller bösartigen Lungentumore entfallen auf das kleinzellige Lungenkarzinom (Travis *et al.*, 2004; Elias, 2013; Rossi, Martelli and Di, 2013). Trotz dieses relativ geringen Anteils an allen Lungenkrebs-Fällen steht das kleinzellige Lungenkarzinom bei der krebsbedingten Mortalität an fünfter Stelle aller bösartigen Erkrankungen (Veronesi *et al.*, 2015). Weltweit betrachtet liegt die Inzidenz des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei 15/100.000 Männern und 7/100.000 Frauen pro Jahr (Kaatsch *et al.*, 2015). In den vergangenen Jahren zeigte sich in Deutschland eine leicht rückläufige Zahl an Neuerkrankungen. Der Anteil kleinzelliger Lungenkarzinome an allen malignen Neoplasien der Lunge verringerte sich von 17 % im Jahre 1986 auf 13 %

im Jahre 2002. Der Anteil der weiblichen Patienten stieg dabei allerdings an: 1973 war nur etwa jeder vierte Patient mit kleinzelligem Lungenkarzinom weiblich (28 %), während im Jahre 2002 der Anteil der weiblichen Patienten 50 % betrug (Rossi, Martelli and Di, 2013). Den relativen Rückgang der Erkrankung erklärt man sich einerseits durch den abnehmenden Tabakkonsum und der damit einhergehenden verringerten Exposition gegenüber dieser Noxe (Islami, Torre and Jemal, 2015; Didkowska *et al.*, 2016). Als weiterer Grund ist die Tatsache anzunehmen, dass sich mit der neuen WHO-Klassifikation von 1999 die pathologischen Kriterien des kleinzelligen Lungenkarzinoms geändert haben. Einige Fälle, die früher den kleinzelligen Tumoren zugeordnet waren, werden nach der neuen Klassifikation als großzellige neuroendokrine Tumoren klassifiziert (Ettinger and Aisner, 2006).

Wichtigster Risikofaktor des kleinzelligen Lungenkarzinoms ist das Rauchen (Bernhardt and Jalal, 2016). Tabakrauch enthält mehr als 40 bekannte Kanzerogene (Ettinger and Aisner, 2006). 1950 gelang es R. Doll und A. Bradford Hill erstmals, den Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und pulmonalen Malignomen in einer retrospektiven Studie nachzuweisen (Hill, 1950). Im Jahre 1954 konnte R. Doll diesen Zusammenhang in einer weiteren Studie bestätigen (Doll and Hill, 1954). Zigarettenrauchen nimmt aufgrund seiner großen Verbreitung in der Bevölkerung die wichtigste Rolle ein, vergleichbare Rauchergewohnheiten wie Pfeifen- oder Zigarrenkonsum zeigen jedoch ähnliche Effekte (Travis *et al.*, 2004; Alberg *et al.*, 2013; AWMF, 2018). Neben den Rauchergewohnheiten wurden viele weitere Faktoren identifiziert, die Einfluss auf die maligne Transformation und damit die Krankheitsentstehung nehmen können: Genetische Faktoren (Spitz *et al.*, 2013), körperliche Aktivität (Evangelista *et al.*, 2010; Alberg *et al.*, 2013), Ernährungsgewohnheiten (Gallicchio *et al.*, 2008) und Umweltfaktoren wie physikalische und chemische Noxen (Stocks, 1960; Lawther, Commins and Waller, 1965; Andersen *et al.*, 1990; van Wijngaarden, Mundt and Luippold, 2004; Samet, Avila-Tang and Boffetta, 2009; Olsson *et al.*, 2011; Tokar *et al.*, 2011; Turner *et al.*, 2011; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012; Alberg *et al.*, 2013; Pope *et al.*, 2014).

2.2.3 Prävention und Früherkennung

Das kleinzellige Lungenkarzinom bleibt lange asymptomatisch und wird daher oft erst spät diagnostiziert. Bei den meisten Patienten liegt bei Diagnosestellung ein

fortgeschrittenes Stadium vor (Spiro, Gould and Colice, 2007; Gong and Salgia, 2018). Aus diesem Grund und aufgrund der starken Assoziation zum Rauchen wird immer wieder diskutiert, bei Risikogruppen wie tabakexponierten Patienten ein regelmäßiges Screening zur Früherkennung durchzuführen. Die Sputumzytologie ist hierzu jedoch nicht geeignet (Bach, Kelley and Tate, 2003), ebenso wenig wie eine Röntgenuntersuchung des Thorax (Bach, Kelley and Tate, 2003). Das Screening mittels Spiral-Computertomographie (Spiral-CT) zeigt ambivalente Ergebnisse (Gohagan *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2016), bislang gibt es keine Empfehlung zur Durchführung regelmäßiger Screening-Untersuchungen bei asymptomatischen Risikopersonen (AWMF, 2018). Wichtigste vorbeugende Maßnahme ist der Verzicht auf Rauchen (Zang and Wynder, 1996; Alberg *et al.*, 2013). Eine Risikoreduktion durch erhöhten Verzehr von Obst und Gemüse wurde insbesondere bei Rauchern nachgewiesen (Rami-Porta *et al.*, 2014, 2016).

2.2.4 Klinische Präsentation

Die meisten Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Symptome, nur bei wenigen Patienten (14 % aller Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom) wird die Erkrankung als Zufallsbefund entdeckt (Buccheri and Ferrigno, 2004). Symptome können direkt durch das Wachstum des Primärtumors oder seiner Metastasen verursacht sein oder es können indirekte Zeichen im Sinne von paraneoplastischen Phänomenen auftreten. Hierunter versteht man systemische Effekte des Tumors ohne direkten Bezug zu Primarius oder Filiae.

Kleinzellige und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome sind anhand der klinischen Präsentation nicht zu unterscheiden (Abels *et al.*, 2015; Wolf *et al.*, 2017). Es gibt viele Symptome, die auf ein nicht-kleinzelliges oder kleinzelliges Lungenkarzinom hinweisen können. Diese sind meist unspezifisch und können auch bei anderen, nicht-malignen Erkrankungen der Lunge auftreten. Die häufigsten Symptome sind: Dyspnoe, Husten, Brustschmerzen, Hämoptysen, signifikanter Gewichtsverlust (> 10 % des Ausgangsgewichts in 6 Monaten), Anorexie, Heiserkeit, Fieber und neurologische Symptome (Mohan *et al.*, 2006).

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom entsteht durch das sehr schnelle Wachstum des Tumors und seine schnell fortschreitende Ausdehnung vergleichsweise häufig eine obere Einflusstauung (Mohan *et al.*, 2006). Hierbei kommt es zur Ummauerung und Kompression der Vena cava superior (Vena-cava-superior-Syndrom). Das schnelle

Wachstum führt auch zu diagnostischen Schwierigkeiten: Durch die sehr schnelle Entwicklung neuer pulmonaler Symptome werden diese oft als infektiös oder entzündlich fehldiagnostiziert (Harris *et al.*, 2012). Weitere Besonderheit beim Kleinzeller ist das Wachstum in den zentralen Atemwegen, welches die Entstehung einer postobstruktiven Pneumonie begünstigt.

Bei 10 - 20 % aller Patienten mit Lungenkarzinom treten paraneoplastische Syndrome auf (Jett *et al.*, 1997). Darunter versteht man eine Gruppe klinischer Beschwerden, die mit malignen Erkrankungen assoziiert, jedoch nicht direkte Folge des Primärtumors oder seiner Metastasen sind (Kanaji *et al.*, 2014). Nach dem aktuellen Verständnis entstehen diese Phänomene durch die Sekretion funktioneller Peptidhormone durch den Tumor oder durch immunologische Kreuzreaktionen mit gesunden Körperzellen. Kleinzellige Lungenkarzinome sind von allen malignen Erkrankungen am häufigsten mit paraneoplastischen Syndromen assoziiert (Gandhi and Johnson, 2006; Kanaji *et al.*, 2014). Besonders häufig treten das Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung (SIADH) auf, welches zu einer Hyponatriämie führt. Beim ektopen Cushing-Syndrom mit ektoper Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) ist das klassische Cushing-Syndrom aufgrund der oft kurzen Entwicklungszeit klinisch häufig noch nicht voll entwickelt. Bei der Myasthenie Lambert-Eaton tritt eine Muskelschwäche auf, die sich klinisch als Dysarthrie, Schluckstörung oder proximale Extremitätenparese äußern kann. Trommelschlegelfinger, Osteoarthropathie oder Hyperkalzämie treten in selteneren Fällen bei kleinzelligen Karzinomen, häufiger jedoch bei nicht-kleinzelligen Karzinomen auf (Kanaji *et al.*, 2014; Wolf *et al.*, 2017). Liegt eine paraneoplastische Symptomatik vor, ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Fernmetastasierung gegenüber Patienten ohne Paraneoplasie erhöht (Spiro, Gould and Colice, 2007).

Etwa ein Drittel der Patienten zeigt Symptome durch Fernmetastasierung (Spiro, Gould and Colice, 2007). Die am häufigsten betroffenen Organe sind Knochen, Leber, Nebennieren, intraabdominelle Lymphknoten, Gehirn, Rückenmark und Haut.

2.2.5 Diagnostik

Erster Verdacht auf eine pulmonale Raumforderung ergibt sich meist durch eine konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen oder eine Computertomographie des Thorax (AWMF, 2018). Zur weiteren Abklärung einer

thorakalen Raumforderung ist die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) von Thorax und Oberbauch mit Darstellung von Leber und Nebennieren Methode der Wahl. Alternativ zur Computertomographie steht die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel zur Verfügung, beispielsweise für Patienten mit Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel (Mitchell *et al.*, 2016; Wolf *et al.*, 2017). Da die radiologische Schnittbilddiagnostik sehr genaue Informationen bezüglich Lage und Ausdehnung von Läsionen liefert, sollte sie invasiven Maßnahmen stets vorausgehen, um diese möglichst effektiv durchführen zu können (AWMF, 2018). In jedem Fall ist eine Biopsie zur histologischen Diagnosesicherung anzustreben.

Bestätigt die histologische Diagnostik das Vorliegen eines kleinzelligen Lungenkarzinoms, muss die Ausbreitung der Erkrankung festgestellt werden (Staging). Die Diagnostik sollte dabei solange vorangetrieben werden, bis Fernmetastasen nachgewiesen oder ausgeschlossen sind, bei fehlender Fernmetastasierung ist auch das TNM-Stadium festzulegen (Wolf *et al.*, 2017).

Zum Ausschluss oder Nachweis von Fernmetastasen sollte eine bildgebende Darstellung des Abdomens mittels CT oder MRT erfolgen, alternativ ist auch die Durchführung einer Sonographie möglich (Wolf *et al.*, 2017). Zur Abklärung einer cerebralen Metastasierung ist die MRT Methode der ersten Wahl (AWMF, 2018). Bei etwa 10 % der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom liegen bei Diagnosestellung bereits cerebrale Metastasen vor (Zhang *et al.*, 2014). Im Verlauf der Erkrankung steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten cerebraler Filiae an, nach 2-jährigem Krankheitsverlauf sind 80 % der Patienten betroffen (Nugent *et al.*, 1978). Zum Ausschluss ossärer Metastasen sollte eine Skelettszintigraphie erfolgen. Als Alternative zu CT/MR Abdomen und Skelettszintigraphie steht die FDG-PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie mithilfe von Fluor-Desoxy-Glukose in Kombination mit CT) zur Verfügung, insbesondere bei Tumoren, bei denen eine lokale Radiatio oder chirurgische Resektion möglich erscheint (Kamel *et al.*, 2003; Mitchell *et al.*, 2016; Hong *et al.*, 2019).

PET-positive Befunde sollten histologisch oder zytologisch gesichert werden, wenn sich hierdurch eine Änderung des Behandlungskonzepts ergibt (Thomson *et al.*, 2011; Wolf *et al.*, 2017). Bei Nachweis von N2-Lymphknoten in den bildgebenden Verfahren kann eine endobronchiale oder endoösophageale Sonographie mit Feinnadelbiopsie zur Klärung eines mediastinalen Lymphknotenbefalls erfolgen.

Alternativ ist die Durchführung einer Mediastinoskopie möglich. Liegt bei Patienten mit fehlender Organmetastasierung ein Pleuraerguss vor, sollte eine diagnostische Punktion zum Ausschluss eines malignen Ergusses erfolgen. Bei negativer Zytologie im Pleurapunktat kann zum Ausschluss einer Pleuritis carcinomatosa eine Thorakoskopie durchgeführt werden (Inoue, Sawabata and Okumura, 2012; Wolf *et al.*, 2017).

Sind alle Untersuchungen zur Festlegung der Tumorausbreitung durchgeführt, kann eine Einteilung in festgelegte Stadien erfolgen. Von diesem Stadium hängen sowohl Prognose als auch weitere Therapie entscheidend ab.

Bei jedem Patienten mit Lungenkarzinom ist eine Laboruntersuchung mit Bestimmung von Elektrolyten, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Kalzium, Alkalischer Phosphatase, Albumin, Gerinnungsparametern, Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase, AST und Alanin-Aminotransferase, ALT) sowie Gesamtbilirubin angezeigt (Jett *et al.*, 1997). Die Elektrolytbestimmung dient der Abklärung eines paraneoplastischen SIADH (s.o.). Eine Erniedrigung des Serum-Albumins ist eher bei fortgeschrittenen Stadien zu beobachten und daher mit einer schlechten Prognose assoziiert (Jett *et al.*, 1997). Auch einige Tumormarker wie zum Beispiel die neuronenspezifische Enolase (NSE) oder Chromogranin können im Blut erhöht sein. Deren Bestimmung kann daher einen Hinweis auf die Dignität des Befundes geben. Die Identifikation weiterer Marker ist Gegenstand der Forschung (Stocks, 1960; Kim *et al.*, 2016; Shi *et al.*, 2016). Leider zeigt aktuell noch kein Parameter ausreichende Sensitivität, so dass sie zum Screening nicht geeignet sind (Ferrigno, 1995). Eine Bestimmung vor Therapiebeginn ist dennoch sinnvoll, um eine Erhöhung im Krankheitsverlauf und somit ein Rezidiv früh erkennen zu können (Ferrigno, 1995). Auch das Ausmaß des Zellerfalls kann Hinweise auf den Verlauf und die Prognose des einzelnen Patienten geben. Als Marker des Zellerfalls wird die Laktat-Dehydrogenase (LDH) im Blut bestimmt (Zhu *et al.*, 2015).

2.2.6 Stadieneinteilung

Zur Verfügung stehen die TNM-Einteilung nach der aktuellen UICC-8-Version und das 2-Stufen-Staging-System der VALSG (veterans affairs lung study group) (Kalemkerian, 2011).

nach TNM

(Rami-Porta *et al.*, 2014; Wolf *et al.*, 2017)

Die TNM-Klassifikation findet breite Anwendung bei vielen malignen Tumoren und beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors (T), den Befall von Lymphknoten-Stationen (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M).

Beschreibung der T-Stadien (Tumor)

Das T-Stadium wird beim kleinzelligen Lungenkarzinom durch den maximalen Durchmesser des Primärtumors sowie die Infiltration benachbarter Organe und Strukturen festgelegt. Mögliche Stadien sind T0, Tx, Tis, T1a-c, T2a-b, T3 und T4 (siehe auch Tabelle 2: Beschreibung der T-Stadien (Tumor) in siebter Edition und Tabelle 3: Beschreibung der T-Stadien in achter Edition).

Beschreibung der N-Stadien (Lymphknoten)

Das N-Stadium ergibt sich durch die Lokalisation befallener Lymphknoten-Stationen. Es kann als N0, Nx, N1, N2 oder N3 beschrieben werden (siehe auch Tabelle 4: Beschreibung der N-Stadien (Lymphknoten) in siebter Edition und Tabelle 5: Beschreibung der N-Stadien in achter Edition).

Beschreibung der M-Stadien (Metastase)

Das M-Stadium gibt Auskunft über das Vorhandensein von Fernmetastasen. Möglich sind M0, Mx oder M1 (siehe auch Tabelle 6: Beschreibung der M-Stadien (Metastase) in siebter Edition und Tabelle 7: Beschreibung der M-Stadien in achter Edition).

UICC-Klassifikation

Die UICC-Klassifikation fasst wiederum verschiedene TNM-Stadien zu den etwas übersichtlicheren UICC-Stadien zusammen. Am 01.01.2017 erfolgte eine Aktualisierung, die bis dato gültige siebte Edition wurde auf die aktuell gültige achte Edition aktualisiert (siehe auch Tabelle 8: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7 und Tabelle 9: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8).

Nach der Veterans Administration Lung Study Group (VALSG)

(Wolf *et al.*, 2017)

Obwohl die Einteilung nach der TNM-Klassifikation bzw. nach UICC von den Leitlinien empfohlen wird (Ou and Zell, 2009; Wolf *et al.*, 2017) und auch prognostische Relevanz nachgewiesen wurde (Shirasawa *et al.*, 2018), ist die Einteilung nach VALSG beim Staging des kleinzelligen Lungenkarzinoms aufgrund ihrer Einfachheit weiterhin sehr beliebt und gebräuchlich (Kalemkerian, 2011; Elias, 2013; Morabito *et al.*, 2014; Glatzer *et al.*, 2017). Sie orientiert sich primär an der Durchführbarkeit einer Strahlentherapie. Als „Limited Disease“ (LD) wird eine Tumorausdehnung definiert, die mittels eines tolerablen Strahlenfeldes vollständig erfasst und bestrahlt werden kann. Durch zusätzliche Einteilung in das Stadium „Very Limited Disease“ (VLD) kann diese Gruppe weiter unterteilt werden. Very Limited Disease unterscheidet sich von Limited Disease durch das Fehlen einer mediastinale Lymphknotenbeteiligung und ist dabei mit einem Anteil von etwa 5 % aller Patienten selten. Limited Disease wird bei etwa 30 % der Patienten diagnostiziert, die verbleibenden 70 % haben Fernmetastasen bei Diagnosestellung und werden daher dem Stadium „Extensive Disease“ (ED) zugeordnet (Morabito *et al.*, 2014). Die Differenzierung zwischen den limitierten Stadien und Extensive Disease ist aufgrund unterschiedlicher Therapiestrategien auch klinisch von großer Relevanz (Elias, 2013).

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach VALSG

<i>Limited Disease (LD)</i>	auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne Befall ipsi- oder kontralateraler mediastinaler oder supraclaviculärer Lymphknoten* mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguss* unabhängig vom zytologischen Ergebnis
<i>Extensive Disease (ED)</i>	Jede Ausbreitung, die nicht LD entspricht
*supraclaviculäre Lymphknoten und zytologisch maligner Pleuraerguss werden manchmal auch dem Stadium ED zugerechnet.	

2.2.7 Therapie

Die Therapieempfehlungen orientieren sich weiterhin an der Einteilung nach VALSG in Very Limited, Limited und Extensive Disease (Wolf *et al.*, 2017). Wirksamste

Behandlungsform beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist die Chemotherapie. Die operative Behandlung findet nur in Ausnahmefällen bei sehr wenig fortgeschrittenen Verläufen (UICC Stadium I und II) Anwendung, in besonders gelagerten Fällen zeigt sie hier vielversprechende Ergebnisse (Eberhardt *et al.*, 1999; Bernhardt and Jalal, 2016). Die Rolle der Chirurgie in der Behandlung kleinzelliger Lungenkarzinome ist zudem Gegenstand der Forschung (Veronesi *et al.*, 2015). Die Strahlentherapie wird dagegen zur Lokalkontrolle oder als ergänzende Ganzschädelradiatio in der Therapie aller Stadien angewandt. Hauptsäule der Therapie ist in allen Stadien die Chemotherapie, in den limitierten Stadien in Kombination mit strahlentherapeutischen und gelegentlich operativen Maßnahmen (Elias, 2013; Früh *et al.*, 2013). Die Entscheidung, welche Therapie dem einzelnen Patienten den größten Benefit verschafft, wird maßgeblich vom vorliegenden Stadium beeinflusst. Auch Faktoren wie Allgemeinzustand, lungenfunktionelle Reserve und Komorbiditäten spielen eine wichtige Rolle bei der Wahl der besten Therapie (AWMF, 2018). In den limitierten Stadien besteht ein kurativer Therapieansatz (Früh *et al.*, 2013). Die Therapie im Stadium Extensive Disease ist palliativ, wichtigstes Therapieziel ist die Symptomkontrolle, auch eine Verlängerung der Lebenszeit ist realistisch. Eine kurative Therapie steht dagegen nicht zur Verfügung (Manser *et al.*, 2013). Aus diesem Grunde ist die zusätzlich palliative Betreuung der Patienten bis zum Tode eine wichtige Aufgabe (Schneider, 2008).

Systematische Beurteilung des Allgemeinzustandes

Voraussetzung für eine bestmögliche Therapie eines jeden Patienten ist es, sicherzustellen, dass die leitliniengerechte Therapie dem Patienten zuzumuten ist. Um den Allgemeinzustand des Patienten und damit seine Therapiefähigkeit systematisch bewerten zu können, sollte der Karnofsky-Index (siehe auch Tabelle 10: Bewertung des Allgemeinzustands nach Karnofsky) oder alternativ der Index zur Lebensqualität von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Anwendung finden (Verger, Salamero and Conill, 1992; Blagden *et al.*, 2003).

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom kann auch bei eingeschränktem Karnofsky- oder ECOG-Index eine Therapie eingeleitet werden. Grund hierfür ist der aggressive Krankheitsverlauf, der erheblich zur Reduktion der Indices beitragen kann.

Beurteilung des Therapieerfolgs

Um die Wirksamkeit der Therapie überprüfen zu können braucht es eine objektive Methode, die es ermöglicht, das Wachstumsverhalten des Tumors zu überwachen (Tonkin, Tritchler and Tannock, 2014). Dazu wird die Klassifikation nach RECIST („Response evaluation criteria in solid tumors“) verwendet. Hierbei wird die Veränderung des Primärtumors und anderer maligner Läsionen unter der durchgeführten Therapie bewertet. Das hierzu am besten geeignete Messverfahren ist die Computertomographie. Gefordert wird eine Schichtdicke von 10 mm oder weniger (Eisenhauer *et al.*, 2009). Weniger genau, jedoch auch möglich ist die Bewertung im konventionellen Röntgen-Thorax, eine gute Abgrenzbarkeit des Tumors gegenüber dem Lungengewebe ist jedoch Voraussetzung (Eisenhauer *et al.*, 2009). Die MRT findet nur in besonderen Fällen Anwendung, beispielsweise in der Verlaufskontrolle von cerebralen Metastasen (Eisenhauer *et al.*, 2009). Um eine valide Aussage über das Ansprechen der Erkrankung treffen zu können, sollten während der Therapie im Abstand von 6 – 8 Wochen regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. In Bezug auf das Therapieansprechen werden folgende Gruppen unterschieden (Hoogstraten, Staquet and Winkler, 1981; Eisenhauer *et al.*, 2009):

komplette Remission („complete response“, CR):

Alle zuvor nachweisbaren Läsionen sind nicht mehr nachweisbar

partielle Remission („partial response“, PR):

Rückgang der Summe aller Herde um $\geq 30\%$

stabile Erkrankung („stable disease“, SD)

Rückgang um $< 30\%$ und keine Zunahme $> 20\%$

Progression („progressive disease“, PD)

Zunahme um $\geq 20\%$ und $\geq 5\text{ mm}$ absolut gegenüber dem besten Resultat (zu Beginn der Therapie oder im Verlauf), Nachweis neuer Metastasen

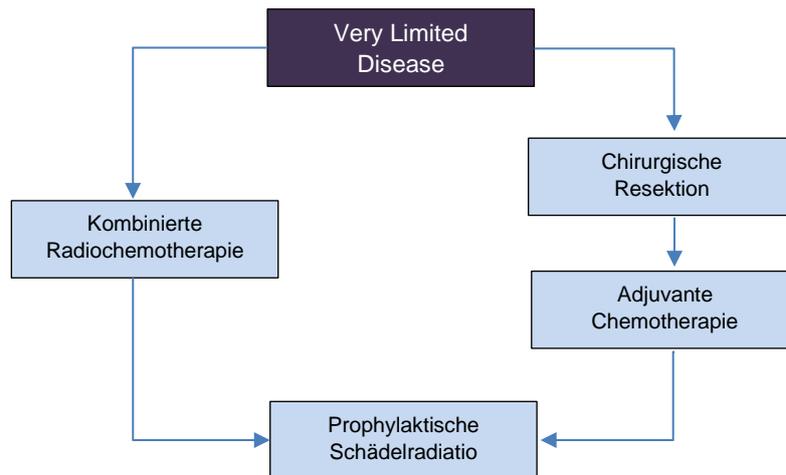
Stadienabhängige Therapie

Very Limited Disease

Wie auch im Stadium Limited Disease besteht bei Patienten im Stadium Very Limited Disease ein kurativer Therapieansatz. Nur bei etwa 5 % der Patienten wird die Erstdiagnose in diesem frühen Stadium gestellt. Häufig handelt es sich um Patienten, bei denen aufgrund eines zunächst unklaren pulmonalen Rundherds eine chirurgische Resektion durchgeführt und histologisch ein kleinzelliges Lungenkarzinom gesichert wird (Wolf *et al.*, 2017). In einer Datenbankanalyse der National Cancer Database der USA wurden unterschiedliche Wege der Weiterbehandlung nach chirurgischer Resektion untersucht. Hierbei hatten Patienten mit adjuvanter Chemotherapie und prophylaktischer Schädelradiatio einen Überlebensvorteil gegenüber denen ohne Nachbehandlung. Eine mediastinale Nachbestrahlung erbrachte keinen Überlebensvorteil (Yang *et al.*, 2016). Daher wird für Patienten nach operativer Resektion eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid und eine prophylaktische Schädelbestrahlung empfohlen (Wolf *et al.*, 2017).

Wird ein Kleinzeller im Stadium Very Limited Disease vor Therapieeinleitung nachgewiesen, steht zusätzlich zur oben genannten Methode aus primärer chirurgischer Resektion und adjuvanter Chemotherapie auch die kombinierte simultane Radiochemotherapie zur Verfügung. Bei Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie sind 4 - 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid und eine möglichst früh beginnende simultane Strahlentherapie empfohlen. Stadienbezogene, randomisierte Vergleiche zwischen beiden Therapiemodalitäten sind aufgrund der kleinen Patientenzahl schwierig, in den vorliegenden randomisierten Studien konnte kein signifikanter Unterschied in den Überlebensdaten beider Therapiearme festgestellt werden (Wolf *et al.*, 2017; Moreno and Lin, 2019). Die Entscheidung ist daher mit besonderem Augenmerk auf spezifische Risikofaktoren des Patienten zu treffen, wie beispielsweise das individuelle Risiko für perioperative Komplikationen (Früh *et al.*, 2013). Patienten beider Therapiemodalitäten profitieren von einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (Slotman *et al.*, 2009; Péchoux *et al.*, 2016; Wolf *et al.*, 2017).

Abbildung 1: Therapieschema Very Limited Disease



Limited Disease

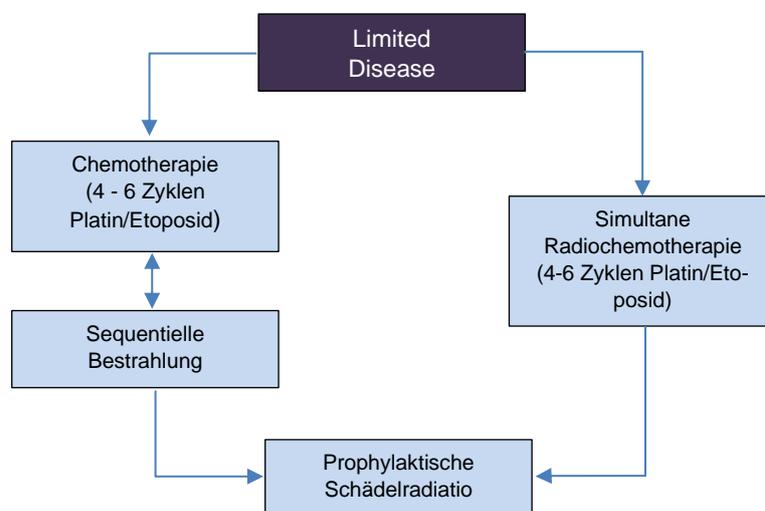
Im Stadium Limited Disease besteht ebenfalls ein kurativer Therapieansatz (Früh *et al.*, 2013), die kombinierte Radiochemotherapie ist als Standardtherapie etabliert. Chemotherapie der Wahl ist eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und Etoposid für 4 bis 6 Zyklen. Dieses Schema ist auch Therapie der Wahl für Patienten, die postoperativ eine adjuvante Chemotherapie erhalten (Bernhardt and Jalal, 2016; Wolf *et al.*, 2017). Cisplatin ist aufgrund seiner strahlensensibilisierenden Wirkung in Kombination mit Etoposid besonders wirksam, Carboplatin-haltige Protokolle sind nicht ausreichend geprüft und sollten nur bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin Anwendung finden (Rossi *et al.*, 2012; Wolf *et al.*, 2017). Die Bestrahlung kann sequentiell konsolidierend oder simultan zur chemotherapeutischen Behandlung durchgeführt werden. Bei der sequentiell konsolidierenden Therapie erfolgt die Bestrahlung zeitlich getrennt von der Zytostatika-Gabe. Beim simultanen Therapieansatz werden beide Methoden innerhalb eines kurzen zeitlichen Abstandes durchgeführt, die Bestrahlung erfolgt hierbei meist etwa 30 Minuten nach Gabe des Zytostatikums. Je geringer der zeitliche Abstand zwischen Zytostatika-Gabe und Beginn der Bestrahlung, desto größer ist die Effektivität der Therapie, allerdings zum Preis höherer Toxizität (Rossi, Martelli and Di, 2013). Daher ist eine simultane Radiatio nur Patienten in gutem Allgemeinzustand zuzumuten. Empfohlen wird jedoch, spätestens mit Beginn des dritten Zyklus der Chemotherapie die Bestrahlung zu beginnen (Rossi, Martelli and Di, 2013; Lu *et al.*, 2014; Péchoux *et al.*, 2016; Wolf

et al., 2017). Eine alleinige Chemotherapie mit nachfolgender Bestrahlung ist der kombinierten Radiochemotherapie unterlegen und sollte nur im Einzelfall erfolgen.

Als Bestrahlungsplan stehen zwei gleichwertige Alternativen zur Verfügung: Bei der hyperfraktionierten Bestrahlung werden zweimal täglich 1,5 Gray appliziert, die Gesamtherddosis beträgt 45 Gray. Bei der konventionell fraktionierten Therapie erfolgt eine Applikation von 1,8 bis 2,0 Gray einmal täglich, die Gesamtherddosis kann bis zu 60 Gy betragen (Rutter *et al.*, 2015). Studien konnten bisher keine Überlegenheit des einen oder anderen Ansatzes zeigen (Rutter *et al.*, 2015). Alternativ gibt es einen weiteren gleichwertigen Therapieansatz: Bei der simultanen hyperfraktionierten Radiochemotherapie werden Cisplatin/Etoposid im ersten Zyklus parallel zu einer Radiatio von täglich 2 x 1,5 Gy ab dem ersten Behandlungstag bis zu einer Gesamtherddosis von 45 Gy verabreicht. Beim zweiten bis vierten Zyklus wird die Chemotherapie umgestellt auf Cisplatin/Irinotecan.

Wie auch bei Patienten mit Very Limited Disease verringert eine prophylaktische Schädelradiatio das Risiko für Hirnmetastasen im Stadium Limited Disease und zählt daher zur Standardtherapie (Rossi, Martelli and Di, 2013; Wolf *et al.*, 2017).

Abbildung 2: Therapieschema Limited Disease



Extensive Disease

Bei Fortschreiten der Erkrankung über ein limitiertes Stadium hinaus spricht man von Extensive Disease. Eine Heilung ist in diesem Stadium in der Regel nicht mehr

möglich. Daher wird die Behandlung in palliativer Intention durchgeführt, Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität stellen das vorrangige Therapieziel dar. Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist ebenfalls realistisch (Früh *et al.*, 2013; Pelayo Alvarez *et al.*, 2013). Mithilfe von platinhaltigen Regimes konnte häufiger eine Remission erzielt werden als mit Schemata ohne Platin, daher gilt die Gabe einer platinhaltigen Kombinationstherapie als Standardtherapie (Pelayo Alvarez *et al.*, 2013; Wolf *et al.*, 2017). Nicht-platinhaltige Regimes, beispielsweise mit Anthrazyklinen, stellen für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand eine Alternative dar (Rossi, Martelli and Di, 2013). Cisplatin zeigte in einigen Studien eine Überlegenheit gegenüber Carboplatin, aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofil wird insbesondere bei palliativem Therapieansatz dennoch bevorzugt Carboplatin eingesetzt (Rossi *et al.*, 2012). Cisplatin verursacht häufig nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen und zeigt zudem eine ausgeprägte Neuro- und Nephrotoxizität. Diese durch Cisplatin bedingten Organschäden sind zum Teil irreversibel und für die Patienten daher sehr belastend. Carboplatin führt häufiger zu myelosuppressiven Nebenwirkungen wie Anämie, Neutro- und Thrombozytopenie, welche deutlich besser behandelbar und damit als günstiger anzusehen sind (Rossi *et al.*, 2012). Insgesamt stehen Carboplatin und Cisplatin gleichberechtigt nebeneinander (Wolf *et al.*, 2017), das Erreichen der Platin-Zieldosis ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Als nicht-platinhaltige Komponente der Kombinationstherapie stehen Irinotecan, Etoposid oder Topotecan zur Verfügung. All diese Substanzen sind als gleichwertig anzusehen (Wolf *et al.*, 2017), Studien konnten jedoch zeigen, dass die Gabe von Irinotecan zu erhöhten Ansprechraten führt (Guo, Liang and Zhou, 2011; Shao, 2012). Versuche einer Intensivierung der Therapie, beispielsweise durch Dosissteigerung, Addition weiterer Zytostatika oder durch alternierende Gabe verschiedener Kombinationstherapien konnten sich bisher nicht durchsetzen (Morabito *et al.*, 2014). Auch eine Erhaltungstherapie wird nicht empfohlen (Rossi *et al.*, 2010). Aufgrund der hohen Chemosensibilität des kleinzelligen Lungenkarzinoms tritt unter Therapie häufig ein Tumorlyse-Syndrom auf. Der Patient muss daher vor allem zu Beginn der Therapie gut überwacht werden (Mirrakhimov, 2015).

Eine palliative Bestrahlung des Primärtumors zur Lokalkontrolle ist in besonderen Fällen sinnvoll, beispielsweise als Akuttherapie einer oberen Einflusstauung oder bei guter Remission der Fernmetastasen (Bernhardt and Jalal, 2016). Von einer prophylaktischen Schädelradiatio profitieren Patienten im Stadium Extensive

Disease, sofern ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie mit kompletter oder partieller Remission nachweisbar ist (Rudin *et al.*, 2015; AWMF, 2018).

Zweitlinientherapie

Für den Fall eines ungenügenden Ansprechens auf die erste Linie oder eines Rezidivs nach der Erstlinientherapie besteht die Möglichkeit, eine weitere Chemotherapie als Zweitlinientherapie einzuleiten. Um das Ansprechen auf die erste Therapielinie quantifizieren zu können, wird die rezidivfreie Zeit berechnet. Sie ist ein Marker für die Chemosensibilität des Tumors. Hieraus ergeben sich drei Gruppen (Kelly, 2013):

sensitive relapse:

Initiales Ansprechen auf die Therapie, Tumorprogress frühestens 90 Tage nach dem letzten Tag der ersten Linie

resistant relapse:

Initiales Ansprechen auf die Therapie, Tumorprogress innerhalb von 90 Tagen nach dem letzten Tag der ersten Linie

refractory disease:

Initiales Ansprechen auf die Therapie mit Tumorprogress während der ersten Linie *oder*

kein Ansprechen auf die erste Linie

Einige Autoren sehen 60 Tage als Grenze zwischen sensitive und resistant relapse (Ardizzoni, Tiseo and Boni, 2014), andere wählen eine Einteilung in nur zwei Gruppen (*platinum sensitive* mit Progress \geq 90 Tage und *refractory disease* mit Progress $<$ 90 Tage, jeweils gerechnet ab der letzten Platingabe) (Lara *et al.*, 2016).

Diese Einteilung erlaubt eine prognostische Abschätzung: Je länger die rezidivfreie Zeit und je besser das Ansprechen auf die erste Therapielinie, desto größer ist die Lebensverlängerung durch die zweite Linie (Ebi *et al.*, 1997). Die zweite Linie ist im Allgemeinen weniger effektiv als die erste (Kelly, 2013; Pelayo Alvarez *et al.*, 2013). Dennoch ist bei Patienten, die mindestens 45 Tage nach Abschluss der Primärtherapie rezidivfrei bleiben, eine zweite Therapielinie einer ausschließlich

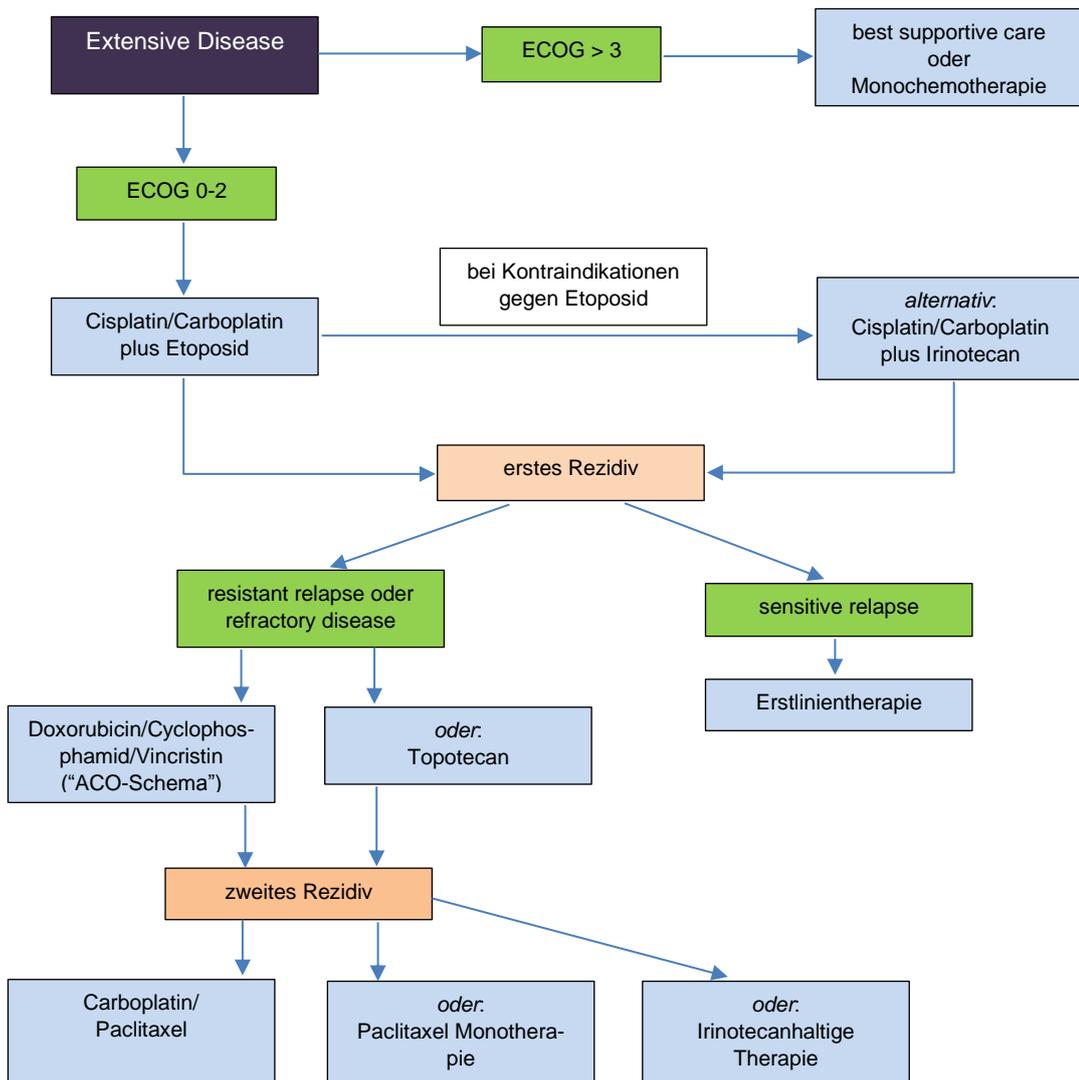
symptomatischen Therapie vorzuziehen, sofern der Allgemeinzustand des Patienten eine weitere Therapie erlaubt (Ebi *et al.*, 1997; Owonikoko *et al.*, 2012; Kelly, 2013). Topotecan ist in verschiedenen Ländern als Standardtherapie etabliert (Kelly, 2013; Asai *et al.*, 2014). Weitere wirksame Substanzen sind Amrubicin, Irinotecan und Paclitaxel (Asai *et al.*, 2014). Bei Patienten der Gruppe sensitive relapse besteht die Möglichkeit, das Schema der ersten Linie in der Zweitlinientherapie erneut zu verwenden (Rossi, Martelli and Di, 2013).

Drittlinientherapie

Es gibt wenige Daten über die Effektivität einer dritten Linie. Untersuchungen zeigten vielversprechende Ansätze, bislang jedoch keine eindeutigen Ergebnisse (Asai *et al.*, 2014; Simos *et al.*, 2014). Ob eine Drittlinientherapie angeraten werden sollte, ist daher in erster Linie abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten (Asai *et al.*, 2014).

Im Folgenden findet sich ein Schaubild als Zusammenfassung der Therapieempfehlungen beim kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium Extensive Disease:

Abbildung 3: Therapieschema Extensive Disease



Neue Therapieansätze beim Kleinzelligen Lungenkarzinom

Die Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms hat insgesamt wenig Änderungen erfahren (Kalemkerian *et al.*, 2013). Die in den letzten Jahren und Jahrzehnten entdeckten molekularbiologische Angriffspunkte, die beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom neue therapeutische Möglichkeiten eröffneten, wie zum Beispiel EGFR (epidermal growth factor receptor) oder BRAF (B-rapidly accelerated fibrosarcoma) enttäuschten bisher beim Kleinzeller (Chan and Coward, 2013; Asai *et al.*, 2014; Morabito *et al.*, 2014). Es gibt jedoch vielversprechende Ansätze, die aktuell weiter erforscht werden.

Immuntherapie

Die Immuntherapie ist sowohl bei der Behandlung von kleinzelligen als auch von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen Gegenstand intensiver Forschung (Domagala-Kulawik, 2015; Castellanos and Horn, 2016). Ziel der Immuntherapie ist es, das Immunsystem des Patienten bei der Immunantwort gegen die malignen Zellen zu unterstützen. Interleukin-2 oder Interferon enttäuschten bisher in der Therapie kleinzelliger Lungenkarzinome (Calles and Álvarez, 2019). Der Therapieeinsatz von Vaccinen, beispielsweise gegen Oberflächenproteine auf Tumorzellen (z.B. gangliosid fucosyl GM1 oder polysialic acid) wird limitiert durch die hierdurch induzierten Nebenwirkungen (Calles and Álvarez, 2019).

Nivolumab ist ein inhibitorischer Ligand, der am programmed death 1 receptor (PD-1) auf der Zelloberfläche von aktivierten Lymphozyten bindet. PD-1 wird auch von tumoreigenen Liganden gebunden, was zur Inaktivierung der T-Zelle und damit zur Umgehung der Immunantwort durch die Tumorzellen führt. Die Blockade von PD-1 verhindert die Interaktion zwischen Tumorzellen und aktivierten Lymphozyten, so dass deren Inaktivierung ausbleibt. Nivolumab erleichtert es daher dem Immunsystem, die malignen Zellen anzugreifen. Bei Patienten mit Rezidiv eines kleinzelligen Lungenkarzinoms zeigte die Immuntherapie bereits erste Erfolge in der Zweitlinientherapie. Hier wurden durch Nivolumab als Monotherapie und auch mit einer Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab vielversprechende Ergebnisse erzielt (Taylor *et al.*, 2015; Antonia *et al.*, 2016).

Ipilimumab ist ein gegen CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) gerichteter monoklonaler IgG-Antikörper. CTLA-4 hemmt im aktivierten Zustand zytotoxische T-Zellen und begünstigt somit das maligne Wachstum. Durch Bindung von Ipilimumab wird die Bindung des Liganden und damit die Aktivierung von CTLA-4 unterbunden, die hemmende Wirkung auf zytotoxische T-Zellen entfällt. Dies führt zur T-Zell-Aktivierung und -proliferation und steigert so die Immunantwort des Körpers gegen den Tumor. Die Kombination von Ipilimumab und einer Chemotherapie aus Platin/Etoposid erbrachte allerdings keinen Überlebensvorteil in einer Phase-III-Studie und erhöhte die Toxizität der Therapie (Reck *et al.*, 2013, 2016).

Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen PD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1), der die Interaktion zwischen PD-1 und dem B7-1-Rezeptor hemmt. Eine Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Platin/Etoposid) als Erstlinientherapie bei Patienten mit kleinzelligem

Lungenkarzinom im Stadium Extensive Disease. Hierbei zeigten sich positive Ergebnisse, mit Atezolizumab fand sich zum ersten Mal seit einigen Jahrzehnten ein Medikament, das die Überlebenszeit signifikant verbessern konnte (Shames *et al.*, 2018).

Aktuell laufen Untersuchungen einer Monotherapie mit Durvalumab (Anti-PD-L1-monoklonaler-IgG-Antikörper) und der Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab (Anti-CTLA-4-IgG-Antikörper) (Calles and Álvarez, 2019).

Ein weiterer Ansatzpunkt der Immuntherapie sind Toll-like-Rezeptoren. An diesen setzt Lefitolimod an, ein DNA-basierter Agonist von Toll-Like-Rezeptor 9, welcher auf dendritischen Zellen exprimiert wird und zur Interferon- α -Sekretion führt. Hierdurch werden Monozyten, natürliche Killerzellen und T-Zellen aktiviert. Für kleinere Patientengruppen (solche mit weniger aktivierten CD-86-positiven B-Zellen) konnte mit Hilfe dieser Therapie ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Thomas *et al.*, 2017).

Auch das Delta-Like-Protein3 (DLL-3) ist von Interesse für die Immuntherapie. Dieses Protein ist bei etwa 80 % der kleinzelligen Lungenkarzinome aberrant exprimiert (Tanaka *et al.*, 2018). Mit Rovalpituzumab-Tesirine wurde ein spezifisches Medikament, bestehend aus einer chemotherapeutisch wirksamen Substanz und einem spezifischen Antikörper gegen DLL-3, entwickelt (Rossi, 2017). Erste Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse (Rudin *et al.*, 2016; Carbone *et al.*, 2018), Rovalpituzumab-Tesirine wird derzeit in weiteren Studien geprüft.

2.2.8 Prognose

Das Lungenkarzinom ist eine maligne Erkrankung mit hoher Sterblichkeit, dabei ist insbesondere beim kleinzelligen Lungenkarzinom die Lebenserwartung aufgrund der hohen Aggressivität der Erkrankung und der oft späten Diagnosestellung im bereits fortgeschrittenen Stadium stark eingeschränkt. Die mediane Überlebenszeit („median overall survival“, OS) liegt im frühen Stadium (Limited Disease) bei 15 – 20 Monaten, bei fortgeschrittenen Verläufen (Extensive Disease) reduziert sie sich auf 8 – 13 Monate (Chan and Coward, 2013; Elias, 2013). Nur 20 – 40 % der Patienten mit Limited Disease und < 5 % der Patienten mit Extensive Disease überleben 2 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 10 – 13 % (Limited Disease) bzw. 1 – 2 % (Extensive Disease) (Elias, 2013). Nach dem ersten Rezidiv überleben die Patienten

durchschnittlich 2 – 6 Monate. Verschiedene Faktoren erlauben eine Abschätzung der Prognose des einzelnen Patienten. Große Bedeutung hat der Allgemeinzustand des Patienten, da dieser auch über die Durchführbarkeit einer systemischen Therapie entscheidet (Wolf *et al.*, 2017). Weitere wichtige Faktoren sind die Tumorausdehnung (Limited oder Extensive Disease) und die Dauer der rezidivfreien Zeit nach Abschluss der ersten Therapielinie, die ein Maß für die Therapiesensitivität der Erkrankung ist (Kelly, 2013). Auch die klinische Präsentation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kann hinweisend sein, asymptomatische Patienten mit Zufallsbefund haben eine bessere Prognose als solche mit symptomatischer Erkrankung (Buccheri and Ferrigno, 2004). Zudem können verschiedene Laborparameter zur Prognoseabschätzung herangezogen werden: Patienten mit hohem Hämoglobin, hohem Serumnatrium und hohen Serum-Globulin-Werten überleben länger, während eine starke LDH-Erhöhung als ungünstig anzusehen ist (Mohan *et al.*, 2006; Foster *et al.*, 2009; Castillo *et al.*, 2016). Ein weiterer Parameter mit prognostischer Bedeutung ist das Verhältnis aus Albumin und Globulin („albumine globuline ratio“, AGR = Gesamtprotein/(Gesamtprotein-Albumin)). Hohe Werte sind prognostisch günstig (Zhou *et al.*, 2016).

2.3 Fragestellung

Nach Jahren des Stillstands in der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms kann durch die Hinzunahme der Immuntherapie zusätzlich zur Chemotherapie ein Benefit für betroffene Patienten erreicht werden. Insgesamt bleibt die zytostatische Therapie die Hauptsäule in der Behandlung von Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium Extensive Disease. Aufgrund der sehr schlechten Prognose der Grunderkrankung, des oft reduzierten Allgemeinzustandes und der Nebenwirkungen der Erstlinientherapie bekommen relativ wenige Patienten eine zweite Therapielinie, entsprechend noch weniger eine Dritt- oder Mehrlinientherapie. Dies führt dazu, dass es zu wenige Daten gibt, um die optimale Behandlungssequenz solcher Patienten festzulegen. Diese Arbeit soll dazu beitragen, ein Patientenkollektiv zu identifizieren, das trotz des palliativen Therapieansatzes von einer dritten oder weiteren Therapielinie profitieren könnte. Zudem möchten wir erfahren, ob sich die Behandlungsergebnisse des metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinoms in unserer monozentrischen Untersuchung mit internationalen Erfahrungen decken.

Insbesondere folgende Fragen sollen geklärt werden:

1. Wie wurden die Patienten im Stadium Extensive Disease in unserem Zentrum in der Erstlinientherapie behandelt? Wie waren die Überlebensdaten in den verschiedenen Gruppen?
2. Wie waren die Überlebensdaten im Homburger Kollektiv gegenüber denen anderer publizierter Daten? Gab es Unterschiede in Patientencharakteristika oder durchgeführter Therapie?
3. Wie viele Patienten erhielten eine Dritt- oder Mehrlinientherapie?
4. Gibt es Patienten, die besonders lange gelebt haben (long term survivor)? Welche Charakteristika hat diese Patientengruppe?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Zunächst erfasst wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum von 01.01.2004 bis 04.01.2012 mit Verdacht auf oder gesicherter Tumorerkrankung der Lunge an der Universitätsklinik Homburg vorstellten. Unter der ICD-10-Diagnose C34.- (Lungenkarzinom) wurden in diesem Zeitraum 1760 Patienten codiert. Eine Differenzierung zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Karzinomen war über den codierten ICD-10-Schlüssel nicht möglich. Die verfügbaren Arztbriefe dieser Patienten wurden gesichtet, anhand der hier aufgeführten Diagnose erfolgte eine weitere Unterteilung: Alle Patienten, bei denen sich der Verdacht auf ein Lungenkarzinom nicht bestätigte oder bei denen ein nicht-kleinzelliges Karzinom vorlag, wurden nicht weiter berücksichtigt und im Rahmen dieser Arbeit nicht weiterverfolgt. Im Zuge der histologischen Aufarbeitung verblieben 188 Patienten, die für die weitere Untersuchung von Interesse waren. All diese Patienten litten an einem kleinzelligem Lungenkarzinom oder an einem Misch tumor mit kleinzelliger Komponente.

3.1.1 Histologie

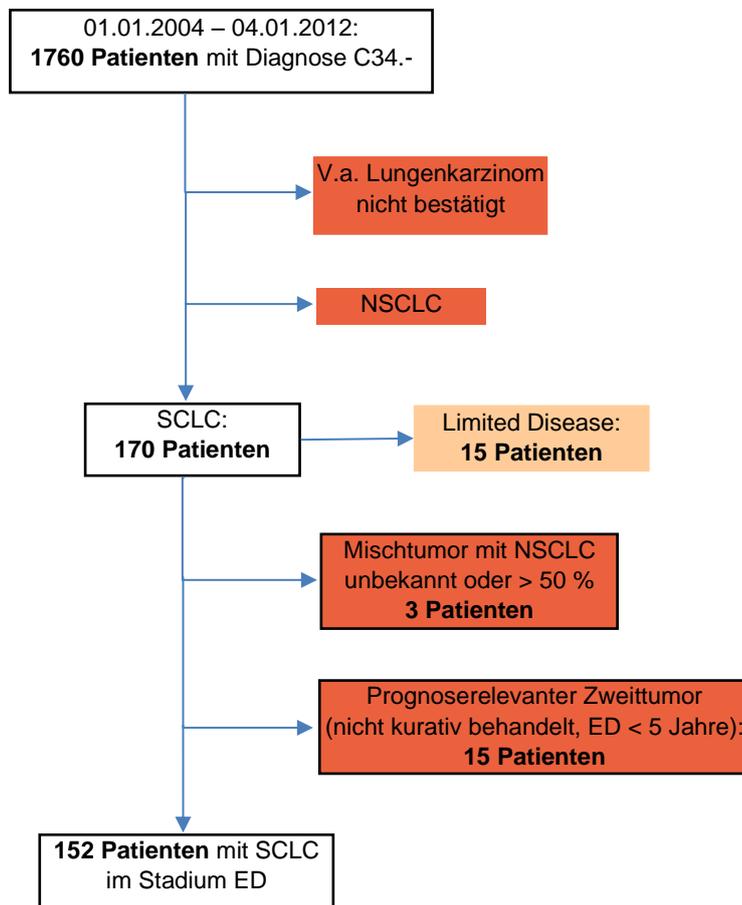
Im Rahmen dieser Arbeit sind Patienten von Interesse, bei denen in der histologischen Untersuchung ein kleinzelliges Lungenkarzinom festgestellt wurde. Kombinierte Tumoren mit kleinzelliger Komponente haben jedoch ähnliche Charakteristika wie rein kleinzellige Karzinome. Auch die Behandlung unterscheidet sich nicht (Luo *et al.*, 2015). Daher wurden Patienten mit Misch tumor unter bestimmten Voraussetzungen in das beobachtete Kollektiv aufgenommen. Bei Vorliegen eines kombinierten Tumors wurden zusätzlich die Ergebnisse der histologischen Untersuchung des Primärtumors gesichtet. Ein Einschluss des Patienten erfolgte nur, wenn der Anteil der kleinzelligen Tumorzellen im histologischen Präparat mindestens 50 % betrug. Bei dominierender nicht-kleinzelliger Komponente wurden die Patienten dagegen aus dem untersuchten Patientenkollektiv ausgeschlossen. Dieser Fall traf nur auf einen Patienten zu, bei einer weiteren Patientin mit Misch tumor war der Anteil der kleinzelligen Komponente nicht bekannt, auch sie wurde aus der Betrachtung ausgenommen.

3.1.2 Nebenerkrankungen

Bei Patienten, bei denen eine weitere Tumorerkrankung bekannt war, wurde weiter differenziert. In die Betrachtung mit aufgenommen wurden nur solche Patienten, bei denen die Zweittumor-Erkrankung mindestens 5 Jahre zurücklag und kurativ behandelt wurde. Diese Bedingungen wurden von 18 Patienten erfüllt, bei denen damit ein Einschluss möglich war. 16 Patienten konnten nicht in das untersuchte Kollektiv eingeschlossen werden, da die geforderten Kriterien nicht erfüllt waren.

Nach Anwendung der genannten Kriterien verblieben 169 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium Limited oder Extensive Disease für die weitere Betrachtung:

Abbildung 4: Schema Patientenauswahl



3.1.3 Vollständigkeit der Daten

Bei den verbleibenden 169 Patienten wurden Erkrankungsverlauf und Therapie anhand der verfügbaren Krankenakten rekonstruiert. Bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung wurden standardisierte Diagnosebögen vom behandelnden Arzt ausgefüllt. Diese erfassen unter anderem Symptomatik, Tumorausbreitung bzw. -stadium und die geplante Therapie. Bei Wiedervorstellung des Patienten wurde ein ähnlich aufgebauter Verlaufsbogen ausgefüllt. Dieser erfragt den aktuellen Tumorstatus, das vorliegende Tumorstadium, den Leistungszustand des Patienten, bisher durchgeführte oder geplante therapeutische Maßnahmen und aufgetretene Nebenwirkungen. Wurde die ambulante oder stationäre Betreuung des Patienten in der Universitätsklinik nicht fortgeführt, beispielsweise aufgrund einer Weiterbehandlung andersorts oder beim Tod des Patienten, wurde ein Abschlussbogen ausgefüllt. Hier wurden übersichtlich Grund des Ausscheidens, Todesdatum, direkte Todesursache sowie Grundleiden, Tumorstatus und mögliche Autopsiedaten aufgeführt. Bei 131 Patienten lag mindestens einer dieser Bögen vor. Weitere Daten, insbesondere die Sterbedaten, wurden mit Hilfe des saarländischen Krebsregisters vervollständigt, bei Patienten aus Rheinland-Pfalz mit Hilfe des Krebsregisters Rheinland-Pfalz.

Probleme ergaben sich bei Patienten, die aus keinem der beiden Bundesländer Saarland und Rheinland-Pfalz stammten. Bei Patienten aus Niedersachsen, Frankreich oder vom Militärkrankenhaus in Landstuhl, die konsiliarisch an der Universitätsklinik Homburg gesehen wurden, konnte der weitere Verlauf nicht verfolgt werden. In solchen Fällen können nur die vorliegenden Daten genutzt und in die statistische Auswertung mit einbezogen werden.

3.1.4 Stadium

Die Einteilung der Patienten in verschiedene Stadien erfolgt unter anderem auf Grundlage der TNM- und UICC-Klassifikation nach dem IASLC Lung Cancer Staging Project. Seit 01.01.2017 ist die aktuelle Version UICC-8 gültig.

Die Ausdehnung des Primärtumors wird mit Hilfe der Stadien T0 – T4 bzw. mit Tis oder TX angegeben.

Tabelle 2: Beschreibung der T-Stadien (Tumor) in siebter Edition
(Rami-Porta *et al.*, 2014; Wolf *et al.*, 2017)

T0	Kein Primärtumor nachweisbar
TX	Positive Sputum- oder BAL-Zytologie (bronchoalveoläre Lavage) ohne Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
T1a	Größter Durchmesser ≤ 2 cm
T1b	Größter Durchmesser > 2 cm und ≤ 3 cm
T2	größter Durchmesser > 3 cm und ≤ 7 cm oder Infiltration des Hauptbronchus oder Infiltration der viszeralen Pleura oder tumorbedingte partielle Atelektase
T2a	Größter Durchmesser > 3 cm und ≤ 5 cm
T2b	Größter Durchmesser > 5 cm und ≤ 7 cm
T3	größter Durchmesser > 7 cm oder Infiltration von Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard oder Tumor im Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina, aber ohne Beteiligung der Karina oder Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina oder zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Tabelle 3: Beschreibung der T-Stadien in achter Edition(Wolf *et al.*, 2017)

(Änderungen zur siebten Auflage der Klassifikation sind blau markiert)

T0	Kein Primärtumor nachweisbar
TX	Positive Sputum- oder BAL-Zytologie (bronchoalveoläre Lavage) ohne Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
T1b	Größter Durchmesser > 1 cm und ≤ 2 cm
T1c	Größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
T2	Größter Durchmesser > 3 cm und ≤ 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen kann
T2a	Größter Durchmesser > 3 cm und ≤ 4 cm
T2b	Größter Durchmesser > 4 cm und ≤ 5 cm
T3	größter Durchmesser > 5 cm und ≤ 7 cm oder Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietaler Pleura und superiorem pulmonalem Sulcus), N. Phrenicus, parietalem Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	Tumor > 7 cm mit Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina oder zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Der Befall von Lymphknoten wird mit den Stadien N0 – N3 oder mit NX beschrieben.

Tabelle 4: Beschreibung der N-Stadien (Lymphknoten) in siebter Edition(Rami-Porta *et al.*, 2014; Wolf *et al.*, 2017)

N0	Keine Lymphknotenmetastasen
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten

N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten

Tabelle 5: Beschreibung der N-Stadien in achter Edition

(Wolf *et al.*, 2017)

(Änderungen zur siebten Auflage der Klassifikation sind **blau** markiert)

N0	Keine Lymphknotenmetastasen
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten

Das Vorhandensein von Fernmetastasen wird durch die Stadien M0 – M1 oder MX angegeben.

Tabelle 6: Beschreibung der M-Stadien (Metastase) in siebter Edition

(Rami-Porta *et al.*, 2014; Wolf *et al.*, 2017)

M0	Keine Fernmetastasen
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar
M1	Fernmetastasen
M1a	separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder Pleura mit knotigem Befall oder maligner Pleuraerguss oder maligner Perikarderguss
M1b	Fernmetastasen

Tabelle 7: Beschreibung der M-Stadien in achter Edition

(Wolf *et al.*, 2017)

(Änderungen zur siebten Auflage der Klassifikation sind **blau** markiert)

M0	Keine Fernmetastasen
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar

M1	Fernmetastasen
M1a	separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder Pleura mit knotigem Befall oder maligner Pleuraerguss oder maligner Perikarderguss
M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
M1c	Mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Aus den TNM-Konstellationen entstand die UICC-Klassifikation in siebter bzw. achter Edition.

Tabelle 8 Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7
(Rami-Porta *et al.*, 2014; Wolf *et al.*, 2017)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a/b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a/b	N2	M0
	T2 a/b	N2	M0
	T3	N1/2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N0/1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b

Tabelle 9: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8
(Wolf *et al.*, 2017)

(Änderungen zur siebten Auflage der Klassifikation sind blau markiert)

<i>Stadium</i>	<i>Primärtumor</i>	<i>Lymphknoten</i>	<i>Fernmetastasen</i>
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2 a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1 a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b

Der Beobachtungszeitraum umfasst die Zeit von 05/2004 bis 01/2012. Die Klassifikation der Patienten erfolgte daher nach UICC-6 oder UICC-7. Bei den Patienten, bei denen die Diagnose vor 2009 gestellt wurde, fand die zu dieser Zeit aktuelle sechste Auflage der TNM-Klassifikation Anwendung (Rami-Porta *et al.*,

2014). Um eine einheitliche Klassifikation aller Patienten zu erreichen, wurde bei diesen Patienten das Stadium überprüft und, falls notwendig, an die siebte Auflage der TNM-Klassifikation angepasst. Folgende Punkte waren von diesen Änderungen betroffen (Rami-Porta *et al.*, 2014):

- innerhalb von T1 wird abhängig von der Größe des Tumors weiter unterteilt in T1a und T1b
- innerhalb von T2 wird abhängig von der Größe des Tumors weiter unterteilt in T2a und T2b
- ehemals als T2 klassifizierte Tumoren mit einem Durchmesser > 7 cm werden als T3 klassifiziert
- ehemals als T4 klassifizierte Tumoren mit einem weiteren Herd innerhalb desselben Lungenlappens werden als T3 klassifiziert
- ehemals als M1 klassifizierte Tumoren mit einem weiteren Herd in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen werden als T4 klassifiziert
- ehemals als T4 klassifizierte Tumoren mit pleuraler Disseminierung (pleurale Metastasen oder maligner Pleuraerguss) werden als M1a klassifiziert
- innerhalb von M1 wird weiter unterteilt in M1a (kontralaterale Lunge, Pleura oder Perikard betroffen) und M1b (Fernmetastasen)

Während der Zeit der Datenauswertung kam es zu einer weiteren Änderung der UICC-Klassifikation. Auf eine erneute Anpassung des Stadiums der betrachteten Patienten an die aktuell gültige UICC-8-Klassifikation wurde bewusst verzichtet, da diese zum Zeitpunkt des Stagings der untersuchten Patienten nicht relevant war.

Bei 168 Patienten lag das Stadium nach TNM und somit auch das nach UICC-7 vor. Bei zwei Patienten war unklar, ob eine Metastasierung vorlag (MX). Ein weiterer Patient wurde nur zur histologischen Diagnosesicherung an die Universitätsklinik Homburg überwiesen, das weitere Staging wurde anderenorts weitergeführt, so dass keine Aussagen zur Tumorausbreitung getroffen werden konnten (TX, NX, MX). Somit konnten nur drei Patienten nicht sicher nach UICC-7 klassifiziert werden, die Vollständigkeit ist damit als sehr gut zu bewerten. Für die vorliegende Arbeit wurde die Einteilung nach der Veterans´ Administration Lung Study Group (VALSG) als Klassifikationssystem verwendet, da sie im klinischen Alltag weiterhin regelhaft verwendet wird und sich beim kleinzelligen Karzinom durch Anwendung der TNM-

Einteilung weniger Vorteile bezüglich prognostischer Differenzierung zeigen, als dies beim NSCLC der Fall ist (Kalemkerian, 2011).

3.1.5 Betrachtung ossärer und cerebraler Metastasierung

Wie bereits bei Kang *et al.*(2016) oder Lekic *et al.* (2012) gezeigt, unterscheidet sich die Prognose der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom beim Auftreten von cerebralen oder ossären Metastasen gegenüber sonstigen Lokalisationen von Fernmetastasen. Patienten, bei denen bei Diagnosestellung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms bereits ossäre und/oder cerebrale Metastasen vorliegen, haben eine schlechte Prognose. Im Vergleich zu Fernmetastasen in anderen Organen sind diese Lokalisationen mit einer besonders großen Einschränkung der Überlebenszeit assoziiert. Aus diesem Grunde stellten wir Patienten mit cerebralen und/oder ossären Metastasen bei Erstdiagnose den Patienten gegenüber, bei denen ausschließlich Fernmetastasen in anderen Organen festgestellt wurden. Diese Kollektive wurden in der vorliegenden Arbeit gesondert betrachtet.

3.1.6 Therapie

Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit sind die durchgeführte Therapie und das Ansprechen auf diese Therapien. Auch die Überlebenszeit der Patienten ist interessant, da sie als Marker der Therapieeffektivität angesehen wird. Es wurden sowohl operative, chemotherapeutische und auch strahlentherapeutische Behandlungen erfasst. Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Chemotherapie als wichtigste Therapiesäule. Bei 21 Patienten wurde von einer Chemotherapie abgesehen, Gründe hierfür waren Tod vor Therapiebeginn, Ablehnung der Therapie durch den Patienten oder für die Therapie nicht ausreichender Allgemeinzustand. Diese Patienten fehlen in der Betrachtung des Therapieansprechens und wurden bei der Betrachtung der Überlebenszeit gesondert bewertet.

Bei der Betrachtung der sonstigen Therapieansätze (Operation, lokale Radiatio, Ganzschädelradiatio) treten Patienten auf, die neben der Chemotherapie mehr als eine weitere Therapie erhielten. Aufgrund der nicht limitierten Anzahl an sonstigen Therapieansätzen mit vielen verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten entstehen kleine Subgruppen mit konsekutiv geringer Gruppengröße, was die statistische Auswertung stark erschwert. Daher wird jeder Patient nur einer Therapie zugeordnet,

gewählt wurde dabei die Therapieform, die neben der Chemotherapie die zeitlich erste Therapie darstellt. Grundgedanke hinter dieser Überlegung ist die Annahme, dass die Therapie, die früh im Krankheitsverlauf durchgeführt wurde, prognostisch von größerer Relevanz ist als eine Therapie, die die Patienten erst im späteren Krankheitsverlauf erhielten.

3.1.7 Bewertung des Allgemeinzustands

Um den Allgemeinzustand der Patienten quantifizieren zu können, wurde der Karnofsky-Index verwendet. Falls dokumentiert, wurde dieser immer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung angegeben und beschreibt damit den Zustand des Patienten vor Therapiebeginn.

Tabelle 10: Bewertung des Allgemeinzustands nach Karnofsky
(Cancer Research Group, 2018)

Karnofsky (%)	ECOG	Symptomatik
100	0	Keine Beschwerden, asymptomatisch
90	0	Normale Aktivität möglich, geringe Symptomatik
80	1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70	1	Selbstversorgung, jedoch normale Aktivität nicht möglich
60	2	Hilfestellung nötig, jedoch selbstständig in den meisten Bereichen
50	2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	3	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt
30	3	Schwerbehindert, Hospitalisierung erforderlich
20	4	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	4	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	5	Tod

Bei 70 Patienten war der Karnofsky-Index dokumentiert. Aus Gründen der Übersicht wurden die Patienten bei der Analyse der Überlebenszeiten in verschiedene Gruppen zusammengefasst:

<i>Allgemeinzustand gut</i>	≙ Karnofsky-Index 90 % - 100 %
<i>Allgemeinzustand leicht eingeschränkt</i>	≙ Karnofsky-Index 70 % - 80 %
<i>Allgemeinzustand eingeschränkt</i>	≙ Karnofsky-Index 50 % - 60 %
<i>Allgemeinzustand stark eingeschränkt</i>	≙ Karnofsky-Index < 50 %

3.1.8 Labordiagnostik

Als prognostischer Faktor und zur Detektion eines Rezidivs ist die Laktat-Dehydrogenase (LDH) wertvoll. Zudem ist ihre Bestimmung im klinischen Alltag gängige Praxis, aus diesem Grunde wurde sie auch bei den Patienten unseres Kollektivs erfasst. Die Angabe bezieht sich dabei immer auf einen Zeitpunkt vor Beginn der Therapie. Dabei sind nicht bei allen Patienten LDH-Werte verfügbar, die laborchemischen Werte von 159 Patienten lagen vor (94,1 %). Die Vollständigkeit ist damit als sehr gut zu werten. Als unauffällig wurden Werte im Bereich von 0 U/l bis 262 U/l angesehen. Zur Beschreibung der Verteilung gaben wir den Median mit Standardabweichung an.

Die Neuronen-spezifische Enolase war dagegen bei nur wenigen Patienten bestimmt worden, daher wurde auf eine Erfassung und Analyse verzichtet.

3.1.9 Nachsorge

Um das Ansprechen auf die gewählte Therapie quantifizieren zu können, wurden alle dokumentierten Staging- und Nachsorgeuntersuchungen erfasst. Zur Standardisierung und Objektivierung der Befunde wurde die RECIST-Klassifikation („Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“) verwendet. Sie wurde im Jahre 2000 von einem internationalen Komitee veröffentlicht, 2009 erneut überarbeitet und gilt heute als der Goldstandard des Restagings. Sie basiert auf eindimensionaler Messung von Läsionen und beurteilt die Größenveränderung solider Tumoren während der Therapie (Therasse, Eisenhauer and Verweij, 2006; Vemuri *et al.*, 2014). Es wird unterschieden zwischen messbaren und nicht-messbaren Läsionen. Messbare Läsionen müssen im CT einen Durchmesser von ≥ 10 mm aufweisen, beim

konventionellen Röntgen mit ≥ 20 mm entsprechend mehr. Als nicht-messbare Läsionen werden alle Läsionen bezeichnet, die den Kriterien messbarer Läsionen nicht entsprechen. Hierunter fallen beispielsweise auch ossäre Metastasen, Aszites oder Pleuraerguss. Das Vorhandensein nicht-messbarer Läsionen wird ebenfalls für die Bewertung herangezogen, jedoch nicht quantifiziert. Aus der Gesamtbeurteilung messbarer und nicht-messbarer Läsionen entstehen verschiedene Gruppen des Ansprechens:

<i>complete response</i>	\triangleq Verschwinden aller messbaren Läsionen
<i>partial response</i>	$\triangleq \geq 30$ % Reduktion der Summe des Durchmessers aller messbaren Läsionen
<i>progressive disease</i>	$\triangleq \geq 20$ % Größenzunahme der Summe des Durchmessers aller messbaren Läsionen
<i>stable disease</i>	\triangleq kleine Veränderungen, die den oben genannten Kriterien nicht entsprechen

Bei 111 Patienten (77,6 % der Patienten unter Therapie) waren Staginguntersuchungen durchgeführt worden und die radiologischen Befunde einsehbar. Bei 79 Patienten aus dieser Gruppe (55,2 %) war die Einteilung nach RECIST dabei nicht in den vorliegenden Patientenakten dokumentiert. Bei diesen Patienten sichteten wir die verfügbaren radiologischen Befunde und teilten nach RECIST ein. Bei 7 Patienten (4,9 %), bei denen eine Therapie begonnen wurde, wurde sicher keine Nachsorge durchgeführt. Grund war bei 5 Patienten ein vorzeitiges Versterben, bei einem Patienten wurde die Therapie abgebrochen, bei einem weiteren war die Ursache unbekannt. Bei 25 weiteren Patienten (17,5 %) liegen keine Ergebnisse von Nachsorgeuntersuchungen vor, die jedoch geplant waren. Die Gründe hierfür sind im Nachhinein nicht mehr zu klären.

3.2 Methoden

3.2.1 Statistische Häufigkeitsanalyse

Mit den erhobenen Daten wurden statistische Häufigkeitsanalysen durchgeführt. Das Patientenalter wird angegeben als Median \pm Standardabweichung in Jahren.

Packyears (PY) als Mittelwert \pm Standardfehler in PY. Die Packyears-Angabe bezieht sich dabei immer auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose. Weiterer Tabakkonsum nach diesem Zeitpunkt findet daher in dieser Angabe keine Berücksichtigung. Die LDH wird angegeben als Median \pm Standardabweichung in U/l, der Karnofsky-Index als Median \pm Standardabweichung in Prozent.

3.2.2 Überlebenszeitanalyse

Ziel einer Überlebenszeitanalyse ist die Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen. Hierzu wird die Zeit von der Diagnosestellung bis zum Auftreten eines definierten Ereignisses herangezogen. In unserem Falle wurde der Todeszeitpunkt betrachtet. Ist das Ereignis bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht eingetreten, spricht man von zensierter Beobachtungszeit (Altman and Bland, 1998). Die Patientenrekrutierung erfolgte über einen Zeitraum von 8 Jahren. Die Erfassung der Überlebensdaten erfolgte im Jahre 2017, die Beobachtungszeit liegt damit zwischen mindestens fünf und höchstens 13 Jahren. Ziel ist es nun, mithilfe der bekannten zensierten und nicht-zensierten Daten die Wahrscheinlichkeit für das Überleben der Patienten zu berechnen. Dies gelingt durch die Anwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens. Bei dieser Methode werden die Beobachtungsintervalle nicht fest vorgegeben, sondern durch das Eintreten von Ereignissen definiert. Das jeweils neue Zeitintervall wird somit durch den Tod eines Patienten definiert. Für jedes Intervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Patient das Zeitintervall überlebt, falls er zu Beginn des neuen Zeitintervalls noch gelebt hatte. Die Gesamtwahrscheinlichkeit dafür, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, lässt sich dann darstellen als Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten (Ziegler, Lange and Bender, 2007). Als Angabe für die Überlebenszeit verwenden wir den Median \pm Standardfehler in Tagen. Die medianen Überlebenszeiten verschiedener Subgruppen wurden miteinander verglichen. Zur Überprüfung der Signifikanz festgestellter Unterschiede verwenden wir den Log Rank Test (Mantel-Cox), den Breslow-Test (Generalized Wilcoxon) und den Tarone-Ware-Test. Signifikanz wird angenommen, wenn alle drei Tests einen p-Wert kleiner 0,05 ergeben. Zeigt nur ein Teil der Tests Signifikanz an, wird dies zusätzlich angegeben. Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie wird zusätzlich die rezidivfreie Zeit berechnet. Ein neues Zeitintervall beginnt in diesem Fall mit dem Auftreten eines Rezidivs. Berechnet wird hierbei die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient, der vor

Beginn des Zeitintervalls rezidivfrei war, auch innerhalb des neuen Zeitintervalls kein Rezidiv erleidet. Die Angabe der rezidivfreien Zeit erfolgt äquivalent zu den Überlebenszeiten als Median \pm Standardfehler in Tagen. Die Berechnung von Signifikanz erfolgt analog dem Vorgehen bei der Überlebenszeit. Sämtliche statistische Analysen wurden mit Hilfe des Statistik-Software-Programmes SPSS Statistics® 25, IBM Inc., Armonk, NY, USA durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Stadium

4.1.1 Häufigkeiten

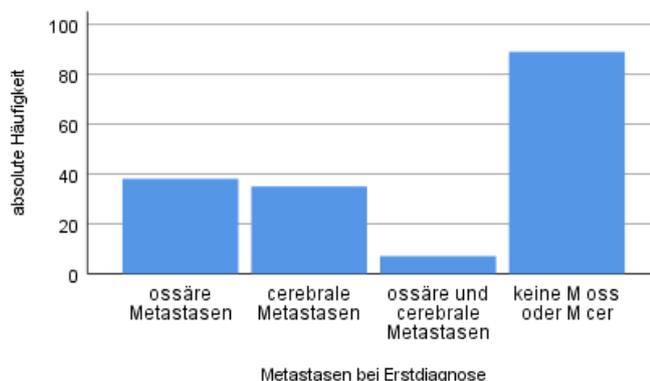
Die Patienten unseres Kollektivs wurden nach dem 2-Stufen-Staging-System der VALSG (veterans affairs lung study group) bewertet und, wenn möglich, dem Stadium Limited Disease oder Extensive Disease zugeordnet. Bei 3 der 169 Patienten (1,8 %) war diese Zuordnung nicht möglich. In allen drei Fällen wurden die Patienten nur zur histologischen Diagnosesicherung an die Innere Medizin V verlegt, weitere Staginguntersuchungen wurden in den zuweisenden Kliniken durchgeführt. Bei 14 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung ein limitiertes Stadium (8,3 %), bei 152 Patienten ein fortgeschrittenes (89,9 %). Dabei waren bei 91,7 % der Männer und 91,1 % der Frauen Fernmetastasen nachweisbar.

Metastasierung bei Extensive Disease

Von den 152 Patienten im fortgeschrittenen Stadium Extensive Disease lagen bei 72 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine cerebralen oder ossären Metastasen vor (47,4 %). Bei insgesamt 80 Patienten waren dagegen cerebrale und/oder ossäre Metastasen nachweisbar (52,6 %):

Hierbei lagen bei 38 Patienten ossäre Metastasen vor (25,0 %), cerebrale Metastasen waren bei 23 Patienten nachweisbar (23,0 %). 7 Patienten litten sowohl an ossären als auch cerebralen Metastasen (4,6 %).

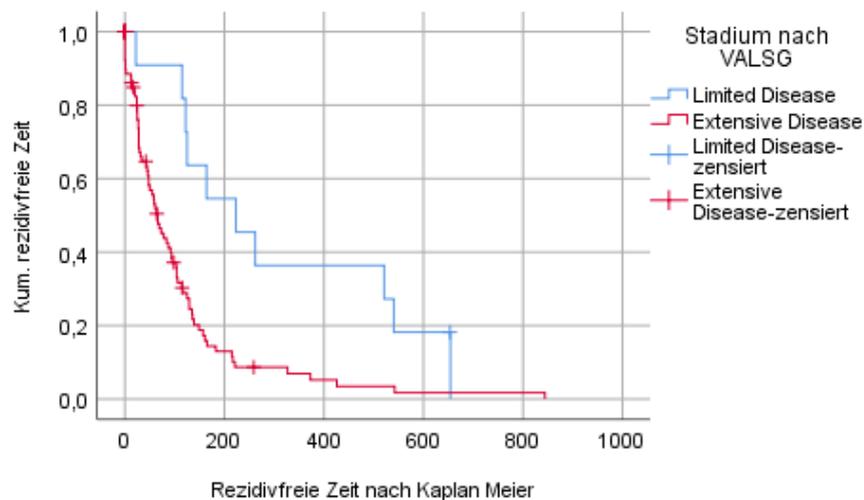
Abbildung 5: Balkendiagramm cerebrale und/ossäre Metastasierung



4.1.2 Rezidivfreie Zeit nach Stadium

In Abhängigkeit vom Stadium war ein signifikanter Unterschied in der Dauer der rezidivfreien Zeit nach dem Ende der ersten Therapielinie nachweisbar ($p = 0,04$ im Log-Rank und Generalized Wilcoxon bzw. $0,02$ im Tarone-Ware-Test). Patienten mit Limited Disease blieben median 223 Tage ohne Rezidiv (Standardfehler 75,4). Bei Patienten mit Extensive Disease beträgt die mediane Dauer bis zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs dagegen nur 66 Tage (Standardfehler 10,6).

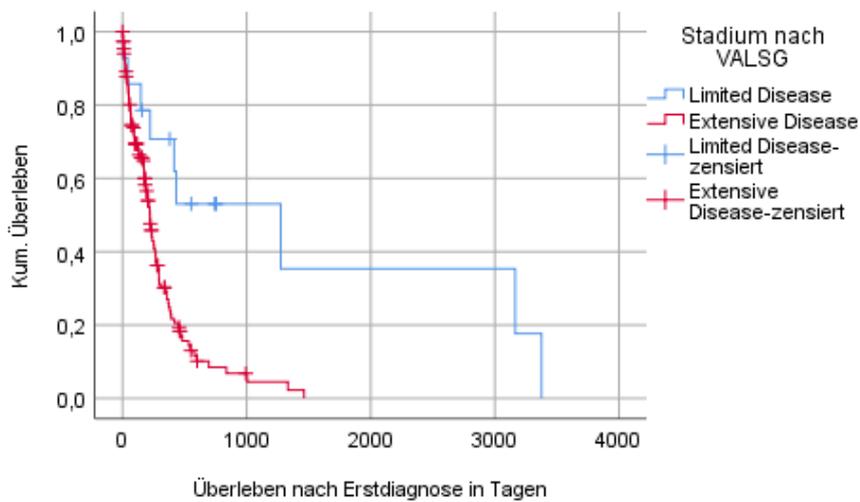
Abbildung 6: Rezidivfreie Zeit nach Stadium



4.1.3 Überleben nach Stadium

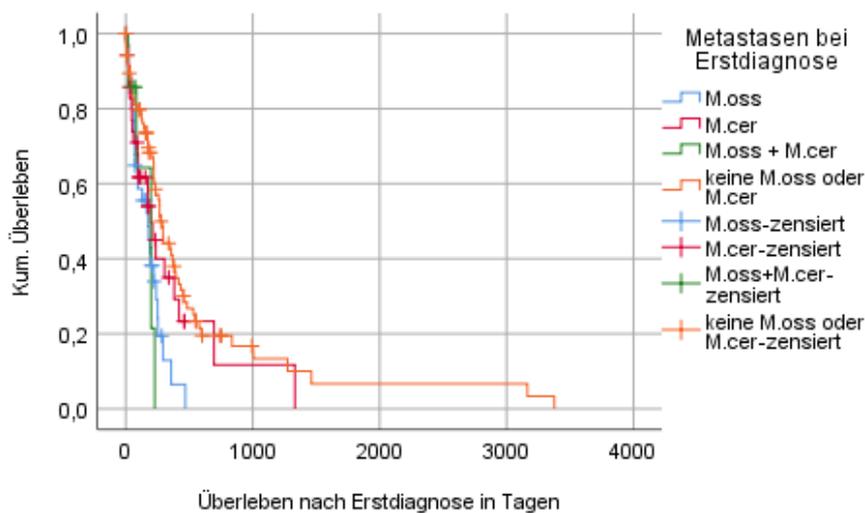
Die Patientengruppe im Stadium Limited Disease überlebte mit 1274 Tagen (Standardfehler 559,2) länger als die Gruppe mit Extensive Disease (median 221 Tage, Standardfehler 15,6). Diese Differenz ist statistisch signifikant (Log-Rank-Test $p = 0,01$, Generalized Wilcoxon $p = 0,037$, Tarone-Ware-Test $p = 0,008$).

Abbildung 7: Überlebensfunktion Stadium



Patienten ohne cerebrale oder ossäre Metastasierung überlebten median 272 Tage (Standardfehler 17,9). In der Gruppe mit ossärer Metastasierung beträgt die mediane Überlebenszeit 176 Tage (Standardfehler 36,1), in der Gruppe mit cerebraler Metastasierung liegt die mediane Überlebenszeit bei 198 Tagen (Standardfehler 27,4). Die Gruppe mit ossären und cerebralen Metastasen überlebte median 197 Tagen (Standardfehler 117,2). Statistische Signifikanz ist in zwei der drei Tests nachzuweisen (p-Werte: Log-Rank 0,004, Generalized Wilcoxon 0,64, Tarone-Ware 0,02).

Abbildung 8: Überlebensfunktion cerebrale und/oder ossäre Metastasierung



4.2 Limited Disease

4.2.1 Patientenkollektiv Limited Disease

Bei einem der 14 Patienten mit Limited Disease lag kein rein kleinzelliges Karzinom, sondern ein Misch tumor vor, bei dem die nicht-kleinzellige Komponente jedoch < 50 % betrug. Somit konnten alle Patienten mit Limited Disease in das Beobachtungskollektiv eingeschlossen werden. 10 Patienten (71,4 %) der Gruppe Limited Disease waren männlichen, 4 Patienten (28,6 %) weiblichen Geschlechts. Die männlichen Patienten überlebten mit median 2276 Tagen (Standardfehler 0) deutlich länger als die weiblichen Patienten (median 424 Tage, Standardfehler 563,5). Statistische Signifikanz war hierbei nicht nachweisbar. Bei 9 der 14 Patienten im Stadium Limited Disease (64,2 %) liegt der Karnofsky-Index vor Therapiebeginn vor, die meisten Patienten befanden sich in gutem Allgemeinzustand: 5 Patienten wurden mit einem Karnofsky-Index von 90 % bewertet (55,6 %), 1 Patient mit 80 % (11,1 %), 2 Patienten mit 70 % (22,2 %). Bei einem weiteren Patienten (11,1 %) lag ein deutlich reduzierter Karnofsky-Index von 50 % vor. Bei 12 der 14 Patienten (85,7 %) ist der Raucherstatus bekannt, 10 Patienten waren ehemalige Raucher (83,3 %), 2 Patienten rauchten fortgesetzt (16,7 %). Im Mittel rauchten die Patienten dabei 53,3 PY. Die Patienten mit Limited Disease waren median 71,5 Jahre alt.

4.2.2 Therapie Limited Disease

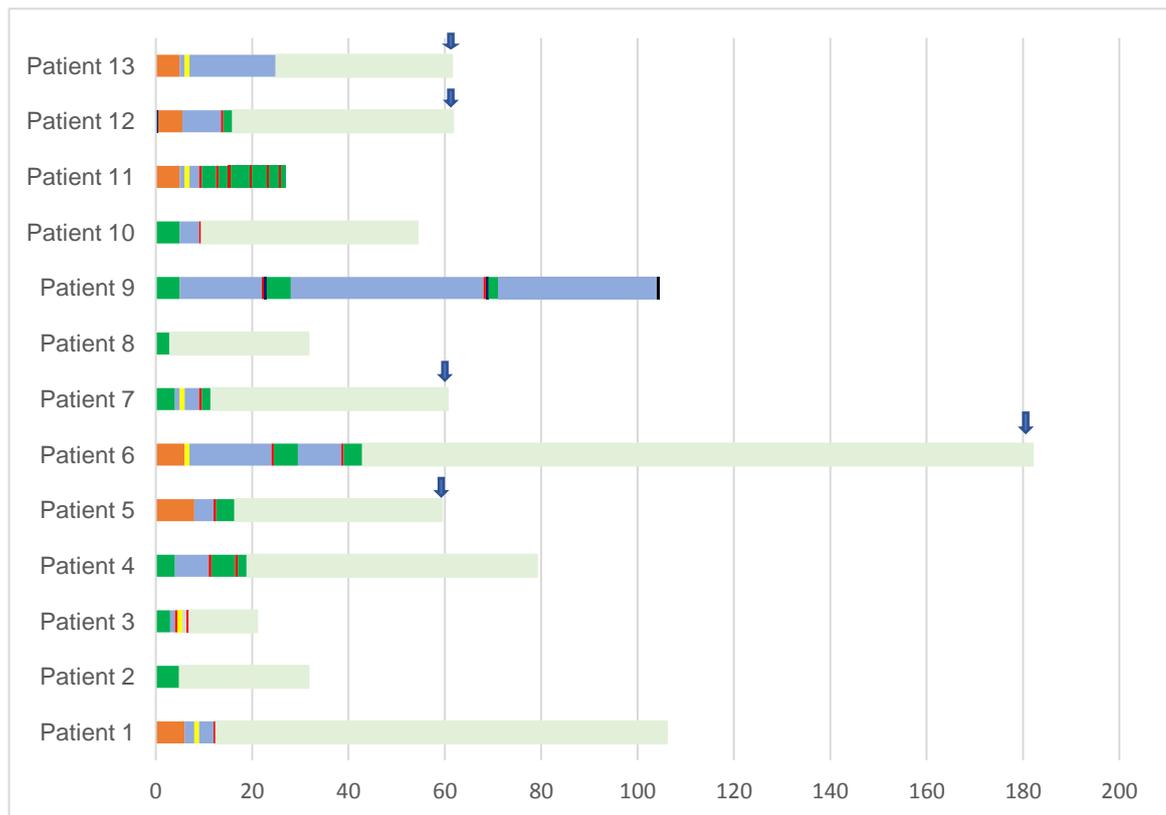
Für alle 14 Patienten mit Limited Disease war eine platinhaltige Chemotherapie vorgesehen. Ein Patient (7,1 %) lehnte jegliche Form der Therapie ab, 13 Patienten (92,9 %) erhielten eine tumorspezifische Therapie. 10 Patienten (76,9 % aller therapierten Patienten) konnten die erste Linie Chemotherapie mit mindestens 4 Zyklen regulär beenden, 3 Patienten (23,1 %) beendeten die Therapielinie vorzeitig. Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch war bei allen drei Patienten eine Reduktion des Allgemeinzustands. Alle 13 Patienten mit Limited Disease, bei denen eine Chemotherapie durchgeführt wurde, sprachen zunächst an. 11 Patienten (84,6 %) erreichten eine komplette oder partielle Remission, 2 Patienten (15,4 %) wurden mit stable disease bewertet.

Eine operative Therapie wurde bei 2 der 14 Patienten mit Limited Disease (14,3 %) ergänzend durchgeführt. Bei 7 Patienten (50 %) wurde die Chemotherapie in Kombination mit einer Radiatio des Primärtumors und Mediastinums als sequentielle

Radiochemotherapie durchgeführt. Eine prophylaktische oder palliative Ganzschädelradiation erhielten 6 Patienten (42,9 %). Warum bei 8 Patienten (57,1 %) darauf verzichtet wurde, war im Rahmen unserer Untersuchung nicht mehr nachzuvollziehen. 3 Patienten (21,4 %) erhielten die Ganzschädelradiatio prophylaktisch, 2 Patienten (14,3 %) wurden während des Krankheitsverlaufs palliativ schädelbestrahlt. Bei einem weiteren Patienten (7,1 %) ist aus der vorliegenden Dokumentation nicht zu entnehmen, ob es sich um eine palliative oder prophylaktische Ganzschädelradiatio gehandelt hat.

Im Folgenden sind die einzelnen Verläufe der Patienten mit Limited Disease in Form einer Grafik aufgeschlüsselt. Eine genaue Übersicht mit Angabe der durchgeführten Therapie findet sich auch in tabellarischer Form im Anhang (siehe auch Tabelle 15: Patienten Limited Disease). Das folgende Diagramm stellt die 13 Patienten mit Beginn einer Therapie auf der Y-Achse dar, auf der X-Achse ist die Zeit in Monaten aufgetragen.

Abbildung 9: Therapieverlauf Limited Disease



OP	Progress	Sequentielle RCT	CTX	Rezidivfreie Zeit	GSR	Zweit-Tumor	Überleben	Todeszeitpunkt

Bei 7 der 13 therapierten Patienten (53,8 %) sind die Sterbedaten bekannt, diese sind durch einen Pfeil in der Grafik gekennzeichnet. Ein Patient (Patient 9) schied aus der Betrachtung aus, da er nach Diagnose des kleinzelligen Lungenkarzinoms an einem Zweitmalignom erkrankte.

Rezidivfreie Zeit nach Erstlinientherapie - Limited Disease

Bei 10 Patienten ist der Zeitpunkt des ersten Tumorrezidivs bekannt. 9 Patienten mit Limited Disease (90 %) blieben mindestens 90 Tage nach Ende der Erstlinien-Chemotherapie rezidivfrei und waren damit „sensitive relapse“ zuzuordnen. 1 Patient (10 %) erlitt innerhalb von 90 Tagen nach Ende der Erstlinientherapie ein Rezidiv („resistant relapse“).

2ndline Therapie – Limited Disease

In zwei Fällen (15,4 %) wurde auf Wunsch des Patienten auf eine zweite Linie Chemotherapie verzichtet. 7 Patienten (53,8 %) im Stadium Limited Disease wurden mit einer zweiten Linie systemisch behandelt. Bei all diesen Patienten wurde die Linie mit mindestens 4 Zyklen regelhaft abgeschlossen. Bei 4 Patienten (30,8 %) konnte nicht geklärt werden, ob eine Zweitlinientherapie begonnen wurde.

3rdline Therapie - Limited Disease

Drei Patienten (23,1 %) erhielten eine dritte Linie. Ein Patient schloss die Drittlinientherapie mit mindestens 4 Zyklen regelhaft ab, bei zwei Patienten wurde die Linie vorzeitig abgebrochen. Grund hierfür war bei beiden Patienten ein Progress unter der gewählten Therapie.

4thline Therapie - Limited Disease

Zwei Patienten (15,4 %) wurden mit einer vierten Therapielinie behandelt. Bei einem Patienten wurde die Therapie regulär abgeschlossen, bei dem anderen zeigte sich ein Progress unter der Behandlung, so dass nach zwei Zyklen ein Wechsel des Therapieregimes vorgenommen und eine fünfte Linie begonnen wurde.

5thline Therapie - Limited Disease

Zwei Patienten (15,4 %) erhielten eine fünfte Linie. Bei einem liegen keine Informationen zum weiteren Therapieverlauf vor, bei dem zweiten wurde aufgrund von ungenügendem Ansprechen ein Wechsel des Therapieregimes vorgenommen und die fünfte Linie vorzeitig beendet.

6thline Therapie - Limited Disease

Ein Patient (7,7 %) wurde mit einer sechsten Linie therapiert. Jedoch wurde diese nach dem zweiten Zyklus abgebrochen, da sich ein Progress zeigte.

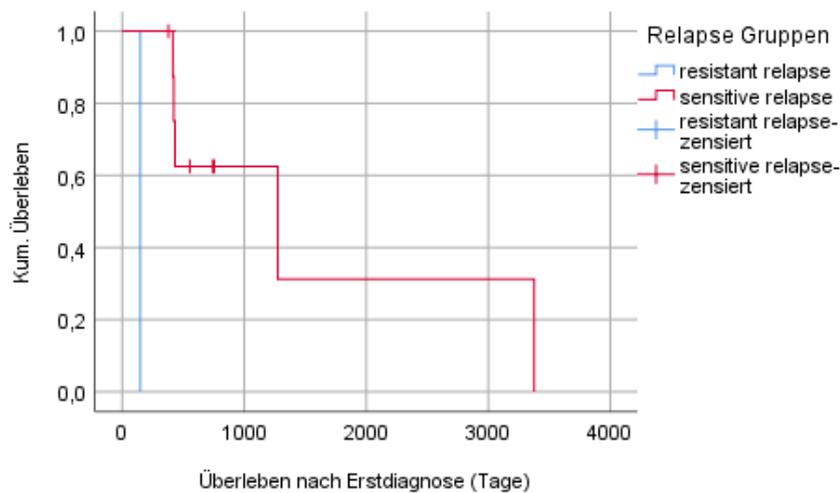
7thline Therapie - Limited Disease

Auch eine siebte Linie wurde bei diesem Patienten begonnen, allerdings liegen keine weiteren Informationen zu deren Verlauf vor.

4.2.3 Überleben Limited Disease

Die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe Limited Disease beträgt 1274 Tage (Standardfehler 821,1), die minimale Überlebenszeit liegt dabei bei 43 Tagen, die maximale bei 3376 Tagen. Die Patienten mit „sensitive relapse“, also gutem Ansprechen auf die Erstlinientherapie, überlebten dabei mit median 1274 Tagen (Standardfehler 638,5) deutlich länger als der eine Patient, der innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss der Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitt, er überlebte 147 Tage (Standardfehler 0). Eine Überlebenszeitanalyse der verschiedenen Therapiearme ist aufgrund der Vielzahl an Subgruppen und der sehr kleinen Patientenzahl von nur 13 therapierten Patienten im Stadium Limited Disease nicht sinnvoll, hierauf wurde verzichtet.

Abbildung 10: Überlebensfunktion Limited Disease nach Ansprechen



4.3 Patientenauswahl Extensive Disease

Im untersuchten Zeitraum waren 169 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom oder Misch tumor mit kleinzelligem Anteil im Tumorstadium Extensive Disease an der Inneren Medizin V des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg vorstellig. 152 Patienten (89,4 %) konnten in die Betrachtung mit aufgenommen werden, bei 18 Patienten (10,6 %) war ein Einschluss nicht möglich:

Drei Patienten wurden aufgrund der nicht passenden Histologie aus der Betrachtung ausgeschlossen. 15 Patienten hatten eine prognoserelevante Zweittumorerkrankung in der Vorgeschichte und wurden aus diesem Grund nicht weiter betrachtet. Zusammenfassend erfolgte der Ausschluss in 16,7 % der Fälle aufgrund der Histologie, in 78,9 % der Fälle aufgrund einer Zweittumorerkrankung. Auf beide Punkte wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

4.3.1 Histologie

Häufigkeiten

Bei Misch tumoren entschied der Anteil von kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Komponente darüber, ob ein Einschluss in das betrachtete Patientenkollektiv erfolgen konnte oder nicht. Bei 3 Patienten war histologisch die nicht-kleinzellige Komponente führend (> 50 %), diese Patienten wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen. Die anderen 8 Patienten mit Misch tumor litten an einem kleinzellig dominierten Primarius.

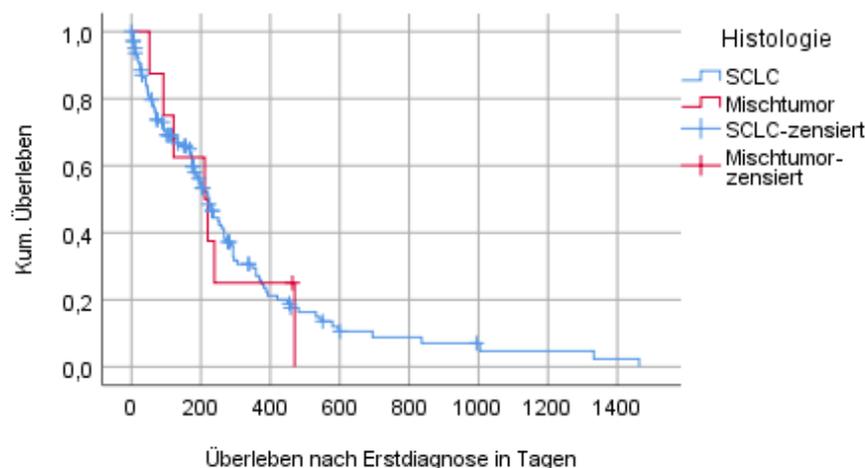
Bei diesen Patienten wurde die kleinzellige Komponente als prognosebestimmend angesehen, sodass ein Einschluss möglich war.

Im so entstandenen Patientenkollektiv bestand bei 144 Patienten (94,7 %) im Stadium Extensive Disease ein rein kleinzelliger Tumor. Bei 8 Patienten (5,3 %) war histologisch auch eine nicht-kleinzelliger Komponente nachweisbar.

Überleben

Betrachtet man die Patienten im Stadium IV ohne Berücksichtigung der gewählten Therapie oder sonstiger Faktoren, zeigt sich ein medianes Überleben von 221 Tagen (Standardfehler 16,5) bei histologisch reinem Kleinzeller. Bei Mischtumoren war die mediane Überlebenszeit mit 211 Tagen (Standardfehler 70,0) etwas kürzer, jedoch ohne Nachweis statistischer Signifikanz.

Abbildung 11: Überlebensfunktion Histologie



4.3.2 Zweittumorerkrankung

Häufigkeiten

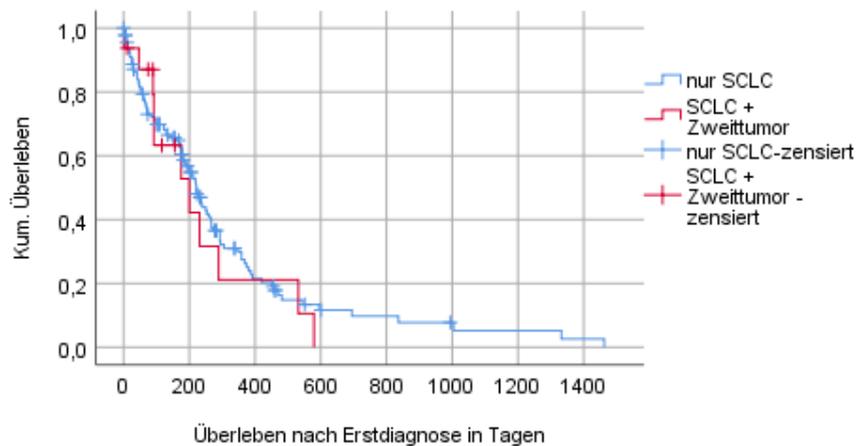
31 Patienten mit Extensive Disease litten an einer weiteren malignen Erkrankung (siehe auch Tabelle 14: Patienten mit Zweittumor). 16 dieser Patienten erfüllten die geforderten Bedingungen, so dass trotz Zweittumorerkrankung ein Einschluss in das untersuchte Kollektiv erfolgte. Bei 15 Patienten musste aufgrund der unklaren prognostischen Relevanz der Zweittumorerkrankung ein Ausschluss aus der

Betrachtung erfolgen (siehe auch Abbildung 4: Schema Patientenauswahl). Im verbleibenden Kollektiv besteht bei 136 Patienten (89,5 %) ausschließlich ein kleinzelliges Lungenkarzinom, in 10,5 % der Fälle zusätzlich eine weitere Tumorerkrankung.

Überleben

Unsere 16 Patienten mit Zweitmalignom überlebten median 200 Tage (Standardfehler 77,0). Im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Zweittumorerkrankung (medianes Überleben 221 Tage, Standardfehler 16,6 Tage) ergibt sich damit eine etwas kürzere Überlebenszeit, statistische Signifikanz war nicht nachweisbar.

Abbildung 12: Überlebensfunktion Zweittumor



4.4 Patientenkollektiv Extensive Disease

4.4.1 Geschlecht

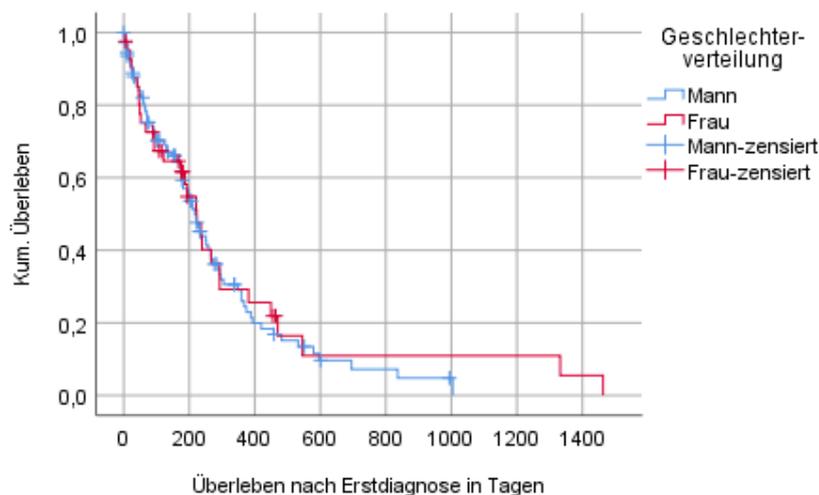
Häufigkeiten

Von den 152 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium Extensive Disease waren 41 weiblich (27,0 %) und 111 männlich (73,0 %).

Überleben

Betrachtet wird an dieser Stelle die Überlebenszeiten nach Geschlecht, unabhängig von der gewählten Therapie oder sonstigen Faktoren. Männer überlebten mit median 220 Tagen (Standardfehler 16,4) minimal kürzer als Frauen mit 223 Tagen (Standardfehler 29,6). Diese Differenz ist nicht signifikant.

Abbildung 13: Überlebensfunktion Geschlecht



4.4.2 Nikotinabusus

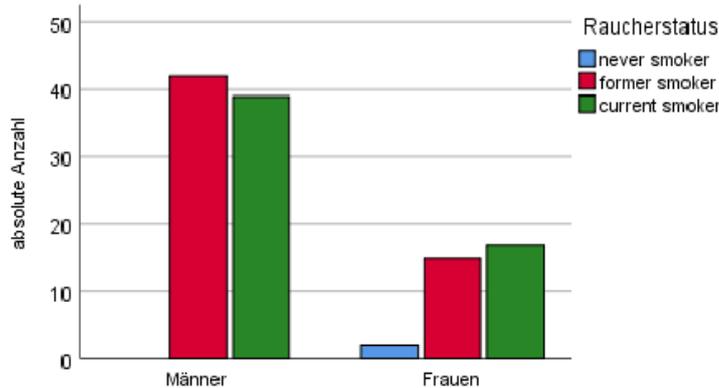
Häufigkeiten

Der Raucherstatus ist bei 115 Patienten (75,7 % aller Patienten mit ED-SCLC) bekannt, bei 37 Patienten (24,3 %) liegen diesbezüglich keine Daten vor. 56 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosstellung aktive Raucher („current smoker“, 36,8 %), 57 ehemalige Raucher („former smoker“, 37,5 %) und 2 Patienten hatten nie geraucht („never smoker“, 1,3 %).

Im männlichen Kollektiv gibt es 42 ehemalige Raucher (51,9 %), 39 aktive Raucher (48,1 %) und keinen Nichtraucher.

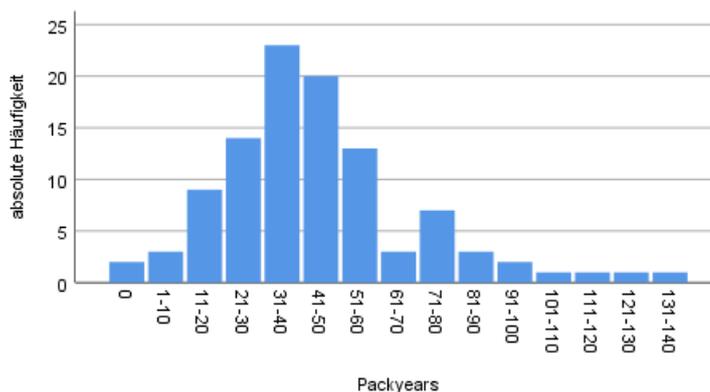
Das weibliche Kollektiv setzt sich aus 15 ehemaligen Rauchern (44,1%), 17 aktiven Rauchern (50 %) und 2 Nichtrauchern (5,9 %) zusammen.

Abbildung 14: Balkendiagramm Raucherstatus



Von den insgesamt 115 Patienten im Stadium Extensive Disease, bei denen ein Nikotinabusus bekannt war, liegt bei 103 Patienten zusätzlich eine Angabe zur Quantität des Nikotinkonsums in Packyears vor (89,6 %), während die Anzahl an PY bei 12 Patienten nicht dokumentiert ist (10,4 %). Durchschnittlich hatten die Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 47,8 PY geraucht (Standardfehler 2,5), das Maximum liegt bei 150 PY. Es zeigt sich folgende Verteilung:

Abbildung 15: Balkendiagramm quantitativer Nikotinkonsum



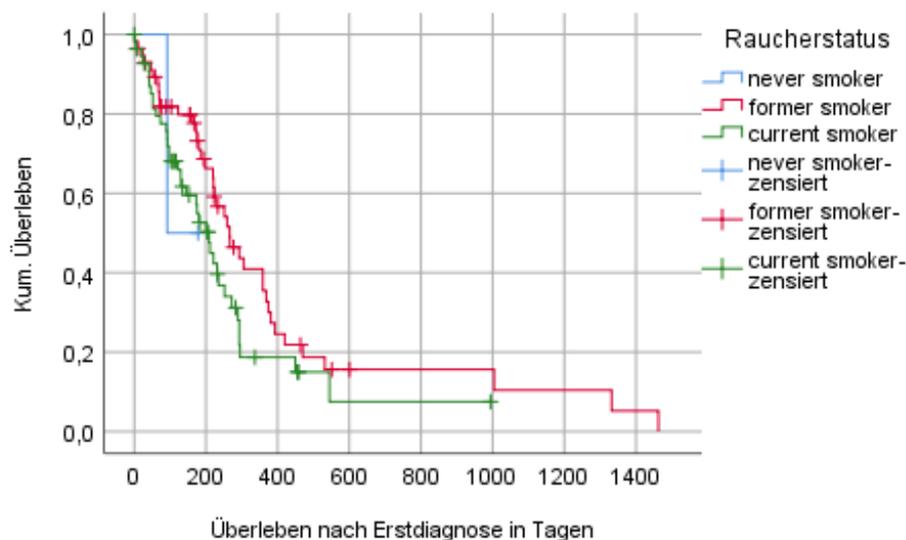
Die männlichen Patienten rauchten mit durchschnittlich 47,3 PY (Standardfehler 2,9) etwas weniger als die weiblichen Patienten mit 48,8 PY (Standardfehler 5,2).

Betrachtet man die Patienten im Stadium Limited Disease (N=12) als Vergleich zur oben analysierten Gruppe im fortgeschrittenen Stadium, liegt der Mittelwert bei 53,3 PY (Standardfehler 10,1) und damit etwas höher als in der Gruppe Extensive Disease.

Überleben

Ehemalige Raucher überlebten länger (median 266 Tage, Standardfehler 37,6 Tage) als aktive Raucher (median 209 Tage, Standardfehler 22,6 Tage). Nichtraucher lebten deutlich kürzer als die rauchenden Patienten (median 92 Tage, Standardfehler 0 Tage). Diese Differenz weist keine statistische Signifikanz auf.

Abbildung 16: Überlebensfunktion Nikotin

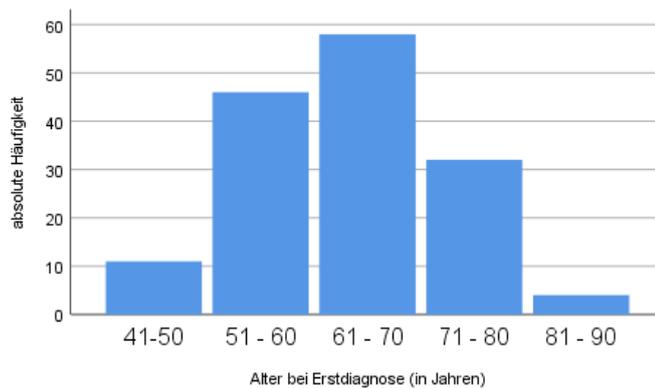


4.4.3 Alter bei Erstdiagnose

Häufigkeiten

Bei 151 Patienten (99,3 %) liegt das genaue Datum der Erstdiagnose vor, bei ihnen lässt sich das Erkrankungsalter genau berechnen. Bei einem Patienten (0,7 %) fehlt die Angabe des Diagnosedatums, so dass bei diesem Patienten keine genaue Berechnung des Erkrankungsalters erfolgen konnte. Der Altersmedian der Patientengruppe Extensive Disease liegt bei 64 Jahren (Standardabweichung 9,2 Jahre), die Spanne reicht von 43 Jahren bis 84 Jahren. Es zeigt sich folgende Altersverteilung:

Abbildung 17: Balkendiagramm Alter bei Erstdiagnose



Geschlecht und Alter

Betrachtet man die Gruppe der männlichen Patienten mit Extensive Disease, liegt der Altersmedian bei 65 Jahren (Standardabweichung 9,4 Jahre). Die weiblichen Patienten waren mit median 62 Jahren (Standardabweichung 8,5 Jahre) etwas jünger. Der jüngste männliche Patient war 43 Jahre alt, der älteste 84 Jahre. Die jüngste weibliche Patientin war ebenfalls 43 Jahre alt, die älteste 82 Jahre. Die Gruppe der 61- bis 70-Jährigen ist bei beiden Geschlechtern die zahlenmäßig stärkste der 10-Jahres-Altersgruppen.

Abbildung 18a: Balkendiagramm Alter Frauen

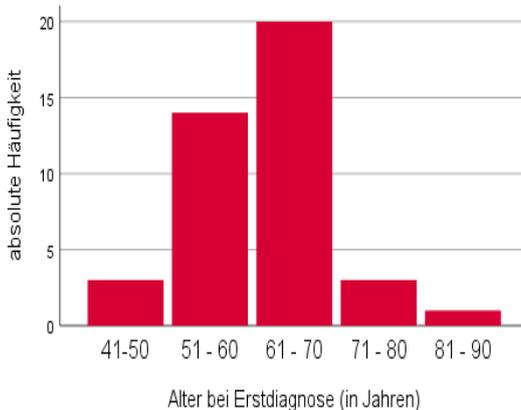
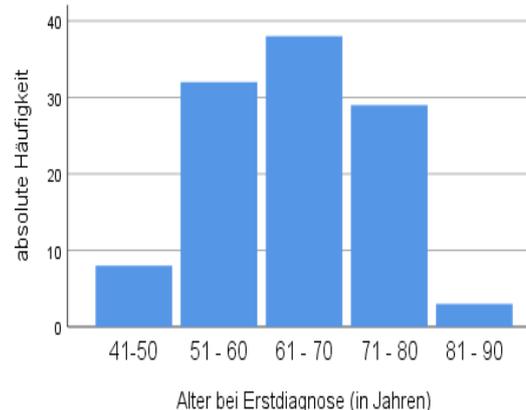


Abbildung 18b: Balkendiagramm Alter Männer



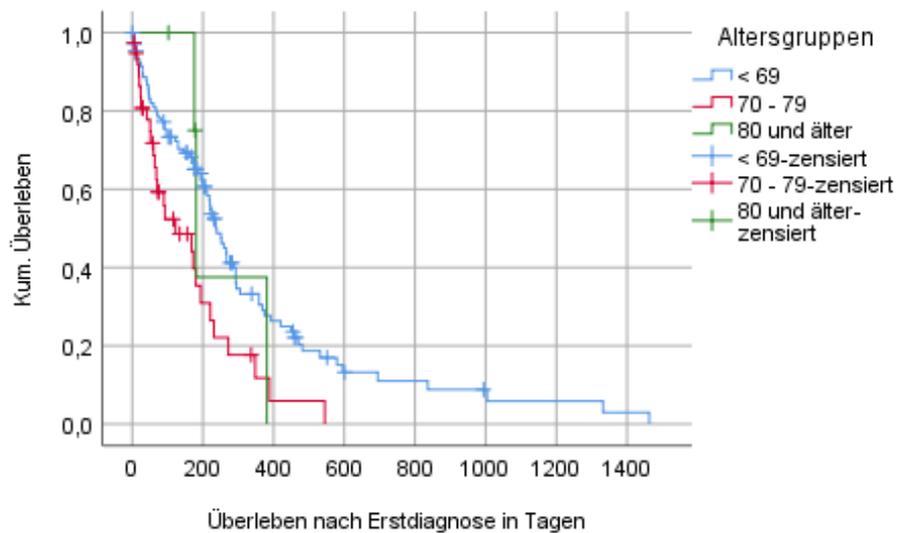
Die Patienten mit Extensive Disease waren etwas jünger als die Gruppe mit Limited Disease (Median 71,5 Jahre, Standardabweichung 7,3 Jahre). Während bei den

Patienten mit Extensive Disease die 10-Jahres-Altersgruppe 61 - 70 Jahre die größte Gruppe darstellt, sind bei den Patienten mit Limited Disease die Gruppen 61 – 70 Jahre und 71 – 81 Jahre etwa gleich stark vertreten.

Überleben

Patienten mittleren Alters (40 - 69 Jahre) überlebten länger als alte (70 - 79 Jahre) und sehr alte Patienten (≥ 80 Jahre). Signifikanz wurde nur in einem der drei Tests nachgewiesen (Log-Rank $p = 0,008$, Generalized Wilcoxon $p = 0,16$, Tarone-Ware $p = 0,11$). Die mediane Überlebenszeit der Altersgruppe 40 - 69 Jahre beträgt 236 Tage (Standardfehler 18,3). Die Altersgruppe der 70 - bis 79-Jährigen erreichte eine mediane Überlebenszeit von 123 Tagen (Standardfehler 59,8). Patienten, die bei Erstdiagnose 80 Jahre oder älter waren, überlebten median 181 Tage (Standardfehler 3,8).

Abbildung 19: Überlebensfunktion Altersgruppen

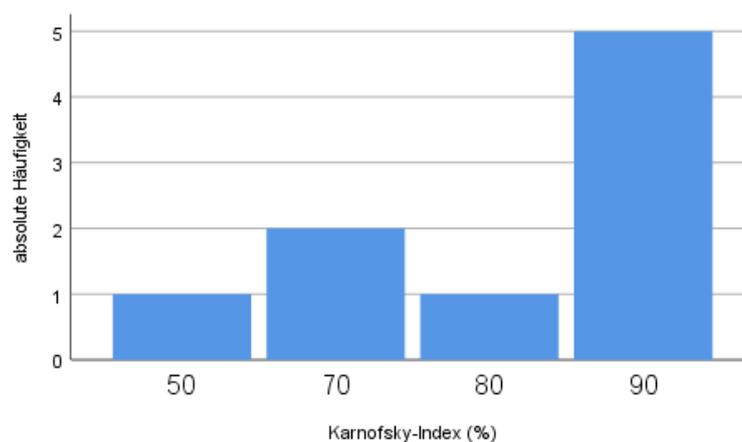


4.4.4 Allgemeinzustand nach Karnofsky

Häufigkeiten

Bei 59 Patienten ist der Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als Maß der Beeinträchtigung des Allgemeinzustands dokumentiert. Der Median liegt bei 80 % (Standardabweichung 13,2). Ein Patient hatte mit einem Karnofsky-Index von 100 % keinerlei Einschränkungen. Bei insgesamt 17 Patienten (28,8 %) wurde ein Karnofsky-Index von über 90 % bestimmt. Als schlechtesten Wert lag bei einem Patienten ein Karnofsky-Index von 20 % vor.

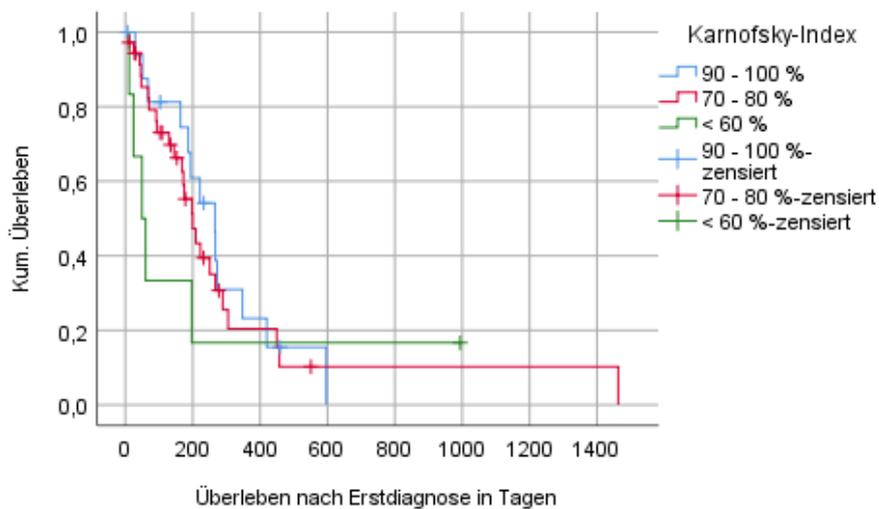
Abbildung 20: Balkendiagramm Karnofsky-Index bei Erstdiagnose



Überleben

Patienten ohne Einschränkung des Allgemeinzustands (Karnofsky-Index > 90) überlebten mit median 266 Tagen (Standardfehler 43,1) länger als die Patientengruppe mit eingeschränktem Karnofsky-Index von 70 – 80 %, in dieser Patientengruppe liegt die mediane Überlebenszeit bei 200 Tagen (Standardfehler 26,8). Die schlechtesten Überlebensdaten hatten die Patienten mit stark eingeschränktem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 %), in dieser Gruppe liegt die mediane Überlebenszeit bei 49 Tagen (Standardfehler 22,0). Statistische Signifikanz wurde nur in einem von drei Tests erreicht ($p = 0,048$ im Generalized Wilcoxon, $p = 0,147$ im Tarone-Ware-Test und $p = 0,603$ im Log-Rank-Test).

Abbildungung 21: Überlebensfunktion Karnofsky-Index



4.5 Therapie Extensive Disease

4.5.1 Therapienaive Patienten

19 Patienten im Stadium Extensive Disease wurden nach Diagnosesicherung nicht mit Zytostatika behandelt (12,5 %). Gründe für den Verzicht auf Chemotherapie waren Tod des Patienten vor Therapiebeginn (9 Patienten, 47,4 %), Ablehnung der Therapie durch den Patienten (5 Patienten, 26,3 %) oder nicht ausreichender Allgemeinzustand (5 Patienten, 26,3 %). Bei Patienten im fortgeschrittenen Alter wurde dabei häufiger auf eine systemische Therapie verzichtet. Während in der Gruppe von Patienten unter 69 Jahren nur 10,2 % keine Chemotherapie erhielten, waren es mit 21,1 % in der Altersgruppe von 70 – 79 Jahren deutlich mehr. Dagegen wurde in der Patientengruppe der sehr alten Patienten von mindestens 80 Jahren bei allen 5 Patienten eine Chemotherapie begonnen.

4.5.2 Platinbasierte versus nicht-platinhaltige Chemotherapie

Häufigkeiten

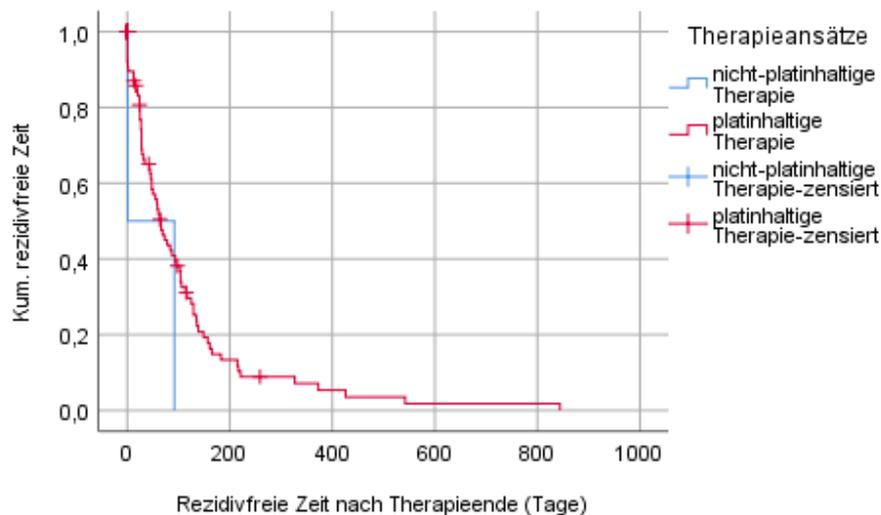
Bei 3 Patienten konnte der Verlauf nach Diagnosesicherung nicht mehr verfolgt werden (2,0 %), sie wurden daher aus dieser Analyse ausgenommen. Wie bereits erwähnt, erhielten 19 Patienten keine Chemotherapie (12,5 %), 2 Patienten wurden mit einem nicht-platinhaltigen Chemotherapie-Regime behandelt (1,3 %). Mit

128 Patienten erhielt die Mehrzahl der Patienten im untersuchten Kollektiv eine platinbasierte systemische Therapie (84,2 %).

Rezidivfreie Zeit

Um die Effektivität der beiden Therapiearme platinhaltige Erstlinientherapie und nicht-platinhaltige Erstlinientherapie vergleichen zu können, bestimmten wir die rezidivfreie Zeit nach Ende der ersten Linie Chemotherapie als Marker für die Effektivität der Therapie. Hierbei zeigt sich ein deutlicher Vorteil auf Seiten der Platintherapie. Die mediane rezidivfreie Zeit beträgt in dieser Gruppe 66 Tage (Standardfehler 9,5), während beide Patienten der Gruppe nicht-platinhaltige Therapie einen Frühprogress erlitten. Die mediane rezidivfreie Zeit beträgt in der Gruppe mit nicht-platinhaltiger Chemotherapie einen Tag (Standardfehler 0). Statistische Signifikanz wurde nicht nachgewiesen.

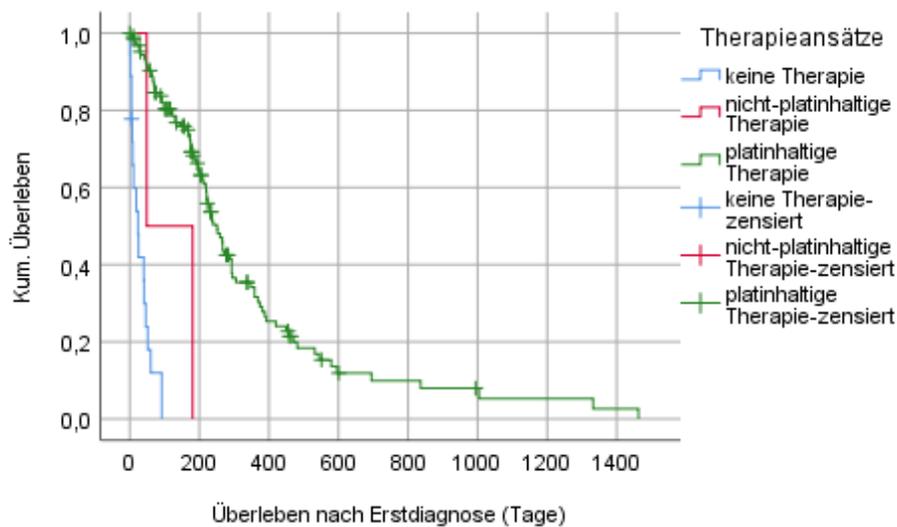
Abbildung 22: Rezidivfreie Zeit platinhaltige/nicht-platinhaltige Therapie



Überleben

Therapienaive Patienten überlebten median 25 Tage (Standardfehler 9,4). In der Patientengruppe mit nicht-platinhaltiger Chemotherapie beträgt das mediane Überleben 49 Tage (Standardfehler 0). Die besten Überlebensdaten hatte die Patientengruppe mit platinbasierter Chemotherapie (median 251 Tage, Standardfehler 17,8). Dieser Zusammenhang wies in allen dreien der verwendeten Tests statistische Signifikanz auf ($p < 0,000$).

Abbildung 23: Überlebensfunktion platinhaltige/nicht-platinhaltige Therapie



4.5.3 Erstlinien-Chemotherapie

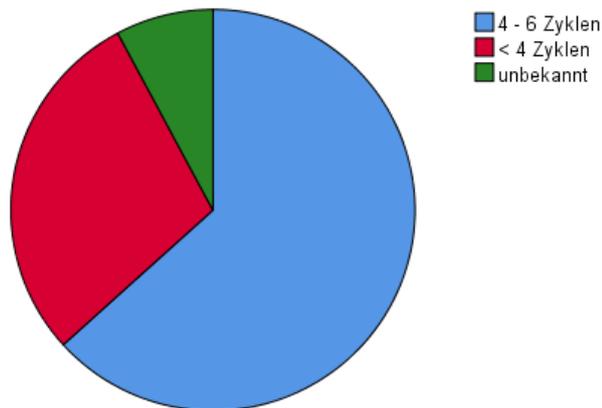
Verlauf nicht-platinhaltige 1stline Therapie

Wie bereits erwähnt, erhielten 2 Patienten eine Erstlinientherapie ohne Platinkomponente. Ein Patient dieser Gruppe erhielt 4 Therapiezyklen, er sprach zunächst gut auf die Therapie an, zeigte nach Therapieende jedoch einen frühen Progress. Bei dem zweiten Patienten wurde die Therapie nach einem Zyklus aufgrund eines Progresses unter der Therapie vorzeitig abgebrochen. Beide Patienten wurden aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht mit einer zweiten Linie behandelt.

Verlauf platinhaltige 1stline Therapie

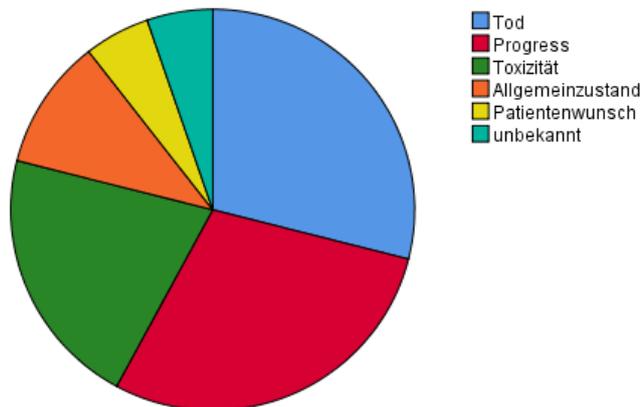
Mit 128 Patienten wurde die Mehrheit der Patienten des untersuchten Kollektivs mit einem platinhaltigen Chemotherapie-Regime behandelt. Bei 81 Patienten wurde die Erstlinientherapie mit mindestens 4 Zyklen regelhaft abgeschlossen (63,3 %). 37 Patienten beendeten die Therapie vor dem vollendeten vierten Zyklus vorzeitig (28,9 %). Bei 10 Patienten waren die Daten über den Verlauf der Erstlinientherapie unvollständig (7,8 %).

Abbildung 24: Verlauf platinhaltige Erstlinientherapie



Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch waren Tod (11 Patienten, 28,9 %), Progress (11 Patienten, 28,9 %), Toxizität der Therapie (8 Patienten, 21,1 %), schlechter Allgemeinzustand (4 Patienten, 10,5 %) oder Patientenwunsch (2 Patienten, 5,3%). Bei zwei Patienten ist der Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch nicht bekannt (5,3 %).

Abbildung 25: Gründe vorzeitiger Abbruch Erstlinientherapie

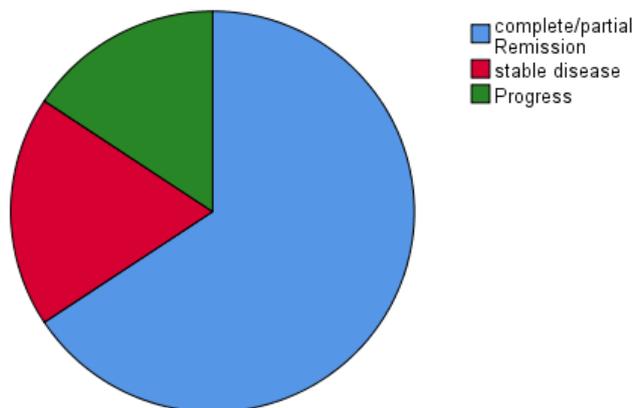


Differenziert man die verschiedenen Altersgruppen, war die Gruppe der 70 - bis 79 - Jährigen die mit der höchsten Therapie-Abbruchquote. Bei 41,67 % der Patienten dieser Altersgruppe konnte die Chemotherapie nicht regelhaft abgeschlossen werden (< 4 Zyklen). In der Patientengruppe über 80 Jahren erfolgte bei nur 16,67 % der Patienten ein vorzeitiger Therapieabbruch, in der Patientengruppe < 69 Jahren waren es 22,43 %.

Ansprechen auf platinhaltige Erstlinientherapie

Bei 102 Patienten kann das Ansprechen auf die platinhaltige Erstlinientherapie anhand der vorliegenden Dokumentation nachvollzogen werden. Hiervon erreichten 67 Patienten (65,7 %) eine komplette oder partielle Remission („complete response“, CR bzw. „partial response“, PR). Bei 19 Patienten (18,6 %) konnte die weitere Ausbreitung des Tumors unter der Chemotherapie verhindert werden, sie erreichten „stable disease“ (SD). 16 Patienten (15,7 %) erlitten unter der Erstlinientherapie einen Progress („progressive disease“, PD).

Abbildung 26: Ansprechen auf platinhaltige Erstlinientherapie - Häufigkeiten

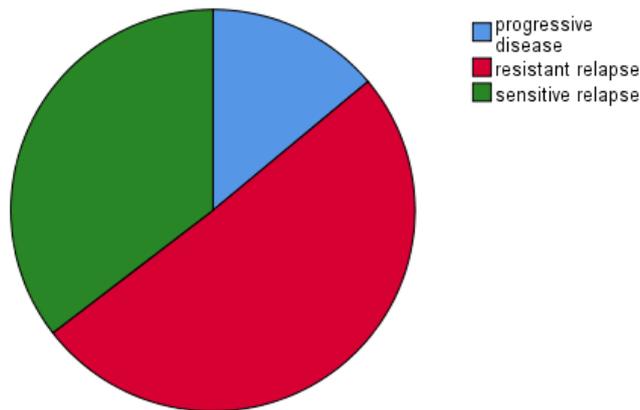


Zur Beurteilung des Ansprechens auf die verwendete Chemotherapie kann auch die rezidivfreie Zeit („progression free survival“, PFS) herangezogen werden. Sie gibt die Zeitspanne zwischen Ende der Therapielinie und Auftreten eines Rezidivs an. Alternativ kann die Überlebenszeit als Maß für die Effektivität der Chemotherapie verwendet werden.

Rezidivfreie Zeit nach Erstlinientherapie - Extensive Disease

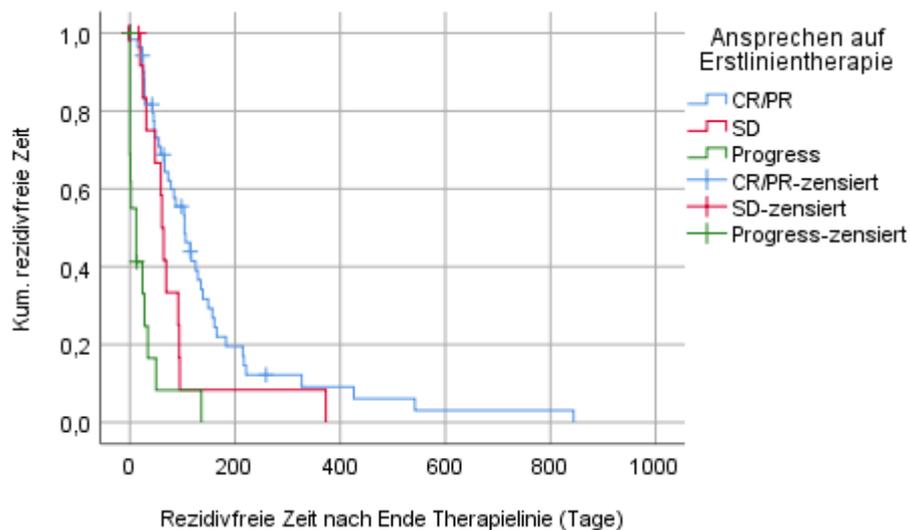
Bei 79 Patienten konnte anhand der vorliegenden Dokumentation nachverfolgt werden, wie lange der Patient nach Abschluss der Erstlinientherapie rezidivfrei blieb. Bei 11 Patienten zeigte sich bereits während der Therapie ein Progress (13,9 %). 40 Patienten erlitten innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss der Erstlinientherapie ein Rezidiv („resistant relapse“, 50,6 %). 28 Patienten blieben mindestens 90 Tage rezidivfrei („sensitive relapse“, 35,4 %).

Abbildung 27: Relapse-Gruppen nach Erstlinientherapie



Patienten, die ein gutes Ansprechen auf die Erstlinientherapie zeigten (CR/PR), blieben signifikant länger rezidivfrei als diejenigen, die nur stable disease erreichten oder einen Progress unter Therapie zeigten. Patienten mit complete/partial response (CR/PR) blieben median 104 Tage (Standardfehler 18,9) nach Abschluss der Erstlinientherapie ohne Rezidiv, Patienten mit stable disease (SD) 61 Tage (Standardfehler 4,3).

Abbildung 28: Rezidivfreie Zeit nach Ansprechen auf Erstlinientherapie

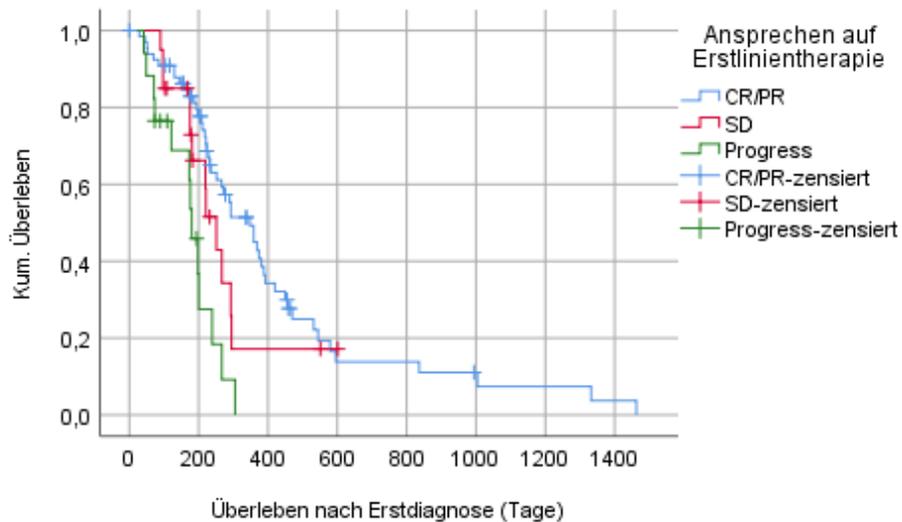


Überleben

Patienten mit gutem Ansprechen auf die Erstlinientherapie (complete/partial response) überlebten median 348 Tage (Standardfehler 45,7) und damit signifikant länger als solche mit stable disease oder progressive disease. Patienten mit stable

disease überlebten 251 Tage (Standardfehler 25,7), die Patientengruppe mit Progress unter der Therapie überlebte median 180 Tage (Standardfehler 13,6). Statistische Signifikanz wurde in allen drei Tests erreicht ($p = 0,001$).

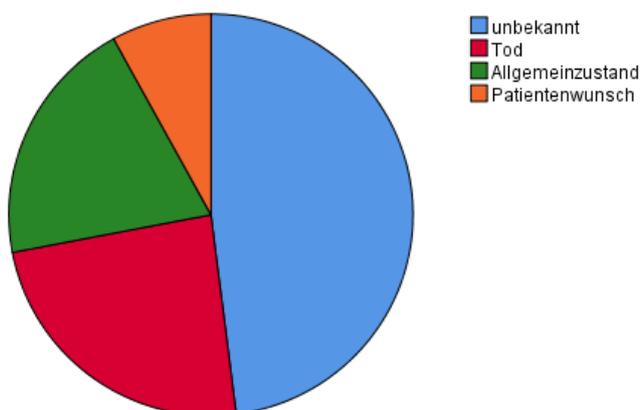
Abbildung 29: Überlebensfunktion Ansprechen auf Erstlinientherapie



4.5.4 Zweitlinientherapie

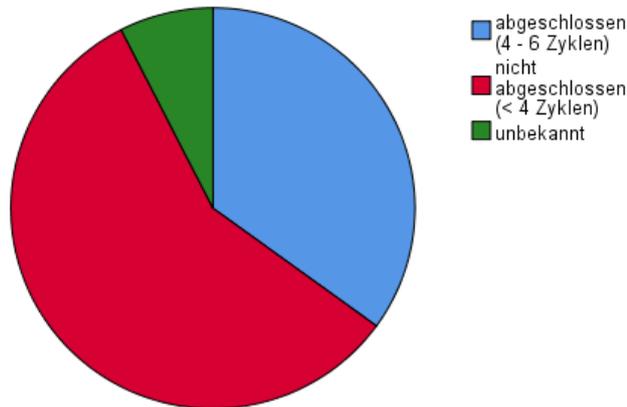
47 Patienten mit Extensive Disease beendeten die Erstlinientherapie mit mindestens 4 Zyklen regelhaft, erhielten jedoch keine weitere Linie Chemotherapie. Die Gründe für den Verzicht auf eine Zweitlinientherapie waren bei 24 Patienten (48,0 %) nicht zu eruieren, bei 26 Patienten lagen die Gründe für diese Therapieentscheidung vor: 12 Patienten verstarben (24,0 %), bei 10 Patienten war der Allgemeinzustand nicht ausreichend für eine zweite Linie systemischer Tumorthherapie (20,0 %), 4 Patienten wünschten keine weitere Therapie (8,0 %).

Abbildung 30: Gründe Verzicht Zweitlinientherapie



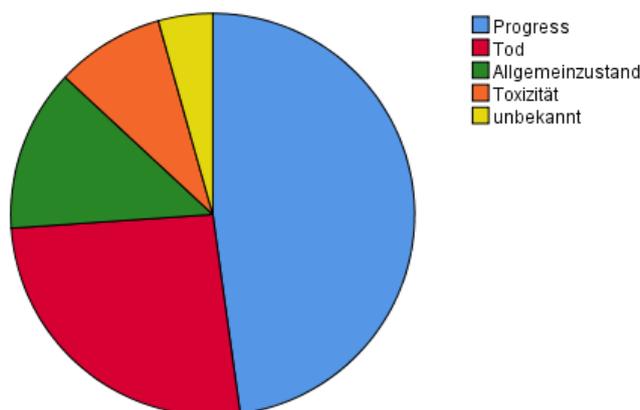
40 Patienten im Stadium Extensive Disease begannen eine Zweitlinientherapie. 14 Patienten erhielten dabei vier oder mehr Zyklen und beendeten die zweite Linie regulär (35,0 %). Bei 23 Patienten wurde die Therapie vor vollendetem vierten Zyklus vorzeitig beendet (57,5 %). Bei 3 Patienten fehlen Informationen zum Verlauf (7,5 %).

Abbildung 31: Therapieverlauf Zweitlinientherapie



Wie bereits erwähnt, erhielten 23 Patienten weniger als die vorgesehenen 4 – 6 Zyklen. Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch war bei 10 Patienten ein Progress unter der Chemotherapie (43,5 %). 6 Patienten verstarben während der Therapie (26,1 %), bei 4 Patienten war eine Fortführung der Chemotherapie aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands nicht möglich (17,4 %). Bei 2 Patienten wurde die Toxizität der Therapie als Ursache aufgeführt (8,7 %), bei einem Patienten war der Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch nicht bekannt (4,3 %).

Abbildung 32: Gründe Abbruch Zweitlinientherapie

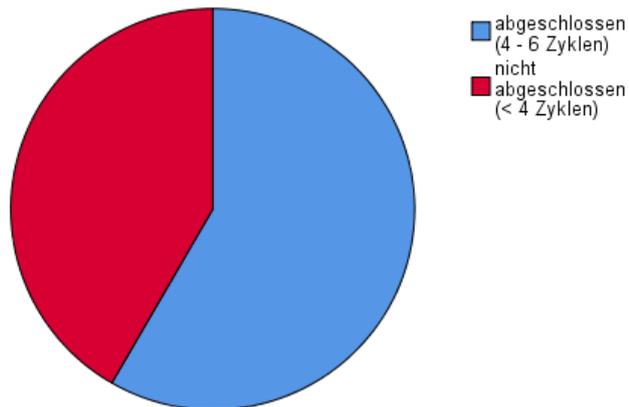


4.5.5 Dritt- und Mehrlinientherapie

3rdline Chemotherapie

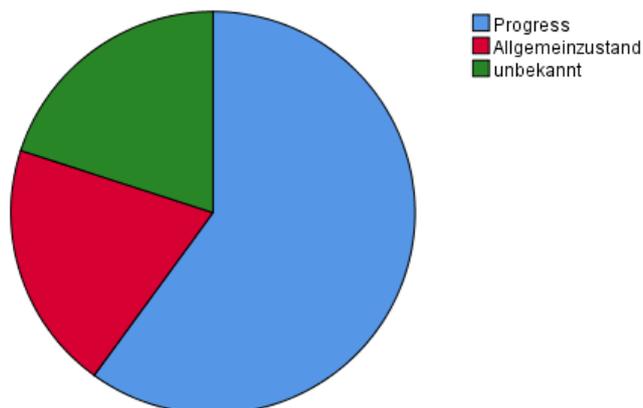
Eine dritte Therapielinie wurde von 12 Patienten mit Extensive Disease begonnen. 7 Patienten konnten die Therapie mit mindestens 4 Zyklen regelhaft abschließen (58,3 %), 5 Patienten beendeten die Drittlinientherapie vorzeitig (41,7 %).

Abbildung 33: Verlauf Drittlinientherapie



Bei 3 Patienten wurde die Therapie aufgrund eines Progresses vorzeitig beendet (60,0 %), bei einem Patienten aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands (20,0 %). Bei einem weiteren Patienten war der Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch nicht dokumentiert (20,0 %).

Abbildung 34: Gründe Abbruch Drittlinientherapie



4thline Chemotherapie

8 Patienten mit Extensive Disease begannen eine Viertlinientherapie. 4 Patienten erhielten mindestens 4 Zyklen und beendeten die vierte Therapielinie damit regulär (50,0 %). Bei den anderen 4 Patienten wurde die Linie vor dem vollendeten vierten Zyklus vorzeitig abgebrochen (50,0 %). Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch war in 3 Fällen ein Progress unter der Therapie (75,0 %), im vierten Fall war der Grund nicht aus der vorliegenden Dokumentation zu ersehen (25,0 %).

5thline Chemotherapie

4 Patienten begannen eine fünfte Linie Chemotherapie. 1 Patientin erhielt 4 Zyklen und beendete die Linie damit regelhaft (25,0 %), bei 3 Patienten wurde die Linie vorzeitig beendet (75,0 %). Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch war bei 2 Patienten ein ungenügendes Ansprechen auf die Therapie mit Progress (66,6 %), ein Patient verstarb während der Therapie (33,3 %).

6thline Chemotherapie

2 Patienten im fortgeschrittenen Stadium begannen eine weitere sechste Linie. Bei einer Patientin war der Verlauf dieser sechsten Therapielinie nicht mehr nachzuvollziehen. Bei dem zweiten Patienten zeigte sich ein Progress unter der Therapie, so dass die sechste Linie nach dem dritten Zyklus abgebrochen und eine siebte Linie eingeleitet wurde.

7thline Chemotherapie

Bei lediglich einem Patienten wurde mit einer siebten Therapielinie begonnen. Daten zum Verlauf der Therapie liegen nicht vor, so dass nicht zu eruieren war, ob die siebte Linie abgeschlossen werden konnte und weitere Chemotherapie-Linien eingeleitet wurden.

Überleben Mehrlinientherapie

Zur Analyse der Effektivität einer Mehrlinientherapie wurden die Patienten abhängig von der Anzahl der begonnenen Therapielinien in Gruppen zusammengefasst.

Hierbei wird nicht berücksichtigt, ob die begonnene Therapielinie regulär beendet oder vorzeitig abgebrochen wurde.

Patienten im Stadium Extensive Disease überlebten umso länger, je mehr Therapielinien sie erhielten. Die signifikant kürzeste Überlebenszeit hatte die Patientengruppe, die mit nur einer Erstlinientherapie behandelt wurde. Die Überlebenszeit dieser Gruppe liegt bei median 200 Tagen (Standardfehler 19,061). Die Patientengruppe, die eine zweite Therapielinie begonnen hatte, überlebte median 359 Tage (Standardfehler 62,596), mit begonnener Drittlinientherapie erhöhte sich das mediane Überleben auf 579 Tage (Standardfehler 215,070). Die Gruppe mit begonnener Viertlinientherapie überlebte median 545 Tage (Standardfehler 67,211), die Gruppe mit fünf oder mehr Linien median 1463 Tage (Standardfehler 603,096). Alle drei verwendeten Tests zeigen statistische Signifikanz an ($p \leq 0,000004$).

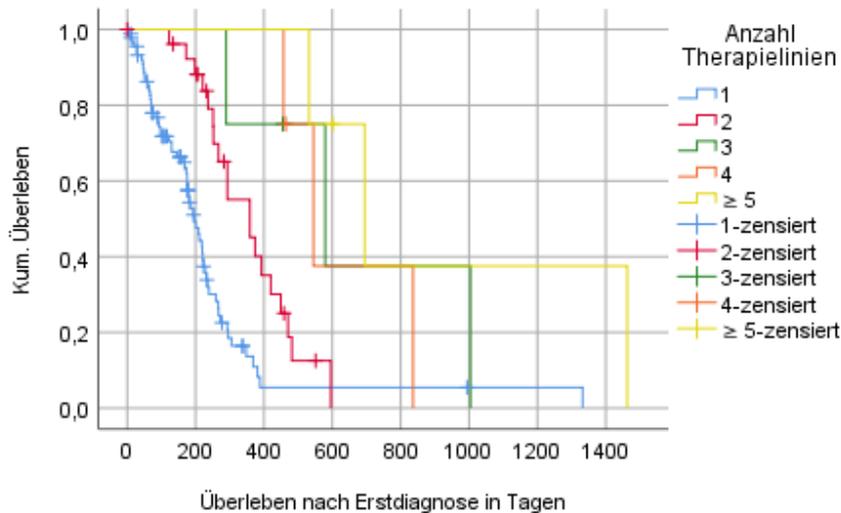
Zur besseren Übersicht sind die Daten im Folgenden nochmals in tabellarischer Form dargestellt. Da bei allen Patienten in der sechsten und siebten Therapielinie die Überlebensdaten fehlen, liegen in diesen Gruppen ausschließlich zensierten Fälle vor. Eine Berechnung der medianen Überlebenszeit war somit nicht möglich.

Tabelle 11: Übersicht Anzahl Therapielinien und Überleben

<i>Therapielinie</i>	<i>Anzahl Patienten zu Beginn der Linie</i>	<i>Anzahl Patienten mit ≥ 4 Zyklen</i>	<i>Mediane Überlebenszeit (Tage)</i>	<i>Standardfehler (Tage)</i>
1	128	81	200	19,061
2	40	14	359	62,596
3	12	7	579	215,070
4	8	4	545	67,211
5	4	1	1463	603,096
6	2	0	-	-
7	1	?	-	-

Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve stellt sich folgendermaßen dar:

Abbildung 35: Überlebensfunktion Mehrlinientherapie



Patientenkollektiv mit Mehrlinientherapie

Die 12 Patienten, die eine Drittlinientherapie begannen, wurden als Patientengruppe von besonderem Interesse gesondert charakterisiert:

Es handelt sich um 8 Männer (66,7 %) und 4 Frauen (33,3 %). Histologisch bestand bei 11 Patienten (91,7 %) ein rein kleinzelliges Karzinom, bei einem Patienten lag ein Misch tumor vor (8,3 %). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die Patienten median 61 Jahre alt (Standardabweichung 7,9), Altersminimum und -maximum liegen bei 47 bzw. 74 Jahren. 10 Patienten (83,3 %) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Kleinzellers frei von cerebralen und ossären Metastasen, bei zwei Patienten (16,7 %) lagen bei Erstdiagnose cerebrale Metastasen vor. Ossäre Metastasen waren bei keinem Patienten dieser Gruppe nachgewiesen. Der Karnofsky-Index vor Einleitung der Erstlinientherapie ist bei 3 Patienten (25,0 %) dokumentiert, bei allen dreien betrug er 80 %. Die LDH-Werte vor Therapiebeginn lagen bei 8 Patienten (66,7 %) im physiologischen Bereich. Bei einem Patienten (8,3 %) lag eine leichte Erhöhung der LDH vor, bei 3 Patienten (25,0 %) waren stark erhöhte Werte nachweisbar. Bei 4 Patienten (33,3 %) war der Raucherstatus nicht dokumentiert. 5 Patienten (41,7 %) waren ehemalige Raucher, bei 3 Patienten (25,0 %) bestand ein fortgesetzter Nikotinabusus. Im Mittel wurden dabei 42,9 PY geraucht (Standardabweichung 20,6 PY).

11 Patienten (91,7 %) schlossen die Erstlinientherapie mit mindestens 4 Zyklen regelhaft ab, bei einem Patienten (8,3 %) wurde die erste Linie aufgrund der Toxizität der Therapie vorzeitig abgebrochen. 10 Patienten (83,3 %) zeigten ein gutes Ansprechen auf die Erstlinientherapie und erreichten eine partielle oder komplette Remission. 1 Patient (8,3 %) erreichte stable disease, bei einem weiteren (8,3 %) ist das initiale Ansprechen nicht dokumentiert.

Die Zweitlinientherapie wurde bei 7 Patienten (58,3 %) mit mindestens 4 Zyklen regelhaft abgeschlossen und bei 5 Patienten (41,7 %) vorzeitig abgebrochen. Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch war bei allen 5 Patienten ein Progress unter der Therapie.

In der Drittlinientherapie erhielten 7 Patienten (58,3 %) eine vollständige Therapielinie mit mindestens 4 Zyklen, bei 5 Patienten (41,7 %) wurde die Linie vorzeitig beendet. Bei einem Patienten dieser Gruppe war der Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch dabei nicht zu eruieren. 3 Patienten zeigten einen Progress unter der Therapie, bei einem weiteren Patienten wurde die Linie aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands nicht fortgeführt.

Im Anhang findet sich eine Auflistung aller Patienten mit 3 oder mehr Therapielinien (siehe auch Tabelle 16: Verlauf der Patienten mit Mehrlinientherapie).

4.5.6 Ganzschädelradiatio

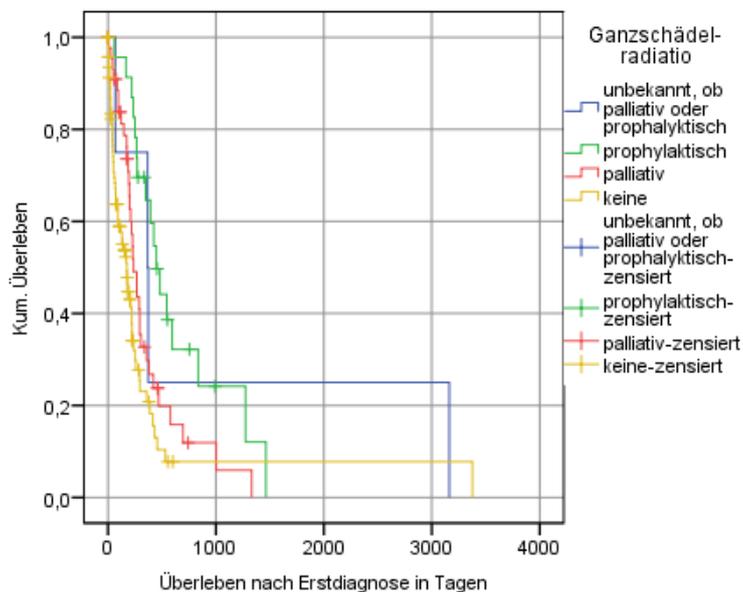
Häufigkeiten

Bei insgesamt 72 Patienten (47,4 %) im Stadium Extensive Disease wurde eine Ganzschädelradiatio durchgeführt. 23 Patienten (31,9 %) waren zu diesem Zeitpunkt frei von cerebralen Metastasen und erhielten somit eine prophylaktische Radiatio, bei 45 Patienten (62,5 %) wurde bei nachgewiesener cerebraler Metastasierung eine palliative Radiatio durchgeführt. Bei einem kleinen Teil der Patienten (4 Patienten, 5,6 %) war zwar die Durchführung einer Schädelradiatio bekannt, jedoch unklar, ob es sich um eine palliative oder prophylaktische Radiatio handelte. 80 Patienten (52,6 %) wurden keiner Schädelbestrahlung unterzogen.

Überleben

Es fand sich eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit zugunsten der Patienten mit prophylaktischer Schädelradiatio (median 449 Tage, Standardfehler 62,4). Die Patientengruppe mit palliativer Radiatio überlebte mit median 236 Tage (Standardfehler 29,1) kürzer als die Gruppe mit prophylaktischer Radiatio, aber länger als die Gruppe ohne Schädelradiatio (175 Tage, Standardfehler 27,3). In allen drei verwendeten Tests zeigt der p-Wert Signifikanz an ($p = 0,000024$ im Generalized Wilcoxon, $p = 0,000037$ im Tarone-Ware-Test und $p = 0,001$ im Log-Rank-Test).

Abbildung 36: Überlebensfunktion Ganzschädelradiatio



4.5.7 Weitere Therapieansätze

Häufigkeiten

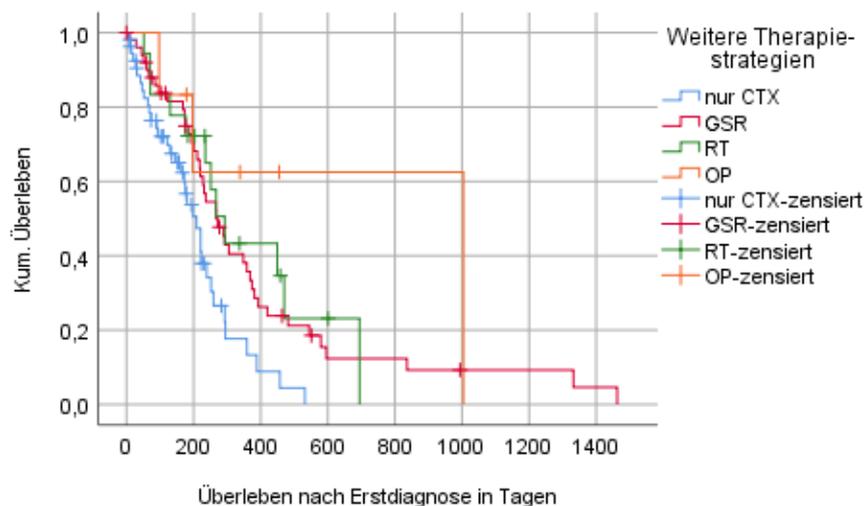
Bei insgesamt 75 der 152 Patienten (49,3 %) mit Extensive Disease wurden ein oder mehrere andere Therapieansätze als die Chemotherapie durchgeführt. Hierzu zählen beispielsweise die operative Entfernung oder Bestrahlung einzelner Metastasen. Die prophylaktische oder palliative Ganzschädelradiatio zählt prinzipiell ebenfalls in diese Gruppe, wurde aufgrund ihrer besonderen Bedeutung mit Verankerung in den Leitlinien auch an anderer Stelle bereits betrachtet (siehe auch Abschnitt 4.5.6 Ganzschädelradiatio). Auch die Radiochemotherapie gehört prinzipiell zu diesen Therapieansätzen, spielt jedoch bei den Patienten mit Extensive Disease keine Rolle und findet daher an dieser Stelle keine Berücksichtigung (siehe auch Abschnitt 4.2.2

Therapie Limited Disease). 22 Patienten (14,5 %) erhielten eine Bestrahlung anderer Körperteile als des Kopfes (Radiotherapie, RT), bei 6 Patienten (3,9 %) wurde eine Operation durchgeführt (OP). Hierbei sind Überschneidungen möglich, da manche Patienten sowohl operiert als auch bestrahlt wurden.

Überleben

Erhielt ein Patient neben der Chemotherapie mehr als eine andere Therapie, gingen seine Überlebensdaten in alle entsprechenden Gruppen ein, da eine Differenzierung in weitere Subgruppen (z.B. RT + OP, RT + OP + GSR usw.) zu sehr kleinen Patientenzahlen geführt hätte. Patienten mit operativer Therapie überlebten median 1004 Tage (Standardfehler 0), die Gruppe mit lokaler Radiatio 293 Tage (Standardfehler 37,4). Dem gegenübergestellt überlebten Patienten, die ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten, median 209 Tage (Standardfehler 23,5). Damit war das Überleben in den Gruppen mit zusätzlicher Therapie gegenüber der Kontrollgruppe besser. Statistische Signifikanz war nicht nachzuweisen ($p = 0,37$ im Generalized Wilcoxon, $p = 0,17$ im Tarone-Ware-Test und $p = 0,07$ im Log-Rank-Test).

Abbildung 37: Überlebensfunktion weitere Therapieansätze



4.6 Labordiagnostik

4.6.1 Laktat-Dehydrogenase

Häufigkeiten

Bei 142 Patienten im Stadium Extensive Disease und 13 Patienten im Stadium Limited Disease liegen die LDH-Werte zu Beginn der Chemotherapie vor. Der mediane LDH-Wert der Patienten mit Extensive Disease liegt bei 339 U/l (Standardabweichung 2310,3). Der mediane Wert der Gruppe Limited Disease ist mit 296 U/l (Standardabweichung 113,0) etwas niedriger. Nur in der Gruppe mit Extensive Disease traten sehr stark erhöhte LDH-Werte von ≥ 601 U/l auf. Zur besseren Übersichtlichkeit werden verschiedene Gruppen unterschieden:

Tabelle 12: Laktat-Dehydrogenase (LDH)

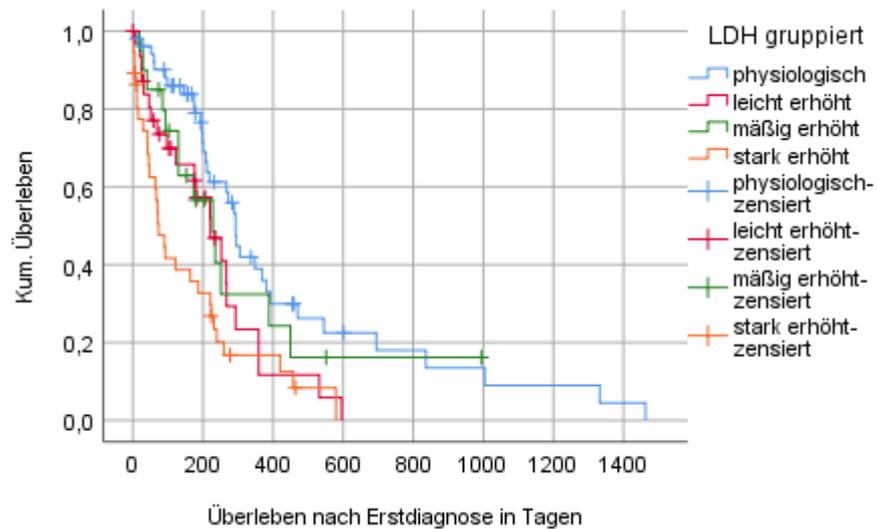
	<i>Physiologisch</i> (0 – 289 U/l)	<i>Leicht erhöht</i> (290 – 400 U/l)	<i>Mäßig erhöht</i> (401 – 600 U/l)	<i>Stark erhöht</i> (≥ 601 U/l)
Limited Disease (13 Pat.)	6 (46,1 %)	4 (30,8 %)	3 (23,1 %)	0 (0 %)
Extensive Disease (142 Pat.)	52 (36,6 %)	32 (22,5 %)	21 (14,8 %)	37 (26,1 %)
Gesamt (155 Pat.)	58 (37,5 %)	36 (23,2 %)	24 (15,4 %)	37 (23,9 %)

Überleben

Bei der Überlebensanalyse wird lediglich die Patientengruppe mit Extensive Disease betrachtet, um Verfälschungen zu vermeiden, werden die Patienten mit Limited Disease ausgenommen. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen LDH-Wert bei Diagnosestellung und Überlebenszeit: Je höher die LDH, desto kürzer war die Überlebenszeit im untersuchten Kollektiv. Patienten mit normwertigem LDH-Wert überlebten median 293 Tage (Standardfehler 16,3). Bei leicht erhöhter LDH lag die Überlebenszeit bei median 221 Tagen (Standardfehler 44,9), bei mäßiger Erhöhung bei 228 Tagen (Standardfehler 48,0). Die geringste Überlebenszeit hatten die Patienten mit starker LDH-Erhöhung (median 73 Tage,

Standardfehler 6). Statistische Signifikanz ist in allen drei der verwendeten Tests nachzuweisen ($p < 0,0003$).

Abbildung 38: Überlebensfunktion Laktat-Dehydrogenase (LDH)



4.6.2 Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Die NSE-Werte wurden nur in besonderen Fällen erfasst, bei der Mehrzahl der Patienten des Kollektivs waren keine NSE-Werte bestimmt. Auf eine Analyse wurde somit verzichtet.

5 Diskussion

Im Folgenden werden die gewonnenen Ergebnisse genauer beleuchtet, mit bestehenden Studien verglichen und möglicherweise Einfluss nehmende Faktoren diskutiert.

5.1 Stadium

5.1.1 Häufigkeiten

Bei nur 8,3 % der Patienten im beobachteten Kollektiv lag bei Erstdiagnose ein limitiertes Stadium vor. Dies ist im Vergleich zu den 30 – 40 %, die üblicherweise berichtet werden (Elias, 2013; Kelly, 2013; Bernhardt and Jalal, 2016) deutlich weniger. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass bei saarländischen Patienten später im Verlauf die Diagnose gestellt wurde. Dies wäre beispielsweise durch eine schlechtere medizinische Versorgung als in anderen Teilen Deutschlands zu erklären, was jedoch unwahrscheinlich erscheint: Auch im Saarland herrscht zwar Ärztemangel, dieses Problem ist in anderen Teilen Deutschlands jedoch weitaus drängender und die Krankenhausdichte im Saarland ausreichend hoch (Lambert-Krafczyk, 2011). Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die betrachteten Patienten ihre Symptome zwar bemerkten, aber keinen Arzt aufsuchten. Dies ist im Rahmen dieser Studie nicht nachzuweisen und bleibt daher Spekulation. Auf Grund der geringen Patientenzahl kann auch eine zufällige Verteilung nicht ausgeschlossen werden. Um dies auszuschließen oder zu verifizieren, wäre es sehr interessant, das Kollektiv der Universitätsklinik Homburg in einer sich anschließenden Studie weiter zu verfolgen. Zwischen männlichen und weiblichen Patienten ist kein Unterschied im Stadium nachweisbar. Bei 91,1 % der weiblichen und 91,7 % der männlichen Patienten lagen Fernmetastasen und somit das Stadium Extensive Disease vor.

Metastasierung bei Extensive Disease

Das Vorliegen von ossären und/oder cerebralen Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden in anderen Untersuchungen als ungünstiger prognostischer Faktor identifiziert, bei Ogino *et al.* (2016). reduzierte sich die mediane Überlebenszeit bei Vorliegen ossärer Metastasen von 13,2 Monaten auf 8,2 Monate (Differenz 5,0 Monate). In unserer Untersuchung überlebten die Patienten ohne ossären Befall 9,1

Monate, mit 5,8 Monate (Differenz 3,3 Monate), die Differenz fiel damit etwas geringer aus. Dagegen war bei Ogino *et al.* (2016) keine Reduktion der Überlebenszeit durch das Vorliegen von Hirnmetastasen nachweisbar (OS 13,9 Monate bei cerebralem Befall, 9,4 Monate bei fehlenden cerebralen Metastasen). Dieser in der Literatur oft beschriebene Zusammenhang war in unserem Kollektiv jedoch nachweisbar (OS 9,1 Monate bei fehlender cerebraler Metastasierung, OS 6,6 Monate bei nachgewiesenem metastatischem Hirnbefall).

5.1.2 Rezidivfreie Zeit nach Stadium

Bei Patienten mit Extensive Disease besteht aufgrund des Fortschreitens der Tumorerkrankung bis zu Beginn der Therapie in der Regel eine höhere Tumormasse. Bei großer Tumormasse liegen entsprechend mehr maligne Zellen vor. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine dieser Zellen Resistenzmechanismen auf die verwendeten Chemotherapeutika entwickelt und so zu einem Rezidiv führt, ist im fortgeschrittenen Stadium daher höher. Somit ist im Stadium Extensive Disease eine kürzere rezidivfreie Zeit nach Ende der Therapielinie zu erwarten als bei Patienten mit Limited Disease. Dies war im untersuchten Kollektiv erwartungsgemäß mit Nachweis statistischer Signifikanz zu beobachten: Bei Patienten mit Extensive Disease lag die mediane rezidivfreie Zeit mit 66 Tagen (\cong 2,2 Monaten) deutlich (Differenz 5,2 Monate) unterhalb der Gruppe Limited Disease (223 Tage, \cong 7,4 Monate).

5.1.3 Überleben nach Stadium

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Limited Disease liegt bei 1274 Tagen, dies entspricht etwa 42,5 Monaten. Die Überlebensdaten der Patienten mit Limited Disease sind damit besser als die zu erwartende Überlebenszeit von maximal 26 Monaten (Foster *et al.*, 2009; Shirasawa *et al.*, 2018). Allerdings ist aufgrund des fehlenden Sterbedatums bei vielen Langzeit-Überlebenden der Standardfehler recht hoch. Die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Limited Disease liegt bei 35,7 % und damit im zu erwartenden Rahmen von 20 – 40 %, während die 5-Jahres-Überlebensrate mit 14,3 % etwas über den zu erwartenden 10 – 13 % liegt (Elias, 2013).

Die Überlebensdaten der untersuchten Patienten mit Limited Disease sind damit insgesamt besser als in anderen Untersuchungen. Aufgrund der kleinen Patientengruppe mit Limited Disease und der konsekutiv starken Gewichtung einzelner Verläufe bleibt jedoch unklar, ob es sich hierbei um einen reproduzierbaren Überlebensvorteil handelt. Um dies zu klären, bietet sich eine anschließende Untersuchung des Homburger Kollektivs der Folgejahre an.

Die mediane Überlebenszeit im fortgeschrittenen Stadium Extensive Disease liegt in anderen Untersuchungen im Bereich zwischen 2,6 und 12,3 Monaten (Foster *et al.*, 2009). Im untersuchten Kollektiv dieser Arbeit mit Extensive Disease beträgt die mediane Überlebenszeit 221 Tage, dies entspricht 7,4 Monaten. Damit befand sich das Homburger Kollektiv im zu erwartenden Bereich, der Überlebensvorteil der Patienten mit Limited Disease ist im Kollektiv mit Extensive Disease somit nicht nachzuweisen. Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt bei 3,3 % und entspricht damit dem Erwartungswert von < 5 % (Elias, 2013). Keiner der Patient mit Extensive Disease überlebte 5 Jahre oder länger, zu erwarten wäre ein Anteil von 1 – 2 %.

Zusammenfassend bestätigten sich im Homburger Kollektiv die aus anderen Studien bekannten Überlebensdaten.

5.2 Limited Disease

Grundsätzlich besteht im Stadium Limited Disease ein kurativer Therapieansatz, Therapie der Wahl ist die Radiochemotherapie. Diese wurde bei 7 der 14 Patienten durchgeführt. Warum bei den anderen Patienten auf die leitliniengerechte Therapie verzichtet wurde, war nur in einem Fall zu eruieren, in dem der Patient jegliche Therapie ablehnte. Bei den anderen 6 Patienten wurde eine platinhaltige Chemotherapie ohne Radiatio durchgeführt. Ein kuratives Therapieergebnis war bei keinem der untersuchten Patienten zu verzeichnen. Die Langzeit-Überlebenden erlitten viele Rezidive und erhielten viele Therapielinien, erreichten durch die Mehrlinientherapie jedoch gute Überlebensdaten (14,3 % der Patienten mit Limited Disease überlebten 5 Jahre). Wichtige Voraussetzung für ein langes Überleben ist der Erhalt der Therapiefähigkeit, dies gilt insbesondere für die Patienten, bei denen in der Erstlinientherapie keine Heilung erreicht werden konnte. Daher ist es von besonderer Bedeutung, auftretende Nebenwirkungen zu registrieren und die Therapie entsprechend anzupassen. Zudem sollten die empfohlenen Nachkontrollen

nach Abschluss der Therapie unbedingt durchgeführt werden, um auftretende Rezidive rasch detektieren zu können.

Eine prophylaktische Schädelradiatio wurde bei 6 Patienten im Stadium Limited Disease durchgeführt. Die Gründe für einen Verzicht hierauf waren nicht in allen Fällen dokumentiert, angegebene Gründe waren Verzicht aufgrund des fortgeschrittenen Alters oder Ablehnung durch den Patienten. Da die Bestrahlung in der Klinik für Strahlentherapie und damit außerhalb der Klinik für Innere Medizin V durchgeführt wurde, waren wir darauf angewiesen, dass die Befunde der Strahlentherapie in die Arztbriefe der Inneren Medizin V übernommen wurden. War dies nicht der Fall, fehlten die Informationen, da es aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich war, die Befunde der Strahlenklinik einzusehen. Operative Verfahren kamen bei nur 2 Patienten in besonders gelagerten Fällen zur Anwendung, dies entspricht der üblichen und empfohlenen Vorgehensweise.

Verglichen mit den Patienten im fortgeschrittenen Stadium Extensive Disease erhielten verhältnismäßig viele Patienten mit Limited Disease eine Mehrlinientherapie. Eine dritte Therapielinie wurde bei drei der 13 therapierten Patienten mit Limited Disease durchgeführt, dies entspricht 23,1 % (gegenüber 9,2 % im Stadium Extensive Disease). Alle 13 Patienten, bei denen eine Chemotherapie durchgeführt wurde, sprachen auf die erste Therapielinie an, mit 84,6 % erreichte die Mehrzahl der Patienten eine Remission. Bei zwei weiteren Patienten (15,4 %) bestand mit stable disease ein mäßiges Ansprechen, ein Progress unter Erstlinientherapie trat bei keinem Patienten der Gruppe Limited Disease auf. Auch die Dauer der rezidivfreien Zeit nach Abschluss der Erstlinientherapie belegt das gute Ansprechen der Patienten: 9 von 10 Patienten blieben mindestens 90 Tage ohne Rezidiv und sind damit der Gruppe „sensitive relapse“ zuzuordnen, nur ein Patient erlitt einen Progress vor Ablauf von 90 Tagen („resistant relapse“). Wie zu erwarten, konnten diese guten Ansprechraten in den späteren Therapielinien nicht mehr erreicht werden: In der Drittlinientherapie konnte nur einer der drei Patienten (33,3 %) die Linie mit mindestens 4 Zyklen regelhaft abschließen, bei den beiden anderen Patienten zeigte sich ein Progress unter Therapie.

5.3 Patientenauswahl Extensive Disease

5.3.1 Histologie

Wie bereits erwähnt, fasst der Überbegriff „Lungenkarzinom“ mehrere histologische Befunde als ein Krankheitsbild zusammen. Neben dem Stadium der Ausbreitung ist die Histologie ein sehr wichtiger Faktor zur Prognoseeinschätzung eines Patienten (kleinzellig versus nicht-kleinzellig). Interessant ist daher die Frage nach der prognostischen Relevanz von Mischtumoren, bei denen histologisch verschiedene Zelltypen nachweisbar sind. Die Patientengruppe mit Mischtumor wurde daher gesondert betrachtet und den Patienten mit reinem Kleinzeller als Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Einschluss

Aufgrund der biologischen Ähnlichkeit kombiniert kleinzelliger und rein kleinzelliger Karzinome und der Anwendung gleicher Therapieansätze wurden Patienten mit kombinierten Tumoren bei dominierend kleinzelliger Komponente von mindestens 50 % mit eingeschlossen. Studien, die Patienten mit Mischtumor und reinem Kleinzeller vergleichend gegenüberstellten (Radice *et al.*, 1982; Mangum *et al.*, 1989), konnten keine relevanten Unterschiede in medianem Erkrankungsalter, Geschlecht, Allgemeinzustand oder Stadium nachweisen. Die Patientenkollektive beider Gruppen sind daher grundsätzlich ähnlich. Bei Patienten mit kombinierten Karzinomen können als relevanter Unterschied zu den Patienten mit reinem Kleinzeller prinzipiell rein kleinzellige, rein nicht-kleinzellige und kombinierte Metastasen auftreten (Adelstein *et al.*, 1986). In der Praxis zeigte sich jedoch, dass auch Metastasen von Patienten mit Mischtumor vordringlich kleinzellige Anteile enthalten, unabhängig vom Anteil der kleinzelligen Komponente im Primarius (Elias, 2013). Patienten mit nicht-kleinzellig dominiertem Mischtumor werden dennoch aus der Betrachtung ausgeschlossen, um Verfälschungen der Daten zu vermeiden.

Überleben

Die Überlebensanalyse beider Gruppen zeigte einen geringen Überlebensvorteil der Patienten mit reinem Kleinzeller (median 221 Tage) gegenüber der Gruppe mit Mischtumor (median 211 Tage), statistische Signifikanz war nicht nachweisbar.

In der Literatur finden sich sowohl Untersuchungen, die einen signifikanten Überlebensnachteil zu Lasten von Patienten mit kombinierten Tumoren nachweisen konnten (Radice *et al.*, 1982) als auch Untersuchungen, in denen die Überlebenszeiten beider Gruppen nicht signifikant divergierten (Wagner *et al.*, 2009). Insgesamt ist zu vermuten, dass Therapie und Verlauf bei Patienten mit Misch tumor nochmals individueller sind als bei rein kleinzelliger Histologie. Die recht kleine Patientenanzahl im untersuchten Kollektiv (8 Patienten mit Misch tumor) limitiert die Aussagekraft unserer Untersuchung, insgesamt bestätigt die vorliegende Datenlage jedoch die Untersuchung von Wagner *et al.* (2009).

5.3.2 Zweittumorerkrankung

Einschluss

Da es sich beim kleinzelligen Lungenkarzinom um eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters handelt, gibt es viele multimorbide Patienten (Chan and Coward, 2013). Der zumeist starke Nikotinkonsum der untersuchten Patienten ist wichtiger Risikofaktor für beispielsweise auch kardiovaskuläre Erkrankungen oder Zweitmalignome. Die Problematik bei Patienten mit Zweitmalignom in der Vorgeschichte liegt darin, zu beurteilen, inwieweit dies den Verlauf und die Überlebenszeit der Patienten beeinflusst hat. Im betrachteten Kollektiv litten 31 Patienten an einem Zweitmalignom. In dieser Gruppe war eine genauere Betrachtung notwendig, um abschätzen zu können, inwieweit das Zweitmalignom Einfluss auf Verlauf und Überlebenszeit des Patienten nahm. Handelte es sich dabei um eine kurativ therapierte Erkrankung, die ausreichend weit in der Vergangenheit lag, war davon auszugehen, dass das kleinzellige Lungenkarzinom die prognosebestimmende Erkrankung darstellte. Daher wurden kurativ behandelte Patienten, bei denen die Zweittumorerkrankung mindestens 5 Jahre zurück lag, in das Beobachtungskollektiv mit aufgenommen. Natürlich können sich nicht nur maligne Vor- und Begleiterkrankungen therapie- und lebenslimitierend auswirken, beispielsweise wurde die prognostische Relevanz des Vorliegen einer COPD als wichtiger prognostischer Faktor ermittelt (Ogino *et al.*, 2016). Aufgrund der großen Vielzahl dieser unterschiedlichen Nebenerkrankungen wie beispielsweise auch Leber-, Nieren- und Herzinsuffizienz und dem oft schwierig einzuschätzenden Verlauf, insbesondere beim Vorliegen mehrerer Begleiterkrankungen, wurde auf eine Betrachtung dieser Faktoren verzichtet.

Überleben

Die Patienten mit Zweittumorerkrankung hatten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas kürzere Überlebenszeit von median 200 Tagen (gegenüber 221 Tagen bei Patienten ohne Zweitmalignom). Diese Differenz der Überlebenszeiten fällt zwar sehr gering aus, passt jedoch zu der Annahme, dass maligne Zweiterkrankungen die Prognose der Patienten zusätzlich einschränken. Ein direkter Einfluss auf die Prognose durch einen Progress oder ein Rezidiv des Zweittumors sollte aufgrund oben beschriebener Einschlussforderungen ausgeschlossen sein. Nichtsdestotrotz handelt es sich um eine Patientengruppe, bei der im Vorfeld eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wurde. Aufgrund des kurativen Ansatzes wurde diese möglicherweise auch eher aggressiv gewählt, so dass persistierende Nebenwirkungen und eine Steigerung der Krankheitslast, beispielsweise als Folge nephro-, hepato- oder kardiotoxischer Zytostatika, durchaus vorstellbar sind. Solche sekundären Begleiterkrankungen können zu einer Verschlechterung des Karnofsky-Index führen und die therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung des Kleinzellers einschränken. Insgesamt erscheint ein indirekter negativer Einfluss auf die Prognose betroffener Patienten durchaus vorstellbar.

5.4 Patientenkollektiv Extensive Disease

5.4.1 Geschlecht

Häufigkeiten

In unserem Patientenkollektiv mit Extensive Disease waren 41 Patienten weiblich (27,0 %) und 111 männlich (73,0 %). Die Mann-Frau-Ratio liegt damit mit 2,71 im erwarteten Bereich (Oberli *et al.*, 2016). Die erwartete Angleichung der weiblichen Fallzahlen an die der Männer (Rossi, Martelli and Di, 2013) ist innerhalb des Beobachtungszeitraums im betrachteten Kollektiv nicht nachzuweisen. Die erwartete Angleichung der weiblichen an die männlichen Fallzahlen ist jedoch eine langfristige Entwicklung aufgrund der langen Inkubationszeit der Noxe Tabak. Diese Entwicklung scheint zum Zeitpunkt unserer Untersuchung noch nicht abgeschlossen zu sein. Insgesamt ist sogar zu erwarten, dass Brustkrebs als aktuell häufigste maligne Erkrankung der Frau von Lungenkrebs abgelöst wird (Pötschke-Langer *et al.*, 2015). Die weitere Entwicklung in den kommenden Jahren und Jahrzehnten bleibt daher abzuwarten.

Neben dem Tabakrauch als häufigste Noxe spielt auch die Exposition gegenüber inhalativen Noxen am Arbeitsplatz eine Rolle. Saarländische Frauen sind häufiger als Männer nicht oder nur in Teilzeit berufstätig (43,9 % der berufstätigen Frauen gegenüber 21,8 % der berufstätigen Männer im Saarpfalz-Kreis) (*Arbeitsmärkte im Wandel*, 2012; *Struktur der sozialversicherungspflichtig Beschäftigten im Regionalverband und in den Landkreisen des Saarlandes am 30.06.2014*, 2015), insgesamt steigt die Anzahl an in Teilzeit beschäftigten Personen (*Arbeitsmärkte im Wandel*, 2012). Eine durchschnittlich geringere Expositionszeit gegenüber inhalativen Noxen am Arbeitsplatz kann daher angenommen werden. Hinzu kommt, dass Berufsbilder mit Exposition gegenüber Noxen zumeist als klassische „Männerberufe“ gelten und dementsprechend häufiger von Männern ausgeübt werden. Insbesondere im Saarland, wo viele Männer im Bergbau tätig waren und die Arbeit unter Tage erst seit 2009 für Frauen erlaubt ist (2008), kann die berufliche Exposition eine Rolle spielen und zu einer Verschiebung des Verhältnisses zugunsten männlicher Patienten führen.

Überleben

Im untersuchten Kollektiv überlebten die weiblichen Patienten mit median 223 Tagen gering länger als die männlichen Patienten mit median 220 Tagen. Der in anderen Untersuchungen beschriebene Überlebensvorteil auf Seiten der Frau (Foster *et al.*, 2009; Elias, 2013) war im Rahmen dieser Untersuchung damit nur angedeutet nachweisbar.

5.4.2 Nikotinabusus

Häufigkeiten

1,3 % der untersuchten Patienten mit Extensive Disease waren Nichtraucher. Ein geringer Anteil an Nichtrauchern ist aufgrund der starken Assoziation zwischen Nikotinabusus und dem Auftreten des kleinzelligen Lungenkarzinoms grundsätzlich zu erwarten (Ettinger and Aisner, 2006), in unserem Kollektiv liegt der Anteil noch unter den zu erwartenden 4,5 % (Bernhardt and Jalal, 2016). Der Mittelwert des untersuchten Gesamtkollektivs ist dagegen mit 47,8 PY höher als der in anderen Untersuchungen ermittelte Mittelwert (Huang *et al.*, 2015; Kim, Choi and Kim, 2016). Mit 37,5 % hatten recht viele Patienten das Rauchen aufgegeben. Die

Patientengruppe mit Limited Disease hatte mit durchschnittlich 53,3 PY zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mehr Packyears geraucht als die Gruppe mit Extensive Disease (47,8 PY). Eine direkte Korrelation zwischen Fortschreiten des Erkrankungsstadiums und Stärke des Nikotinkonsums ist im analysierten Kollektiv somit nicht zu beobachten. Männliche Patienten rauchten mit durchschnittlich 47,3 PY etwas weniger als weibliche Patienten (48,8 PY). Dies widerspricht der Annahme, dass der Nikotinkonsum bei Männern aufgrund traditioneller gesellschaftlicher Konventionen quantitativ stärker ausgeprägt ist als bei Frauen. Der kanzerogene Effekt des Zigarettenrauchens ist bei beiden Geschlechtern ähnlich stark ausgeprägt (Travis *et al.*, 2004). Daher ist mit steigender Anzahl weiblicher Raucherinnen zukünftig auch mit steigender Inzidenz des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Frauen zu rechnen (siehe auch S. 82). Möglicherweise kann diesem Trend durch die aktuelle politische und gesellschaftliche Stärkung der Nichtraucher entgegengewirkt werden.

Überleben

Die besten Überlebensdaten haben im analysierten Kollektiv die ehemaligen Raucher mit median 266 Tagen. Dagegen überlebten die aktiven Raucher mit 209 Tagen deutlich kürzer. Statistische Signifikanz ist nicht nachweisbar, der angedeutete Überlebensvorteil auf Seiten der ehemaligen Raucher passt jedoch gut zur bekannten Risikoreduktion durch Aufgabe des Rauchens (Chen *et al.*, 2013). Nichtraucher haben mit median 92 Tagen die geringste Überlebenszeit. Dies ist durch eine genauere Betrachtung der zwei Patienten der Untergruppe Nichtraucher zu erklären: Eine der Patientinnen war mit 82 Jahren bei Erstdiagnose in fortgeschrittenem Alter. Die zweite Patientin wünschte keine Therapie und wurde mit „best supportive care“ entlassen. Zur Prognose von Nichtrauchern mit kleinzelligem Lungenkarzinom kann im untersuchten Kollektiv aufgrund der kleinen Patientenzahl in dieser Gruppe mit großer Gewichtung der individuellen Verläufe keine sichere Aussage getroffen werden.

5.4.3 Alter bei Erstdiagnose

Häufigkeiten

Der Altersmedian der Patienten mit Extensive Disease liegt bei 64 Jahren und damit in dem Bereich, der auch in anderen Untersuchungen ermittelt wurde (Amarasena *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2015; Oberli *et al.*, 2016). Die 25 % - Perzentile liegt bei 56 Jahren, die 75% - Perzentile bei 70 Jahren. Das Homburger Kollektiv ist damit insgesamt gering älter als die Kollektive anderer Untersuchungen (Oberli *et al.*, 2016). Möglicherweise deutet sich hier die zu erwartende demographische Entwicklung bereits an. In den kommenden Jahren ist ein weiter steigender Anteil an alten (> 70 Jahre) und sehr alten (> 80 Jahre) Patienten zu erwarten (Owonikoko *et al.*, 2007; Rahman, 2018): Diese Entwicklung wird die Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms nachhaltig beeinflussen. Aufgrund der Multimorbidität, die sich häufig bei älteren Patienten findet, sind die therapeutischen Optionen in dieser Patientengruppe gegenüber jüngeren Patienten oft eingeschränkt. Gleichzeitig ist aufgrund der im fortgeschrittenen Alter oft vorliegenden Organdysfunktionen (z.B. chronische Leber- oder Niereninsuffizienz) die Toxizität der Chemotherapie größer und damit die Verträglichkeit geringer (Hatfield, Huskamp and Lamont, 2016). Im untersuchten Patientenkollektiv fand diese Tatsache bei der Therapieplanung Berücksichtigung: Patienten, die einer leitliniengerechten Therapie zugeführt wurden, waren median 64 Jahre alt. Bei den Patienten, bei denen aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands auf eine Chemotherapie verzichtet wurde, lag der Altersmedian mit 74 Jahren deutlich höher.

Erwartungsgemäß war bei älteren Patienten häufiger als bei jüngeren ein vorzeitiger Abbruch der Chemotherapie notwendig (Janssen-Heijnen *et al.*, 2014). Die Gruppe der 70 - bis 79-Jährigen war die mit der größten Abbruchquote, 41,7 % der Patienten dieser Altersgruppe konnten die Erstlinientherapie nicht regelhaft abschließen. Bei den Patienten unter 70 Jahren waren es dagegen lediglich 22,4 %. Überraschenderweise musste bei nur 16,7 % der Patienten über 80 Jahren ein vorzeitiger Therapieabbruch erfolgen. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass bei den sehr alten Patienten eine strenge Vorselektion erfolgte, welche Patienten einer tumorspezifischen Therapie zugeführt werden sollten und welche nicht. Da der zu erwartende Gewinn an Lebenszeit geringer ist als bei jüngeren Patienten, stehen in der Gruppe der sehr alten Patienten die Symptomkontrolle und das Vermeiden von Therapietoxizität besonders im Vordergrund. Insbesondere bei Vorliegen von

relativen Kontraindikationen gegenüber einer Chemotherapie (z.B. reduzierter Allgemeinzustand, chronische Erkrankungen), wird bei dieser Patientengruppe daher eher von einer Therapie abgesehen (Parsons *et al.*, 2013). Entschied sich der behandelnde Arzt dagegen für eine Chemotherapie, handelte es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um Patienten, die biologisch jünger waren und mit guten Voraussetzungen in die Chemotherapie gingen. Ein vorstellbarer Grund für die hohe Abbruchquote in der Gruppe von 70 bis 79 Jahren gegenüber der Gruppe über 80 Jahren wäre der, dass bei diesen Patienten eher ein Therapiewunsch bestand und somit möglicherweise trotz ungünstigerer Voraussetzungen auf Patientenwunsch eine Chemotherapie begonnen wurde.

Deutschlandweit waren die männlichen Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2012 etwas älter als die weiblichen Patienten (median 70 bzw. 69 Jahre) (Kaatsch *et al.*, 2015). Dieser Altersunterschied war auch im Homburger Kollektiv zu beobachten (median 65 Jahren gegenüber 62 Jahren), beide Geschlechter waren jünger als deutschlandweit beschrieben. Möglicherweise ist dies darauf zurück zu führen, dass sich das beobachtete Kollektiv nur aus Patienten einer Universitätsklinik zusammensetzte. Denkbar wäre, dass eher junge Patienten aufgrund des größeren Therapiewunschs eine Vorstellung an einer Universitätsklinik anstreben, während sich ältere Patienten bei womöglich weniger ausgeprägtem Therapiewunsch gegen eine Vorstellung in der Universitätsklinik entschieden.

Überleben

Im untersuchten Kollektiv überlebten die jüngeren Patienten (unter 69 Jahren) mit median 236 Tagen erwartungsgemäß länger als die Gruppe der älteren Patienten (70 bis 79 Jahre, median 123 Tage). Wie oben bereits diskutiert, gibt es für die schlechtere Prognose älterer Patienten verschiedene Gründe. Einerseits liegen häufig mehr Vorerkrankungen vor als bei jungen Patienten, welche bereits vor Therapiebeginn einen schlechteren Allgemeinzustand bedingen können. Zudem sind durch Nebenerkrankungen auch die therapeutischen Optionen eingeschränkt. Die verabreichte Chemotherapie wird oft schlechter vertragen und ist stärker toxisch als bei jungen Patienten mit weniger Vorerkrankungen und guter Nieren- und Leberfunktion. In erster Linie entscheidend ist jedoch nicht das absolute Alter, sondern der Allgemeinzustand des individuellen Patienten und die vorliegenden Nebenerkrankungen. Auch bei jungen Patienten können relevante Einschränkungen

vorliegen. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom zu, da diese oft starke Raucher sind. Andererseits gibt es auch Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter, die wenig bis keine Nebenerkrankungen haben und über einen guten Allgemeinzustand verfügen. Diese Patienten sind prognostisch eher an jüngere Patienten anzugleichen. Dass sehr alte Patienten nicht notwendigerweise eine schlechtere Prognose haben, zeigt sich auch an der Patientengruppe der sehr alten Patienten über 80 Jahren. Diese Subgruppe beendete die Erstlinientherapie häufiger als die Patienten zwischen 70 und 79 Jahren und hatte eine bessere mediane Überlebenszeit als die jüngeren Patienten (median 123 Tage).

5.4.4 Allgemeinzustand nach Karnofsky

Häufigkeiten

Im untersuchten Kollektiv gibt es viele Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index 90 % - 100 %) oder mit nur leichter Einschränkung (Karnofsky-Index 70 % - 80 %). Eine starke Einschränkung des Allgemeinzustands (Karnofsky-Index \leq 60 %) lag bei lediglich 7 Patienten vor. Diese geringe Zahl darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass lediglich ein Patient mit einem Karnofsky-Index von 100 % ohne Einschränkung war, bei den meisten Patienten lag mit einem Karnofsky-Index von 70 – 90 % eine gewisse Einschränkung vor. Da das kleinzellige Lungenkarzinom eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters darstellt und damit ein älteres Patientenkollektiv untersucht wurde, ist mit einer gewissen Einschränkung des Allgemeinzustands durchaus zu rechnen. Wichtig für den individuellen Verlauf ist nicht, mit einem möglichst hohen Index in die Therapie zu starten, sondern ob aus der Reduktion des Karnofsky-Index eine Einschränkung der Therapiefähigkeit resultiert. Bei dem größten Teil der untersuchten Patienten war dies nicht der Fall.

Ein weiterer zu beachtender Aspekt ist, dass die Tumorerkrankung selbst zur Reduktion des Allgemeinzustands beitragen kann. Dies gilt aufgrund der hohen Aggressivität und des schnellen Wachstums insbesondere für das kleinzellige Lungenkarzinom. An dieser Stelle muss der behandelnde Arzt abwägen zwischen weiterer Allgemeinzustands-Reduktion durch chemoinduzierte Nebenwirkungen einerseits und Besserung des Allgemeinzustandes durch Reduktion der Tumorlast andererseits.

Überleben

Da ein ausreichender Karnofsky-Index Voraussetzung für eine leitliniengerechte platinhaltige Therapie ist, stellt dieser Index einen wichtigen Faktor zur Abschätzung der Prognose dar (Wolf *et al.*, 2017). Wie zu erwarten korreliert die Einschränkung des Karnofsky-Index mit einer geringeren Überlebenszeit. In unserer Untersuchung bestätigte sich damit die prognostische Relevanz des Karnofsky-Index.

5.5 Therapie Extensive Disease

5.5.1 Therapienaive Patienten

12,5 % der Patienten im Stadium Extensive Disease erhielten keine Therapie. Häufigster Grund für den Verzicht auf eine tumorspezifische Therapie war bei beiden Geschlechtern der Tod vor Therapiebeginn. In diesen Fällen war die maligne Erkrankung bereits zu weit fortgeschritten. Bei 5 Patienten war der Allgemeinzustand nicht ausreichend für eine tumorspezifische Therapie. Ob diese Reduktion des Allgemeinzustands durch die hohe Tumorlast oder die Anzahl und Schwere der Vor- und Nebenerkrankungen hervorgerufen wurde, ist anhand der dokumentierten Befunde nicht in allen Fällen eindeutig nachzuvollziehen. 5 Patienten wünschten keine tumorspezifische Therapie, die ermittelte Quote von 3,3 % entspricht dabei der, die in anderen Untersuchungen erhoben wurde (Asai *et al.*, 2014). Diese Patientengruppe stellt eine kleine Kontrollgruppe dar, deren Vergleichbarkeit durch die geringe Anzahl an Patienten jedoch begrenzt ist.

5.5.2 Platinbasierte versus nicht-platinhaltige Chemotherapie

Die meisten Patienten des Beobachtungskollektivs erhielten die leitliniengerechte Platintherapie (85,9 %). Bei nur zwei Patienten wurde auf die effektive Platinkomponente verzichtet und eine weniger aggressive Monochemotherapie ohne Platinkomponente verabreicht (1,3 %). Grund für diese Therapieentscheidung war bei beiden betroffenen Patienten die Reduktion des Allgemeinzustands. Beide Patienten mit nicht-platinhaltigem Schema erlitten einen frühen Progress nach Therapieende, die mediane rezidivfreie Zeit lag bei nur einem Tag. Dieses geringe Therapieansprechen kann einerseits durch die weniger effektive Therapie bedingt

sein, andererseits begünstigen auch der bereits vor Therapiebeginn reduzierte Allgemeinzustand und der damit verbundene schwache Immunstatus ein rasches Rezidiv.

Erwartungsgemäß ist in der Gruppe mit platinhaltiger Erstlinienchemotherapie ein deutlich besseres Ansprechen zu beobachten, es ergibt sich eine mediane rezidivfreie Zeit von 66 Tagen.

Die Differenz der Überlebenszeiten weist keine statistische Signifikanz auf, am ehesten aufgrund der sehr kleinen Anzahl an Patienten mit nicht-platinhaltiger Therapie. Im Vergleich zu Amarasena *et al.* (2015) erreichten die mit Platin behandelten Patienten im beobachteten Kollektiv eine etwas längere rezidivfreie Zeit.

Betrachtet man die Überlebenszeiten der verschiedenen Therapiearme, stellt man zunächst fest, dass die Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den unbehandelten Patienten hatten (median 251 Tage gegenüber 25 Tage). Eine nicht-platinhaltige Chemotherapie verlängerte das Überleben nur geringfügig auf median 49 Tage.

Bei der Einordnung dieser Daten müssen die unterschiedlichen Voraussetzungen der Patienten Berücksichtigung finden: Durch Festlegung des Therapieregimes mit Verzicht auf die effektive Platinkomponente fand bereits im Vorfeld der Therapie eine Selektion besonders geschwächter Patienten statt. Somit ist es, auch unabhängig von der durchgeführten Therapie, wenig überraschend, dass diese Patientengruppe weniger lange überlebte.

In einer Metaanalyse von randomisierten Studien, in denen zwei Patientengruppen mit platinhaltiger oder platinloser Chemotherapie behandelt wurden, wurde dagegen kein Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt (Amarasena *et al.*, 2015). In dieser Untersuchung war der Anteil an Patienten mit Overall Response in der Platingruppe zwar größer, jedoch auch zum Preis größerer Toxizität. Dennoch ist die Platintherapie als Therapie der ersten Wahl etabliert und von der Leitlinie empfohlen (AWMF, 2018). Die Nebenwirkungen der Therapie wurden im Rahmen dieser Untersuchung nicht erfasst, so dass hierzu keine Aussage getroffen werden kann.

Die Patientengruppe ohne Chemotherapie eignet sich nur bedingt als Kontrollgruppe, da nur 25 % der Patienten innerhalb dieser Gruppe freiwillig auf eine Therapie verzichteten. Der Großteil der Patienten dieser Gruppe verstarb dagegen vor Beginn

einer möglichen Therapie (50 %) oder war in einem derart schlechten Allgemeinzustand, dass eine Chemotherapie nicht möglich war (25 %).

5.5.3 Erstlinien-Chemotherapie

Verlauf nicht-platinhaltige 1stline Therapie

Wie an anderer Stelle bereits diskutiert, erhielten nur wenige Patienten des beobachteten Kollektivs eine nicht-platinhaltige Chemotherapie. Das Ansprechen auf diese Therapie war mäßig, ein Patient erlitt bereits während der Therapie einen Progress, beim zweiten zeigte sich ein früher Progress nach Therapieende bei initial gutem Ansprechen. Die Durchführung einer zweiten Therapielinie war bei beiden Patienten aufgrund der Komorbiditäten nicht möglich. Aufgrund der kleinen Patientenzahl kann über die Wirksamkeit einer nicht-platinhaltigen Erstlinientherapie keine valide Aussage getroffen werden.

Verlauf platinhaltige 1stline Therapie

Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie und konnte diese erste Linie regelhaft abschließen, bei lediglich 28,1 % wurde die Therapielinie vor vollendetem viertem Zyklus vorzeitig beendet. Häufigste Ursache hierfür war das Versterben des Patienten. Hierbei wurde nicht weiter differenziert, ob der Tod aufgrund des Fortschreitens der malignen Erkrankung eintrat oder als Folge der Toxizität der Chemotherapie, beispielsweise im Rahmen einer neutropenen Sepsis. Beide Möglichkeiten hätten dabei eine gegenteilige Konsequenz. Trat der Tod des Patienten als Folge der Toxizität der Chemotherapie ein, war die Dosis für den individuellen Patienten zu stark gewählt und eine niedriger dosierte Therapie hätte womöglich zu einer Lebensverlängerung geführt. Führte dagegen ein Tumorprogress zum Versterben des Patienten, lag entweder eine Chemoresistenz vor oder aber die Therapie wurde zu spät begonnen oder nicht ausreichend hoch dosiert. Eine Differenzierung dieser Fälle gestaltet sich auch im klinischen Alltag teilweise schwierig und war daher im Nachhinein in der Regel nicht mehr möglich.

Bei einigen Patienten war der reduzierte Allgemeinzustand als Abbruchgrund dokumentiert. Auch in diesen Fällen ist im Nachhinein nicht mehr zu klären, ob die Reduktion des Allgemeinzustands im Rahmen der Therapie entstand oder bereits im Vorfeld vorlag. Oft bedingt die zytostatische Therapie eine vorübergehende

Verschlechterung des Allgemeinzustands. Bei einigen Patienten war aufgrund eines zuvor bereits grenzwertigen Karnofsky-Index die Therapiefähigkeit daraufhin nicht mehr gegeben, so dass ein vorzeitiger Therapieabbruch erfolgen musste.

Auch der Wunsch des Patienten führte in zwei Fällen zum vorzeitigen Beenden der Therapie. Vermutlich handelte es sich hierbei ebenfalls um Fälle, in denen die Chemotherapie als sehr unangenehm empfunden wurde, so dass die Patienten sich gegen die Fortführung der Therapie entschieden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Toxizität der Chemotherapie trotz heute verfügbarer supportiver und symptomatischer Maßnahmen weiterhin ein großes und nur bedingt beherrschbares Problem darstellt. Gerade in Zeiten des demographischen Wandels ist es daher von essentieller Bedeutung, die Dosierung der Chemotherapie so hoch wie nötig, aber auch so gering wie möglich zu halten. Dies gilt insbesondere für das Stadium Extensive Disease, bei dem die Palliation mit Symptomkontrolle das erklärte Therapieziel darstellt.

Ansprechen auf platinhaltige Erstlinientherapie

Das Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie gilt als wichtiger prognostischer Faktor. Wichtige Parameter zur Evaluation des Ansprechens sind die radiologische Verlaufskontrolle mit standardisierter Bewertung nach RECIST und die Dauer bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs. Prognostisch positive Faktoren sind ein gutes Ansprechen auf die erste Linie (radiologisch komplette oder partielle Remission, stable disease) und eine lange rezidivfreie Zeit. Als negative Prognosefaktoren gelten ein Progress unter Therapie oder ein Frühprogress nach Beendigung der Therapielinie.

Die Mehrzahl der untersuchten Patienten zeigte ein gutes Ansprechen auf die Erstlinientherapie (komplette oder partielle Remission mit Rückgang der Tumormasse bei 65,7 %, stable disease bei 18,6 %). Dagegen zeigte sich bei 15,7 % der Patienten ein Progress unter Therapie als Korrelat eines fehlenden oder ungenügenden Ansprechens des Tumors auf die gewählte Therapie. Insgesamt war das Ansprechen bei den Patienten mit Extensive Disease damit schlechter als in der Gruppe mit Limited Disease, in der alle Patienten auf die Erstlinientherapie ansprachen. Diese negative Korrelation zwischen Tumorlast und Chemoresistenz ist bereits bekannt (Foster *et al.*, 2009): Wurden mehr Zellteilungen durchlaufen, liegt eine größere Anzahl an Tumorzellen vor. Zudem ist die Varianz der genetischen Ausstattung in

den verschiedenen Tumorzellen größer. Die Wahrscheinlichkeit für eine Resistenzentwicklung einzelner Zellen steigt damit an. Sobald in einer einzelnen Zelle eine Resistenz entstanden ist, befähigt diese die Zelle zum Überleben und zur Zellteilung auch unter Chemotherapie. Klinisch zeigt sich dies durch einen Progress unter der Therapie. Ein früher Therapiebeginn ist daher auch im fortgeschrittenen Stadium unbedingt anzustreben.

Mit 50,6 % erlitt die Mehrzahl der Patienten ein Rezidiv innerhalb von 90 Tagen nach Therapieende („resistant relapse“). 35,4 % der Patienten blieben mindestens 90 Tage nach Abschluss der Erstlinientherapie ohne Rezidiv („sensitive relapse“). Erwartungsgemäß profitierten Patienten, die eine Remission unter Erstlinientherapie erreichten, auch langfristig stärker von der Therapie: Die rezidivfreie Zeit der Patienten mit kompletter oder partieller Remission unter Erstlinientherapie war mit median 104 Tagen signifikant länger als bei den Patienten mit stable disease (median 61 Tage). Auch die Überlebensdaten waren in der Gruppe mit gutem Ansprechen auf die Erstlinientherapie am besten (median 348 Tage bei kompletter oder partieller Remission). Die Gruppe mit mäßigem Ansprechen (stable disease unter Erstlinientherapie) überlebte mit median 251 Tagen deutlich kürzer, die geringste Überlebensdauer hatte wenig überraschend die Gruppe mit progressive disease unter Erstlinientherapie (median 180 Tage).

Insgesamt bestätigten die erhobenen Daten den bekannten prognostische Vorteil (Kelly, 2013) der Patienten mit gutem Ansprechen (partielle oder komplette Remission) und langer rezidivfreier Zeit (sensitive relapse).

5.5.4 Zweitlinientherapie

40 Patienten begannen eine Zweitlinienchemotherapie, dies entspricht 31,3 % der Patienten mit platinhaltiger Erstlinientherapie. Leider waren die Gründe für den Verzicht auf eine zweite Therapielinie in 48,0 % der Fälle nicht dokumentiert.

24,0 % der Patienten verstarben vor dem möglichen Beginn einer zweiten Therapielinie, in diesen Fällen ist unklar, ob ein Progress der Tumorerkrankung oder Komplikationen durch die Erstlinientherapie zum Ableben der Patienten führten. In 20,0 % der Fälle war der Allgemeinzustand nicht ausreichend für eine zweite Linie Therapie. Die Verschlechterung muss dabei im Verlauf der Erkrankung eingetreten sein, da bei den betroffenen Patienten vor Beginn der ersten Linie Therapiefähigkeit

bestanden hatte. Vor Einleitung der Erstlinientherapie bestand sowohl bei den Patienten mit nur einer ersten Linie als auch bei denen mit zusätzlicher zweiter Therapielinie ein Karnofsky-Index von median 80 %, lediglich der etwas sensitivere Mittelwert zeigte eine kleine Differenz an (durchschnittlich 82,7 % bei Patienten mit Erst- und Zweitlinientherapie gegenüber 77,4 % bei alleiniger Erstlinientherapie). Auch in diesem Fall ist im Nachhinein nicht mehr zu klären, ob die Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Verlauf aufgrund eines Progresses oder in Folge der Toxizität der Erstlinienchemotherapie eintrat.

In 8,0 % der Fälle war eine Zweitlinientherapie vom Patienten selbst nicht gewünscht.

Insgesamt zeigte sich im Homburger Kollektiv somit sehr deutlich, dass die Chemotherapie für die Patienten eine nicht zu unterschätzende Belastung darstellt, nur bei circa einem Drittel der Patienten wurde die Entscheidung für eine zweite Therapielinie getroffen. Leider blieb in unserer retrospektiven Analyse in vielen Fällen unklar, ob die Allgemeinzustandsreduktion als Folge der Grunderkrankung oder im Rahmen der tumorspezifischen Therapie eintrat. Die Differenzierung dieser beiden Fälle ist im klinischen Alltag von großer Relevanz, da sich hieraus unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben.

Die bekannte Reduktion der Chemosensibilität in der zweiten Linie gegenüber der Erstlinienchemotherapie (Kelly, 2013; Pelayo Alvarez *et al.*, 2013; Lara *et al.*, 2016) konnte auch im Rahmen dieser Untersuchung nachgewiesen werden: 25 % der behandelten Patienten zeigten einen Progress unter Zweitlinientherapie, damit war das Ansprechen auf Zweitlinientherapie deutlich schlechter (Progress unter Erstlinientherapie in nur 7,8 % der Fälle). Die Zweitlinientherapie wurde zudem bei über der Hälfte der Patienten (57,5 %) vorzeitig abgebrochen. Gründe hierfür waren neben dem Progress unter Therapie das Versterben der Patienten, Reduktion des Allgemeinzustands oder Toxizität der Therapie.

5.5.5 Dritt- und Mehrlinientherapie

Die Behandlung mit mindestens drei Therapielinien wird im Rahmen dieser Arbeit als Mehrlinientherapie bezeichnet. Dieser unterzogen sich 12 Patienten, die eine Drittlinientherapie begonnen hatten. Zur Durchführung einer Mehrlinientherapie wird in den Leitlinien bisher keine klare Empfehlung ausgesprochen, ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis ist nicht abschließend geklärt (Asai *et al.*, 2014; Simos *et al.*, 2014). In der

Regel wird daher nach Abschluss oder Versagen der Zweitlinientherapie abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten die Entscheidung für oder gegen eine weitere Linie getroffen. Im beobachteten Kollektiv wurde bei 12 Patienten eine Mehrlinientherapie durchgeführt (7,9 % aller Patienten mit Extensive Disease). Dies entspricht einem Anteil von 30 % an den Patienten mit Beginn einer Zweitlinientherapie und einem Anteil von 85 % an den Patienten mit regelhaftem Abschluss der Zweitlinientherapie (≥ 4 Zyklen).

Die Überlebenszeiten der Patienten waren dabei umso besser, je mehr Therapielinien durchgeführt wurden. Dabei muss jedoch die Tatsache Beachtung finden, dass vor Beginn jeder weiteren Therapielinie eine erneute Patientenselektion stattfand: Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand wurde eher auf eine weitere Linie verzichtet als bei den Patienten in gutem Allgemeinzustand und konsekutiv guten Voraussetzungen für eine weitere Therapielinie. Ein Progress während der Drittlinientherapie trat in 25 % der Fälle auf, dies entspricht der Quote an Patienten mit Progress unter Zweitlinientherapie.

Bei einem der 12 Patienten mit Mehrlinientherapie (9 %) bestand ein Misch tumor, dies entspricht in etwa dem Anteil von Patienten mit Misch tumor am Gesamtkollektiv (5,3 %). Der Anteil an weiblichen Patienten in der Gruppe mit Mehrlinientherapie beträgt 33,3 %, liegt damit also gering höher als im Gesamtkollektiv mit ED-SCLC (27,0 %). Diese Abweichung kann möglicherweise aufgrund der geringen Patientenzahl mit Mehrlinientherapie entstanden sein, ihre Relevanz bleibt zunächst unklar.

41,7 % der Patienten in der Gruppe mit Mehrlinientherapie sind ehemalige Raucher, gegenüber dem Gesamtkollektiv (37,5 %) liegt die Zahl der ehemaligen Raucher somit etwas höher. Mit durchschnittlich 42,9 PY rauchten die Mehrlinien-Patienten zudem etwas weniger als die Gesamtheit an Patienten mit Extensive Disease (47,75 PY). Insgesamt bestätigen die erhobenen Daten die bekannte Risikoreduktion durch Aufgabe des Rauchens (Chen *et al.*, 2013).

Der Karnofsky-Index war leider in nur wenigen Fällen dokumentiert (3 der 12 Patienten), lag jedoch bei keinem dieser Patienten unter 80 %. Dies entspricht der Erwartung, dass nur Patienten in wenig eingeschränktem Allgemeinzustand einer Mehrlinientherapie zugeführt werden können.

Das mediane Alter der Patienten mit Mehrlinientherapie liegt bei 61 Jahren, die Spanne reicht von 47 Jahren bis 74 Jahren. Insgesamt waren die Mehrlinien-

Patienten damit jünger als das Gesamtkollektiv. Bei keinem Patienten über 80 Jahren wurde eine Mehrlinientherapie durchgeführt.

10 der 12 Patienten (83,3 %) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose frei von ossären oder cerebralen Metastasen. Diese Metastasierungsorte waren somit seltener als im Gesamtkollektiv, in dem nur 47,4 % der Patienten nicht von ossären oder cerebralen Metastasen betroffen waren. Die bekannt schlechte prognostische Auswirkung dieser Metastasierungsorte (Nugent *et al.*, 1978; Kang *et al.*, 2016) bestätigt sich auch im Rahmen dieser Analyse.

11 der 12 Patienten, die eine Drittlinientherapie begannen, schlossen diese mit mindestens 4 Zyklen regelhaft ab (91,7 %). Der Anteil an vorzeitigen Therapieabbrüchen ist damit gegenüber der Erstlinientherapie im Gesamtkollektiv mit ED-SCLC deutlich geringer (vorzeitige Therapieabbrüche bei 63,3 % der Patienten unter Erstlinientherapie). Dies ist zu erwarten, da die individuelle Indikation für eine Drittlinientherapie sicherlich noch strenger geprüft wurde als in der ersten Linie und nur den Patienten eine Drittlinientherapie angeboten wurde, bei denen der Allgemeinzustand diese auch erlaubte. Entsprechend der geringen Anzahl an vorzeitigen Therapieabbrüchen konnte bei den meisten Patienten eine erfreulich lange rezidivfreie Zeit erreicht werden. Nur 4 Patienten sind der Gruppe resistent relapse zuzuordnen, 8 Patienten (66,6 %) blieben mindestens 90 Tage nach Abschluss der Erstlinientherapie rezidivfrei und sind damit als „sensitive relapse“ zu klassifizieren. Der Anteil an Patienten mit „sensitive relapse“ ist in der dritten Linie damit höher als in der ersten Linie (35,4 % nach der Erstlinientherapie). Das war so nicht unbedingt zu erwarten, da die Chemoresistenz mit zunehmender Anzahl an Therapielinien ebenfalls steigt. Dieses Phänomen trat – zumindest im beobachteten Kollektiv - erst ab der Viertlinientherapie auf. Die Effektivität einer Viertlinientherapie war daher nicht mit der einer Erstlinienchemotherapie zu vergleichen.

Da in der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms leider wenig Alternativen zur Chemotherapie zur Verfügung stehen, ist die gängige Praxis, Patienten mit guter Therapieverträglichkeit und Wunsch nach Weiterbehandlung mit einer Mehrlinientherapie zu behandeln, durch die erhobenen Ergebnisse durchaus zu rechtfertigen. Natürlich sollte bei einer Mehrlinientherapie nochmals mehr die Verträglichkeit der Therapie im Fokus stehen, um dem palliativen Therapieziel von bestmöglicher Lebensqualität gerecht zu werden. Zu diesem Zweck sollte auch eine palliativmedizinische Anbindung angestrebt werden.

5.5.6 Ganzschädelradiatio

Häufigkeiten

Neben der Chemotherapie war die Ganzschädelbestrahlung die am häufigsten durchgeführte Therapie. Dies ist nicht überraschend, da sie in den Leitlinien für alle Stadien empfohlen wird. Hierbei ist auch nicht entscheidend, ob eine cerebrale Metastasierung vorliegt oder nicht, da die Schädelbestrahlung sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch bei nachgewiesener cerebraler Metastasierung durchgeführt werden kann. Eine prophylaktische Schädelradiatio ist nach Leitlinie jedoch nur dann sinnvoll, wenn durch die Erstlinientherapie eine komplette oder partielle Remission erreicht werden konnte. Dies erklärt, warum mit 47,4 % nur ein Teil der Patienten eine Schädelradiatio erhielt. Bei den meisten Patienten (62,5 %) erfolgte die Ganzschädelradiatio im Rahmen eines palliativen Therapieregimes bei nachgewiesener cerebraler Metastasierung.

Überleben

Im Folgenden findet sich eine Übersichtstabelle über die Durchführung einer Ganzschädelradiatio im Stadium Limited und Extensive Disease. Hierbei ergibt sich eine ähnliche relative Verteilung in beiden Stadien. Im Stadium Limited Disease ist der Anteil an Patienten mit prophylaktischer Radiatio wie erwartet etwas höher. Als Kontrollgruppe in der Überlebenszeitanalyse können die Patienten herangezogen werden, bei denen auf eine Ganzschädelradiatio verzichtet wurde.

Tabelle 13: Ganzschädelradiatio

	Unbekannter Ansatz	Prophylaktische GSR	Palliative GSR	Verzicht auf GSR
ED-SCLC	3 (2,0 %)	20 Pat. (13,2 %)	43 Pat (28,3 %)	86 Pat (56,6 %)
LD-SCLC	1 (7,1 %)	3 (21,4 %)	2 (14,3 %)	8 (57,1 %)
ED+LD	4 (2,4 %)	23 (13,6 %)	45 (27,1 %)	94 (56,6 %)

Der positive Effekt einer prophylaktischen Ganzschädelbestrahlung wurde bereits in vielen Studien nachgewiesen (Slotman *et al.*, 2009; Rossi, Martelli and Di, 2013; Péchoux *et al.*, 2016). Auch im Rahmen dieser Arbeit war ein signifikanter Überlebensvorteil der Patientengruppe mit prophylaktischer Ganzschädelradiatio nachweisbar: Sie überlebte mit median 449 Tagen signifikant länger als die

Kontrollgruppe mit Verzicht auf eine prophylaktische Schädelradiatio (median 175 Tage).

Auch bei den Patienten mit palliativer Schädelradiatio konnte ein Überlebensvorteil (median 236 Tage) gegenüber den Patienten ohne Schädelradiatio gezeigt werden. Möglicherweise spielt in diesem Zusammenhang auch eine Rolle, dass bei Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand und schlechter Prognose eher auf die Durchführung einer Radiatio verzichtet wurde.

5.5.7 Weitere Therapieansätze

Häufigkeiten

Andere Therapieansätze wie Operation oder lokale Bestrahlung wurden bei insgesamt 28 Patienten durchgeführt. Dies entspricht einem Anteil von 18,4 % an allen Patienten im Stadium Extensive Disease, hiervon wurden 6 Patienten (3,9 %) operiert und 22 Patienten (14,5 %) lokal bestrahlt. Diese recht geringe Zahl erklärt sich durch die Tatsache, dass diese lokalen Therapieansätze beim kleinzelligen Lungenkarzinom nur in besonders gelagerten Fällen empfohlen werden (Wolf *et al.*, 2017):

Eine Operation kann beispielsweise bei singulären oder symptomatischen Metastasen erwogen werden, alternativ kann bei symptomatischen, beispielsweise ossären Metastasen auch eine lokale Bestrahlung erfolgen. Auch bei guter Rückbildung des Primarius und bestrahlbaren Fernmetastasen stellt die Strahlentherapie eine Ergänzung zur klassischen Chemotherapie dar. Einen hohen Stellenwert in der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms hat die Radiatio auch als Notfalltherapie bei oberer Einflusstauung. Der relativ hohe Anteil an Patienten mit ergänzender Radiatio im Rahmen dieser Untersuchung erklärt sich durch die vielfältige Einsetzbarkeit der Strahlentherapie in der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms.

Überleben

Die besten Überlebensdaten (median 1004 Tage) haben die Patienten mit operativer Therapie. Ein möglicher Grund für das gute Abschneiden dieser Gruppe liegt darin, dass bereits mit dem Entschluss zur Operation auf zweierlei Weise eine

Patientenselektion durchgeführt wurde: Voraussetzung für die Durchführung einer Operation ist immer die Narkosefähigkeit des betreffenden Patienten. Diese wäre bei Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand oder mit schweren, beispielsweise kardialen oder pulmonalen Nebenerkrankungen, nicht gegeben. Mit der Entscheidung zur Operation wurde damit ein eher fittes Patientenkollektiv selektiert. Eine operative Therapie ist zudem nur dann angezeigt, wenn symptomatische oder singuläre Metastasen vorliegen. Bei singulären Metastasen ist die Tumorlast insgesamt eher gering, was wiederum mit einem prognostischen Vorteil assoziiert ist. Lagen symptomatische Metastasen bei einem Patienten mit disseminierter Metastasierung vor, wurde aufgrund der schlechten Prognose sicherlich eher von einer Operation abgesehen. Insgesamt wurden für die Gruppe „operative Therapie“ somit Patienten mit guten Ausgangsbedingungen für ein langes Überleben selektiert, was die guten Überlebensergebnisse dieser Gruppe erklären könnte.

Patienten mit lokaler Radiotherapie überlebten median 293 Tage und damit länger als die Gruppe mit nur einer platinbasierten Chemotherapie (median 209 Tage). Diese Verlängerung der Überlebenszeit ist im Rahmen dieser Arbeit nicht sicher zu erklären. Wie bereits erwähnt, wäre beispielsweise die notfallmäßige Radiatio bei oberer Einflusstauung eine Indikation für eine lokale Bestrahlung. In diesem Fall ist jedoch von einem starken Tumorwachstum mit hoher Tumorlast auszugehen, die Prognose wäre damit als eher schlecht einzuschätzen. Auch bei den Patienten, bei denen trotz durchgeführter Chemotherapie zur Lokalkontrolle zusätzlich eine Bestrahlung durchgeführt werden musste, ist eher von einem aggressiven Verlauf und damit einer schlechteren Prognose auszugehen. Auch eine symptomatische Radiatio, beispielsweise von schmerzenden Knochenmetastasen, ist üblich. In diesem Fall steht jedoch die Symptomkontrolle und nicht die Verlängerung der Überlebenszeit im Vordergrund. Die prognostische Auswirkung einer lokalen Radiatio ist auch aufgrund der geringen Gruppengröße der einzelnen Therapiearme im Rahmen dieser Arbeit nicht sicher zu beurteilen.

5.6 Labordiagnostik

5.6.1 Laktat-Dehydrogenase (LDH)

Häufigkeiten

Bei 93,4 % unserer Patienten im Stadium Limited oder Extensive Disease sind die LDH-Werte vor Therapieeinleitung bekannt, die Vollständigkeit ist damit als sehr gut zu bewerten. Wie erwartet war die LDH als Marker des Zellzerfalls häufig in den pathologischen Bereich erhöht. Bei ausnahmslos allen Patienten mit stark erhöhter LDH lag ein fortgeschrittenes Stadium vor. Andererseits war bei vielen Patienten auch im fortgeschrittenen Stadium ein physiologischer LDH-Wert messbar. Damit zeigt sich die nicht ausreichende Sensitivität der LDH, die einem Einsatz als Screening-Parameter im Weg steht, auch im Rahmen dieser Analyse.

Überleben

Die LDH ist als Faktor zur Abschätzung der Prognose etabliert (Mohan *et al.*, 2006; Peng *et al.*, 2016). Auch anhand des untersuchten Kollektivs ist die prognostische Bedeutung der LDH nachzuvollziehen: Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit physiologischer LDH ist signifikant besser als die der Patienten mit erhöhten Werten. Da die LDH einen Routine-Laborparameter darstellt und zudem eine Möglichkeit zur Abschätzung des Zellzerfalls und der Tumorlast ist, sollte sie vor Beginn jeder tumorspezifischen Therapie bestimmt werden. Der Ausgangswert vor Beginn der Therapie kann wertvoll sein, um einen möglichen Anstieg im Verlauf der Erkrankung als Zeichen eines Tumorrezidivs einfach detektieren zu können.

5.6.2 Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Die Bestimmung der NSE-Werte wird in der Leitlinie zwar nicht direkt empfohlen, aber als Möglichkeit aufgezeigt. Gängige Praxis an der Universitätsklinik Homburg ist, die NSE-Werte nur in Einzelfällen zu bestimmen. Aufgrund der geringen Anzahl vorliegender Werte war eine Analyse im Rahmen dieser Untersuchung nicht sinnvoll. Die NSE-Bestimmung stellt für Einzelfälle eine labordiagnostische Option dar, beispielsweise bei nachgewiesener pulmonaler Raumforderung und fehlender Möglichkeit einer Histologiegewinnung. Da die Histologiegewinnung jedoch immer angestrebt werden sollte, und ein Verzicht hierauf nur sinnvoll ist, wenn eine Therapie

definitiv nicht gewünscht oder möglich ist, trifft diese Situation auf nur wenige Fälle zu. Hilfreich wäre eine Bestimmung auch, um einen Ausgangswert zu dokumentieren und ein Rezidiv möglichst früh erkennen zu können. Daher bleibt zu diskutieren, ob die NSE-Bestimmung bei Patienten mit nachgewiesenem kleinzelligen Lungenkarzinom in den diagnostischen Standard aufgenommen werden sollte.

6 Anhang

Tabelle 14: Patienten mit Zweittumor

Kennzahl	Geschlecht	ED Zweittumor	Art Zweittumor	Therapie	Diagnose ED-SCLC	Einschluss
11	W	1997	Magenkarzinom	Magenresektion	07/2010	Ja
15	M	01/2007	Malignes Melanom Aderhaut	Brachytherapie	09/2007	Nein
19	M	10/2007	Kolonkarzinom	Hemikolektomie	01/2010	Nein
25	M	2002	Morbus Hodgkin	Kombinierte Radio-Chemotherapie	08/2009	Ja
26	M	1988	Malignes Melanom	Exstirpation, 5 Zyklen CTX	07/2006	Ja
29	M	04/2008	Kleinzelliges Karzinom linke Leiste	Exstirpation ohne Nachtherapie	01/2009	Nein
47	W	12/2008	Hypopharynx-Karzinom	Radiatio	02/2009	Nein
59	M	1.) 2000 2.) 1995	1.) Adenokarzinom Harnblase 2.) Larynxkarzinom	1.) TUR-B 2.) OP	02/2006	Ja
61	M	04/2008	Prostatakarzinom	Radikale Prostatektomie, neoadjuvante hormonablativ Therapie	10/2010	Nein
62	M	2001	Prostatakarzinom	Radikale Prostatektomie	02/2010	Ja
85	M	04/2002	Urothelkarzinom linker Harnleiter	Nephrektomie links	08/2007	Ja
90	W	07/2003	Rektumkarzinom	Rektumexstirpation	03/2009	Ja
95	M	04/2005	Prostatakarzinom	Radiatio	11/2005	Nein
98	W	1979	Zervixkarzinom	Radikal-OP, Endobrachytherapie	06/2004	Ja
106	M	02/2004	Urothelkarzinom Harnblase	TUR-B, Anlage eines Ileum-Conduits	05/2007	Nein
111	M	11/2000	Sigmakarzinom	OP, Chemotherapie	10/2009	Ja

124	M	09/2004	Parotiskarzinom	Paroidektomie, Neck dissection, Radiatio	12/2008	Nein
129	M	05/2007	Niedrig malignes B-Zell-Lymphom	Unbekannt	01/2007	Nein
130	W	2000	Mammakarzinom	Ablatio mammae, adjuvante Chemotherapie Tamoxifen	08/2011	Ja
134	W	02/2004	Vulvakarzinom	Vulvektomie	06/2006	Nein
138	W	07/2006	Kolonkarzinom	Hemikolektomie	11/2007	Nein
139	W	02/2004	Mammakarzinom	Radiatio, Chemotherapie	09/2009	Ja
147	M	12/2006, Rezidiv 09/2008	Rektumkarzinom	Rektumresektion, Chemotherapie (FOLFOX, FOLFIRI)	05/2008	Nein
150	M	2002	Supraglottisches Larynxkarzinom	Laryngektomie, Neck dissection	12/2006	Ja
161	M	2011	V.a. Nierenzellkarzinom	Keine	08/2011	Nein
165	M	06/2006	Plattenepithelkarzinom Blase	TUR-B	06/2006	Nein
170	M	09/2005	Großzelliges Tonsillenkarzinom	R0-Resektion	11/2005	Nein
175	M	10/2000	Prostatakarzinom Urothelkarzinom Harnblase	Zyto-Prostata-Vesikulektomie, pelvine Lymphadenektomie (R0-Resektion)	09/2006	Ja
178	M	1.) 1998 2.) 1999	1.) Kolonkarzinom 2.) Blasenkarzinom	1.) Hemikolektomie rechts 2.) TUR-B	01/2009	Ja
183	M	07/2008	Prostatakarzinom	Resektion	03/2009	Nein
184	W	1987	Morbus Hodgkin	Radiochemotherapie	12/2010	Ja
186	M	1997	Plattenepithelkarzinom Mundboden	Resektion	10/2007	Ja

Tabelle 15: Patienten Limited Disease

	ED Datum	Dauer Therapie	Art der Therapie	Rezidiv Datum	Bemerkung	Überleben (Tagen)	Sterbedatum bekannt
1	08.02.05	1. 03/05 – 09/05 2. 11/05	1. <u>Sequentielle RCT</u> (6 Zyklen ICE), Radiatio Mediastinum + Tumorregion (50,4 Gy) 2. <u>proph. GSR</u>	 02/07: neue cerebrale Filiae	2nd line Therapie abgelehnt	Gesichert 743	nein
2	15.08.05	1. 09/05 – 01/06	1. <u>1st line CTX</u> : 6 Zyklen ICE, 3. und 6. Zyklus dosisreduziert	unbekannt	Simultane RCT aufgrund der großen Tumormasse nicht möglich	222	ja
3	29.09.09	1. 09/09 – 11/09 2. 02/10	1. <u>1st line CTX</u> (3 Zyklen Cisplatin/ Etoposid) 2. <u>palliative GSR</u>	12/09: neue cerebrale Filiae 02/10: diffuse hepatische Filiae)	1 st line CTX nach 3 Linien abgebrochen (reduzierter AZ)	147	ja
4	10.04.08	1. 05/08 – 08/08 2. 03/09 – 08/09 3. 08/09 – 10/09	1. <u>1st line CTX</u> : 6 Zyklen Carboplatin/ Etoposid 2. <u>2nd line CTX</u> : 6 Zyklen Carboplatin/ Etoposid 3. <u>3rd line CTX</u> 3 Zyklen Hycamtin mono	03/09 Lokalrezidiv 08/09 neue pulmonale Filiae	Prophylaktische GSR abgelehnt	Gesichert 554	nein
5	17.09.07	1. 09/07 – 04/08 2. 07/08 – 10/08	1. <u>sequentielle RCT</u> : 6 Zyklen ICE plus Radiatio Tumorregion und Mediastinum (50,4 Gy) 2. <u>2nd line CTX</u> 4 Zyklen Carboplatin/ Etoposid	 07/08 neue pulmonale Filiae		416	ja
6	09.06.04	1. 06/04 – 12/04 2. 07/06 – 11/06 3. 08/07 – 11/07	1. <u>Sequentielle RCT</u> : 6 Zyklen Irinotecan/ Cisplatin plus Radiatio Tumorregion und Mediastinum (50,5 Gy), prophylaktische GSR 2. <u>2nd line CTX</u> : 6 Zyklen ICE 3. <u>3rd line CTX</u> : 6 Zyklen EPICO	 07/06 Lokalrezidiv 08/07 Lokalrezidiv		1274	ja

7	09.07.10	1. 07/10 – 11/10 2. 12/10 3. 04/11 – 06/11	1. <u>1st line CTX</u> : 6 Zyklen Cisplatin/ Etoposid 2. <u>Prophylaktische GSR</u> 3. <u>2nd line CTX</u> : 4 Zyklen EPICO	03/11 Lokalrezidiv und Lymphknoten- Rezidiv	Radiatio (RCT) war ebenfalls vorgesehen, keine diesbezügliche Dokumentation Abbruch 2 nd line CTX auf Patientenwunsch	424	ja
8	06.12.11	1. 01/12 – 03/12	1. <u>1st line CTX</u> : 3 Zyklen Carboplatin/ Etoposid		Abbruch der 1 st line CTX bei AZ-Reduktion und Infekt, lost to follow up	Gesichert 152	nein
9	09/04	1. 09/04 – 01/05 2. 06/06 3. 07/06 – 11/06. 4. 03/10 5. 05/10 – 07/10	1. <u>1st line CTX</u> 4 Zyklen Cisplatin/ Irinotecan 2. <u>OP</u> : Oberlappen- resektion links 3. <u>2nd line CTX</u> : 6 Zyklen ICE 4. <u>OP</u> : Pneumektomie links 5. <u>3rd line CTX</u> : 4 Zyklen Carboplatin/ Etoposid	06/06 Lokalrezidiv 02/10 Lokalrezidiv	04/2013: Erstdiagnose Adenokarzinom → weitere Betrachtung nicht möglich	x	x
10	08/07	1. 09/07 – 01/08	1. <u>1st line CTX</u> 6 Zyklen Carboplatin/ Etoposid	05/08 neue ossäre und cerebrale Filiae	Auf Radiatio verzichtet (Alter), 2 nd line CTX abgelehnt	Gesichert 380 d	nein
11	03/11	1. 03/11 – 07/11 2. 08/11 – 09/11 3. 11/11 – 01/12 4. 04/12 – 06/12 5. 07/12 – 10/12 6. 11/12 – 01/12	1. <u>Sequentielle Radiochemotherapie</u> 6 Zyklen Carboplatin/ Etoposid, Radiatio Tumorregion 45 Gy 2. <u>prophylaktische GSR</u> (30 Gy) 3. <u>2nd line CTX</u> 4 Zyklen Topotecan 4. <u>3rd line CTX</u> 5 Zyklen Carboplatin/ Etoposid 5. <u>4th line CTX</u> 5 Zyklen Docetaxel mono 6. <u>5th line CTX</u> 2 Zyklen EPICO	11/11 neue pulmonale Metastase 02/12 Progress 07/12 Progress unter Carboplatin/ Etoposid 10/12 Progress unter Docetaxel 01/13 Progress unter EPICO	Lost to follow up nach 1. Zyklus 7 th line CTX	Gesichert 755 d	nein

		<p>7. 01/13 – 02/13</p> <p>8. 03/13 - ?</p>	<p>7. <u>6th line CTX</u> Bendamustin mono</p> <p>8. <u>7th line CTX</u> Gemcitabin (≥ 1 Zyklus)</p>	<p>02/13 Progress unter Bendamustin</p>			
12	24.08.09	<p>1. 08/08</p> <p>2. 08/08 – 12/08</p> <p>3. 08/08 – 09/08</p>	<p>1. <u>OP</u>: atypische Keilresektion rechter Unterlappen</p> <p>2. <u>sequentielle RCT</u> 5 Zyklen Carboplatin/ Etoposid, Radiatio Tumorregion und Mediastinum 45 Gy) nach 3 Zyklen CTX</p> <p>3. <u>2nd line CTX</u> 1 Zyklus Carboplatin/ Etoposid</p>	<p>08/08 neue cerebrale Filiae</p>	<p>12/08 Dosisreduktion und vorzeitiger Abbruch RCT wegen Hämatotoxizität</p> <p>Prophylaktische Schädelradiatio ist wohl erfolgt, Daten hierzu liegen nicht vor →Verzicht auf palliative GSR</p> <p>Nach 1 Zyklus 2ndline CTX keine weitere Therapie gewünscht</p>	432	ja
13	20.05.08	<p>1. 05/08 – 07/08</p> <p>2. 10/08</p>	<p>1. <u>sequentielle RCT</u> 3 Zyklen Carboplatin/ Etoposid, danach Radiatio Tumorregion und Mediastinum</p> <p>2. <u>prophylaktische GSR</u></p>		<p>Chemotherapie nach 3 Zyklen nicht fortgeführt bei reduziertem AZ</p>	3163	ja

Tabelle 16: Verlauf der Patienten mit Mehrlinientherapie

Ken nzahl I	Anzahl Linien	Alter	Ge- schlec ht	M- Sta- dium	Kar- nofsky- Index (%)	Initiales Anspre- chen	GSR	1st line	Re- lapse 1st line	2nd line	3rd line	4th line	5th line	6th line	7th line	Überle- ben (Tage)
71	3	63	M	Hep, bra	x	CR/PR	prophy- laktisch	Cisplatin/Iri- notecan (4 Zyklen)	Sensi- tive re- lapse	Topotecan (4 Zyklen) →resistant relapse	EPICO (4 Zyklen) →resistant relapse	x	x	x	x	579
73	4	51	M	Hep	x	CR/PR	prophy- laktisch	Cisplatin/Iri- notecan (4 Zyklen)	Sensi- tive re- lapse	EPICO (5 Zyklen) →sensitive relapse	Topotecan (6 Zyklen) →sensitive relapse	Carbopla- tin/Etopo- sid (5 Zyklen) →rezidiv- freie Zeit unbe- kannt	x	x	x	836
101	3	57	W	Cut	X	CR/PR	prophy- laktisch	Cisplatin/E- toposid (6 Zyklen)	Sensi- tive re- lapse	Topotecan (3 Zyklen) →progres- sive disease	EPICO (4 Zyklen) →rezidiv- freie Zeit unbekannt	x	x	x	x	Zensiert 455
104	3	60	M	Cervi- kale LK	X	CR/PR	palliativ	Cisplatin/Iri- notecan (4 Zyklen)	Sensi- tive re- lapse	ICE (4 Zyk- len) →sensitive relapse	ICE (1 Zyk- lus) →rezidiv- freie Zeit unbekannt	x	x	x	x	1004
108	5	66	M	Bra, hep	X	X	palliativ	Carbopla- tin/Etoposid (Abbruch nach 1 Zyk- lus bei tox. KM-Schaden)	x	Topotecan (6 Zyklen) →resistant relapse	Etoposid (3 Zyklen) →progres- sive disease	EPICO (6 Zyklen) →re- sistant re- lapse	Topote- can →rezidiv- freie Zeit unbe- kannt	x	x	695
137	4	74	W	Hep, oss	X	CR/PR	prophy- laktisch	Carbopla- tin/Etoposid (6 Zyklen)	Sensi- tive re- lapse	Topotecan (6 Zyklen) →resistant relapse	EPICO (2 Zyklen) →progres- sive disease	Car- boplatin/E- toposid (3 Zyklen) →pro- gressive disease	x	x	x	545

144	4	64	M	Hep, adr, lie	80	CR/PR	x	ICE (6 Zyklen)	Resistant relapse	Topotecan (3 Zyklen) →progressive disease	EPICO (4 Zyklen) →resistant relapse	Carboplatin/Etoposid (Anzahl Zyklen?) →lost to follow up	x	x	x	457
149	7	62	M	Pul, ple, ren	X	SD	x	Carboplatin/Etoposid (5 Zyklen)	Sensitive relapse	EPICO (3 Zyklen) →Progressive disease	Topotecan (6Zyklen) →sensitive relapse	Bendamustin (2 Zyklen) →progressive disease	Paclitaxel /Carboplatin (2 Zyklen) →progressive disease	Gemcitabin (3 Zyklen) →progressive disease	Trofosfamid →lost to follow up während Therapie	Zensiert 601
150	5	51	M	Hep, oss	X	CR/PR	x	ICE (6 Zyklen)	Resistant relapse	EPICO (1 Zyklus) →progressive disease	Cisplatin/Bleomycin/Vindesin (2 Zyklen) →Progressive disease	Etoposid (2 Zyklen) →progressive disease	Topotecan (2 Zyklen) →lost to follow up	x	x	532
169	4	47	W	Bra, hep, Larynx	X	CR/PR	palliativ	Cisplatin/Etoposid	Resistant relapse	EPICO (Zyklus?) →Progressive disease	Topotecan (Zyklus?) →Progressive disease	Paclitaxel 4 Zyklen →lost to follow up	x	X	x	464
177	6	59	W	Hep, oss	80	CR/PR	prophylaktisch	Cisplatin/Etoposid (6 Zyklen)	Sensitive relapse	Cisplatin/Etoposid (6 Zyklen) →sensitive relapse	Topotecan (4 Zyklen) →sensitive relapse	EPICO (6 Zyklen) →resistant relapse	Carboplatin/Etoposid (4 Zyklen) →resistant relapse	Docetaxel (Zyklus?)	X	1463
178	3	69	M	Hep	80	CR/PR	palliativ	ICE (6 Zyklen)	Resistant relapse	EPICO (1 Zyklus) →progressive disease	Carboplatin/Etoposid (Zyklus?) →lost to follow up	x	x	x	x	289

7 Literaturverzeichnis

Abels, B. *et al.* (2015) *Kleinzelliges Bronchialkarzinom*.

Adelstein, D. *et al.* (1986) 'Mixed small cell and non-small cell lung cancer', *Chest*, 89(5), pp. 699–704. doi: 10.1378/chest.89.5.699.

Alberg, A. J. *et al.* (2013) 'Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines', *Chest*, 143(5 SUPPL), pp. 1–29. doi: 10.1378/chest.12-2345.

Altman, D. G. and Bland, J. M. (1998) 'Time to event (survival) data', *BMJ (Clinical research ed.)*, pp. 468–469. doi: 10.1136/bmj.317.7156.468.

Amarasena, I. U. *et al.* (2015) 'Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(8), p. 20894. doi: 10.1002/14651858.CD006849.pub3.

Andersen, A. *et al.* (1990) 'Volume 49: Chromium, Nickel, and Welding', *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer*, 49, pp. 1–648.

Antonia, S. J. *et al.* (2016) 'Articles Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre , open-label , phase 1 / 2 trial', 17(July), pp. 883–895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5.

Arbeitsmärkte im Wandel (2012).

Ardizzoni, A., Tiseo, M. and Boni, L. (2014) 'Validation of standard definition of sensitive versus refractory relapsed small cell lung cancer: A pooled analysis of topotecan second-line trials', *European Journal of Cancer*, 50(13), pp. 2211–2218. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.002.

Asai, N. *et al.* (2014) 'Relapsed small cell lung cancer: Treatment options and latest developments', *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 6(2), pp. 69–82. doi: 10.1177/1758834013517413.

AWMF (2018) 'S3-Leitlinie Lungenkarzinom', pp. 1–417. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.

Bach, P. B., Kelley, M. J. and Tate, R. C. (2003) 'Screening for Lung Cancer: A Review of the Current Literature', *Chest*, 123(90010), p. 72S–82. doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.72S.

Bernhardt, E. and Jalal, S. (2016) 'Small Cell Lung Cancer', *Cancer Treatment Reviews*, 170, p. 20894. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2.

Blagden, S. P. *et al.* (2003) 'Performance status score: Do patients and their oncologists agree?', *British Journal of Cancer*, 89(6), pp. 1022–1027. doi: 10.1038/sj.bjc.6601231.

Buccheri, G. and Ferrigno, D. (2004) 'Lung cancer: Clinical presentation and specialist referral time', *European Respiratory Journal*, 24(6), pp. 898–904. doi: 10.1183/09031936.04.00113603.

Calles, A. and Álvarez, G. A. C. S. R. (2019) 'The role of immunotherapy in small cell lung cancer', *Clinical and Translational Oncology*. Springer International Publishing, (0123456789). doi: 10.1007/s12094-018-02011-9.

- Cancer Research Group (2018) 'ECOG performance status', *Dictionary of Pharmaceutical Medicine*, pp. 60–60. doi: 10.1007/978-3-211-89836-9_452.
- Carbone, D. P. *et al.* (2018) 'Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in patients With DLL3-expressing , ≥ 3 rd line small cell lung cancer : Results from the phase 2 TRINITY study .', 67(65). doi: 10.1200/JCO.2018.36.15.
- Castellanos, E. and Horn, L. (2016) 'Immunotherapy in Lung Cancer', 170, p. 20894. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2.
- Castillo, J. J. *et al.* (2016) 'The occurrence of hyponatremia and its importance as a prognostic factor in a cross-section of cancer patients', *BMC Cancer*. *BMC Cancer*, 16(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12885-016-2610-9.
- Chan, B. A. and Coward, J. I. G. (2013) 'Chemotherapy advances in small-cell lung cancer', *Journal of Thoracic Disease*, 5(SUPPL.5). doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.43.
- Chen, J. *et al.* (2013) 'Effect of cigarette smoking on quality of life in small cell lung cancer patients', 48(11), pp. 1593–1601. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.002.Effect.
- Didkowska, J. *et al.* (2016) 'Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide', *Annals of Translational Medicine*, 4(8), pp. 150–150. doi: 10.21037/atm.2016.03.11.
- Doll, R. and Hill, B. A. (1954) 'The Mortality of doctors in relation to their smoking habits', *british medical journal*, 328(June), pp. 1529–1533.
- Domagala-Kulawik, J. (2015) 'The role of the immune system in non-small cell lung carcinoma and potential for therapeutic intervention', *Translational lung cancer research*, 4(2), pp. 177–190. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.11.
- Eberhardt, W. *et al.* (1999) 'Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial.', *British journal of cancer*, 81(November 1998), pp. 1206–1212. doi: 10.1038/sj.bjc.6690830.
- Ebi, N. *et al.* (1997) 'Second-line chemotherapy for relapsed small cell lung cancer.', *Japanese journal of clinical oncology*, 27(3), pp. 166–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303438>.
- Eisenhauer, E. A. *et al.* (2009) 'New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)', *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd, 45(2), pp. 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Elias, A. (2013) 'Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung', *UpToDate*, 5(January), pp. 109–116.
- Ettinger, D. S. and Aisner, J. (2006) 'Changing face of small-cell lung cancer: Real and artifact', *Journal of Clinical Oncology*, 24(28), pp. 4526–4527. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3841.
- Evangelista, L. S. *et al.* (2010) 'Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis', *Group*, 23(1), pp. 12–17. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01823.x.Research.
- Ferlay, J. *et al.* (2015) 'Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012', *International Journal of Cancer*, 136(5), pp. E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
- Ferlay, J. *et al.* (2015) 'Reprint of: Cancer incidence and mortality patterns in

- Europe: Estimates for 40 countries in 2012', *European Journal of Cancer*, 51(9), pp. 1201–1202. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.004.
- Ferrigno, D. (1995) 'Clinical applications of serum markers for lung cancer', pp. 587–597.
- Foster, N. R. *et al.* (2009) 'Prognostic factors differ by tumor stage for Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Trials', *Cancer*, 115(12), pp. 2721–2731. doi: 10.1002/cncr.24314.Prognostic.
- Früh, M. *et al.* (2013) 'Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, 24(SUPPL.6). doi: 10.1093/annonc/mdt178.
- Gallicchio, L. *et al.* (2008) 'Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review', *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), p. 372–383 12p. Available at: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=105654244&site=ehost-live>.
- Gandhi, L. and Johnson, B. (2006) 'Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer .', p. 20894.
- Glatzer, M. *et al.* (2017) 'Treatment of limited disease small cell lung cancer : the multidisciplinary team', *European Respiratory Journal*, (5), pp. 1–10. doi: 10.1183/13993003.00422-2017.
- Gohagan, J. *et al.* (2004) 'Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute', *Chest*, (1), pp. 114–121. doi: 10.1378/chest.126.1.114.
- Gong, J. and Salgia, R. (2018) 'Managing Patients With Relapsed Small-Cell Lung Cancer', *Journal of Oncology Practice*, 14(1), pp. 359–366. doi: 10.1200/JOP.2017.026500.
- Greenberg, M. and Selikoff, I. J. (1993) 'Lung cancer in the schneeberg mines: A reappraisal of the data reported by harting and hesse in 1879', *Annals of Occupational Hygiene*, 37(1), pp. 5–14. doi: 10.1093/annhyg/37.1.5.
- Griesinger, F. *et al.* (2015) 'Leitlinie nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen', p. www.dgho-onkopedia.de.
- Guo, S., Liang, Y. and Zhou, Q. (2011) 'Complement and Correction for Meta-Analysis of Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Managed with Irinotecan/Cisplatin versus Etoposide/ Cisplatin as First-Line Chemotherapy', *Journal of Thoracic*, 6(2), pp. 404–408. Available at: http://journals.lww.com/jto/Fulltext/2011/02000/Does_the_Addition_of_Vascular_Endothelial_Growth.25.aspx.
- Harris, K. *et al.* (2012) 'Small cell lung cancer doubling time and its effect on clinical presentation: A concise review', *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 6, pp. 199–203. doi: 10.4137/CMO.S9633.
- Hatfield, L. A., Huskamp, H. A. and Lamont, E. B. (2016) 'Survival and Toxicity After Cisplatin Plus Etoposide Versus Carboplatin Plus Etoposide for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients', *Journal of Oncology Practice*, 12(7), pp. 666–673. doi: 10.1200/JOP.2016.012492.

- Hill, B. A. (1950) 'Smoking and carcinoma of the lung'. London: British Medical Journal.
- Hong, J. C. *et al.* (2019) 'Increasing PET Use in Small Cell Lung Cancer : Survival Improvement and Stage Migration in the VA Central Cancer Registry', 17(2), pp. 127–139. doi: 10.6004/jnccn.2018.7090.
- Hoogstraten, B., Staquet, M. and Winkler, A. (1981) 'Reporting Results of Cancer Treatment', (C).
- Huang, R. *et al.* (2015) 'Associated Links Among Smoking, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis in the International Lung Cancer Consortium', *EBioMedicine*, 2(11), pp. 1677–1685. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.031.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2012) 'Arsenic, metals, fibres, and dusts.', *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer*, 100(Pt C), pp. 11–465. doi: 10.978 92 832 1320 8.
- Inoue, M., Sawabata, N. and Okumura, M. (2012) 'Surgical intervention for small-cell lung cancer: What is the surgical role?', *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 60(7), pp. 401–405. doi: 10.1007/s11748-012-0072-9.
- Islami, F., Torre, L. A. and Jemal, A. (2015) 'Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence.', *Translational lung cancer research*, 4(4), pp. 327–38. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.08.04.
- Janssen-Heijnen, M. L. G. *et al.* (2014) 'Tolerance and benefits of treatment for elderly patients with limited small-cell lung cancer', *Journal of Geriatric Oncology*, 5(1), pp. 71–77. doi: 10.1016/j.jgo.2013.07.008.
- Jett, J. *et al.* (1997) 'Pretreatment Evaluation of Non – Small-cell Lung Cancer'.
- Kaatsch, P. *et al.* (2015) *Krebs in Deutschland 2011/2012 10*.
- Kalemkerian, G. P. (2011) 'Staging and imaging of small cell lung cancer.', *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 11, pp. 253–258. doi: 10.1102/1470-7330.2011.0036.
- Kalemkerian, G. P. *et al.* (2013) 'Small cell lung cancer.', *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 11(1), pp. 78–98. doi: 10.6004/JNCCN.2013.0011.
- Kamel, E. M. *et al.* (2003) 'Whole-Body 18F-FDG PET Improves the Management of Patients with Small Cell Lung Cancer', pp. 1911–1917.
- Kanaji, N. *et al.* (2014) 'Lung cancer: Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer', 5(3). doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
- Kang, E. J. *et al.* (2016a) 'Prognostic Factors and Skeletal-Related Events in Patients with Small Cell Lung Cancer with Bone Metastases at the Time of Diagnosis.', *Oncology*, 90(2), pp. 103–11. doi: 10.1159/000442949.
- Kang, E. J. *et al.* (2016b) 'Prognostic Factors and Skeletal-Related Events in Patients with Small Cell Lung Cancer with Bone Metastases at the Time of Diagnosis', *Oncology*, 90(2), pp. 103–111. doi: 10.1159/000442949.
- Kelly, K. (2013) 'Treatment of refractory and relapsed small cell lung cancer', *UpToDate*.
- Kim, H., Choi, C.-M. and Kim, S.-G. (2016) 'The Younger Patients Have More Better

- Prognosis in Limited Disease Small Cell Lung Cancer', 3536, pp. 274–281.
- Kim, H. R. *et al.* (2016) 'SRSF5: a novel marker for small-cell lung cancer and pleural metastatic cancer', *Lung Cancer*, 99, pp. 57–65. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.05.018.
- Lambert-Krafczyk, U. (2011) *Krankenhausplan für das Saarlans 2011 - 2015*.
- Lara, P. N. *et al.* (2016) 'Relevance of platinum sensitivity status in relapsed/refractory extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) in the modern era: A patient level analysis of SWOG trials', 10(October 2013), pp. 110–115. doi: 10.1097/JTO.0000000000000385.Relevance.
- Lawther, P. J., Commins, B. T. and Waller, R. E. (1965) 'a Study of the Concentrations of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Gas Works Retort Houses', *Boards*.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, A. (2018) 'Leitlinienprogramm Onkologie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 020/007QL', pp. 1–417. Available at: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
- Lekic, M. *et al.* (2012) 'Outcome of small cell lung cancer (SCLC) patients with brain metastases in a routine clinical setting', *Radiology and Oncology*, 46(1), pp. 54–59. doi: 10.2478/v10019-012-0007-1.
- Lu, H. *et al.* (2014) 'A meta-analysis of randomized controlled trials comparing early and late concurrent thoracic radiotherapy with etoposide and cisplatin/carboplatin chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer.', *Molecular and clinical oncology*, 2(5), pp. 805–810. doi: 10.3892/mco.2014.311.
- Luo, Y. *et al.* (2015) 'Clinical analysis of 80 patients with combined small-cell lung cancer', *Chinese Journal of Lung Cancer*, 18(3), pp. 161–166. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.03.06.
- Mangum, M. D. *et al.* (1989) 'Combined small-cell and non-small-cell lung cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 7(5), pp. 607–612. doi: 10.1200/JCO.1989.7.5.607.
- Manser, R. *et al.* (2013) 'Screening for lung cancer (Review)', (6).
- Mirrahimov, A. E. (2015) 'Tumor lysis syndrome: A clinical review', *World Journal of Critical Care Medicine*, 4(2), p. 130. doi: 10.5492/wjccm.v4.i2.130.
- Mitchell, M. D. *et al.* (2016) 'Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer', *Academic Radiology*, 23(8), pp. 1047–1056. doi: 10.1016/j.acra.2016.03.017.
- Mohan, A. *et al.* (2006) 'Survival in small cell lung cancer in India: prognostic utility of clinical features, laboratory parameters and response to treatment', *Indian J Cancer*, 43(2), pp. 67–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790943> <http://www.indianjcancer.com/article.asp?issn=0019-509X;year=2006;volume=43;issue=2;spage=67;epage=74;aulast=Mohan>.
- Morabito, A. *et al.* (2014) 'Treatment of small cell lung cancer', *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd, 91(3), pp. 257–270. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.03.003.
- Moreno, A. C. and Lin, S. H. (2019) 'The optimal treatment approaches for stage I

- small cell lung cancer', 8(1), pp. 88–96. doi: 10.21037/tlcr.2018.11.03.
- Nugent, J. *et al.* (1978) 'Cns metastases in small cell bronchogenic carcinoma', *Cancer*, 44(5), pp. 1885–93.
- Oberli, L. S. *et al.* (2016) '31 years of lung cancer in the canton of Zurich, Switzerland: incidence trends by sex, histology and laterality', *Swiss medical weekly*, 146(July), p. w14327. doi: 10.4414/smw.2016.14327.
- Ogino, H. *et al.* (2016) 'Analysis of the Prognostic Factors of Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer Patients in Tokushima University Hospital', *The Journal of Medical Investigation*, 63(3.4), pp. 286–293. doi: 10.2152/jmi.63.286.
- Olsson, A. C. *et al.* (2011) 'Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(7), pp. 941–948. doi: 10.1164/rccm.201006-0940OC.
- Ou, S. I. and Zell, J. A. (2009) 'The Applicability of the Proposed IASLC Staging Revisions to Small Cell Lung Cancer (SCLC) with Comparison to the', 4(3), pp. 300–310.
- Owonikoko, T. K. *et al.* (2007) 'Lung cancer in elderly patients: An analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database', *Journal of Clinical Oncology*, 25(35), pp. 5570–5577. doi: 10.1200/JCO.2007.12.5435.
- Owonikoko, T. K. *et al.* (2012) 'A systematic analysis of efficacy of second line chemotherapy in sensitive and refractory small cell lung cancer', *Journal of Thoracic Oncology*, 7(5), pp. 866–872. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824c7f4b.A.
- Parsons, H. M. *et al.* (2013) 'Treatment of Small Cell Lung Cancer in Academic and Community Settings: Factors Associated with Receiving Standard Therapy and Survival', 6(8), pp. 97–104. doi: 10.1021/nn300902w.Release.
- Péchoux, C. Le *et al.* (2016) 'Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer', *The Lancet Oncology*, 17(7), pp. e277–e293. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30065-1.
- Pelayo Alvarez, M. *et al.* (2013) 'Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer', *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11), p. Cd001990. doi: 10.1002/14651858.CD001990.pub3.
- Peng, Y. *et al.* (2016) 'Utility of NSE, ProGRP and LDH in Diagnosis and Treatment in Patients with Small Cell Lung Cancer', *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*, 19(9), pp. 590–594. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.09.05.
- Pope, A. *et al.* (2014) 'Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-term Exposure to Fine Particulate Air Pollution', 287(1), pp. 1–23. doi: 10.1088/1367-2630/15/1/015008.Fluid.
- Pötschke-Langer, M. *et al.* (2015) *Tabakatlas*.
- Radice, P. A. *et al.* (1982) 'The clinical behavior of „mixed” small cell/large cell bronchogenic carcinoma compared to „pure” small cell subtypes', *Cancer*, 50(12), pp. 2894–2902. doi: 10.1002/1097-0142(19821215)50:12<2894::AID-CNCR2820501232>3.0.CO;2-G.
- Rahman, O. A. (2018) 'Changing epidemiology of elderly small cell lung cancer patients over the last 40 years; a SEER database analysis', 12(3), pp. 1093–1999.

- Rami-Porta, R. *et al.* (2014) 'The IASLC lung cancer staging project: The new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer', *Journal of Thoracic Oncology*, 9(11), pp. 1618–1624. doi: 10.1097/JTO.0000000000000334.
- Rami-Porta, R. *et al.* (2016) *Staging Handbook in Thoracic Oncology*.
- Reck, M. *et al.* (2013) 'Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial', *Annals of Oncology*, 24(1), pp. 75–83. doi: 10.1093/annonc/mds213.
- Reck, M. *et al.* (2016) 'Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer', 34(31). doi: 10.1200/JCO.2016.67.6601.
- Rossi, A. *et al.* (2010) 'Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis', *Lung Cancer*, pp. 119–128. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.02.001.
- Rossi, A. *et al.* (2012) 'Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data', *Journal of Clinical Oncology*, 30(14), pp. 1692–1698. doi: 10.1200/JCO.2011.40.4905.
- Rossi, A. (2017) 'Rovalpituzumab tesirine and DLL3: a new challenge for small-cell lung cancer', *The Lancet Oncology*, 18(1), pp. 3–5. doi: 10.1016/S1473-2045(16)30575-7.
- Rossi, A., Martelli, O. and Di, M. (2013) 'Treatment of patients with small-cell lung cancer: From meta-analyses to clinical practice', *Cancer Treatment Reviews*. Elsevier Ltd, 39(5), pp. 498–506. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.09.006.
- Rudin, C. M. *et al.* (2015) 'Treatment of small-cell lung cancer: American society of clinical oncology endorsement of the American college of chest physicians guideline', *Journal of Clinical Oncology*, 33(34), pp. 4106–4111. doi: 10.1200/JCO.2015.63.7918.
- Rudin, C. M. *et al.* (2016) 'Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study', 5(1), pp. 275–277.
- Rutter, C. E. *et al.* (2015) 'Comparison of survival outcomes among standard radiotherapy regimens in limited-stage small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiation', *Lung Cancer*, 90(2), pp. 243–248. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.08.002.
- Saarland, K. (2006) 'Krebsatlas Saarland Lunge und Bronchien 1997 - 2006'. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201603220-00018>.
- Samet, J., Avila-Tang, E. and Boffetta, P. (2009) 'Lung Cancer in Never Smokers: Clinical Epidemiology and Environmental Risk Factors', *Clinical Cancer ...*, 15(18), pp. 5626–5645. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0376.LUNG.
- Sayeg, Y. *et al.* (2014) 'Neuroendokrine Neoplasien der Lunge', (c), pp. 1–4. doi: 10.15713/ins.mmj.3.
- Schneider, B. J. (2008) 'Management of recurrent small cell lung cancer', *JNCCN*

Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 6(3), pp. 323–331.

Available at:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=351488826>

<http://nt2yt7px7u.search.serialssolutions.com/?sid=OVID:Embase&genre=article&id=pmid:18377850&id=doi:&issn=1540-1405&volume=6&issue=3&spage=323&pages=323-331&date=200>.

Schwarzkopf, L. *et al.* (2015) 'Cost-components of lung cancer care within the first three years after initial diagnosis in context of different treatment regimens', *Lung Cancer*, pp. 274–280. Available at:

<http://www.elsevier.com/locate/lungcan%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160064860>.

Shames, D. S. *et al.* (2018) 'First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer', pp. 2220–2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064.

Shao, N. (2012) 'An Updated Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Irinotecan / Platinum with Etoposide / Platinum in Patients with Previously Untreated Extensive- Stage Small Cell Lung To the Editor ', *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 7(2), pp. 470–472.

Shi, J. *et al.* (2016) 'Apolipoproteins as differentiating and predictive markers for assessing clinical outcomes in patients with small cell lung cancer', *Yonsei Medical Journal*, 57(3), pp. 549–556. doi: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2016.57.3.549>.

Shirasawa, M. *et al.* (2018) 'Prognostic significance of the 8th edition of the TNM classification for patients with extensive disease small cell lung cancer', *Cancer Management and Research*, pp. 6039–6047.

Silva, M. *et al.* (2016) 'Screening with low-dose computed tomography does not improve survival of small cell lung cancer', *Journal of Thoracic Oncology*, 11(2), pp. 187–193. doi: 10.1016/j.jtho.2015.10.014.

Simos, D. *et al.* (2014) 'Third-line chemotherapy in small-cell lung cancer: An international analysis', *Clinical Lung Cancer*. Elsevier Inc, 15(2), pp. 110–118. doi: 10.1016/j.clcc.2013.11.003.

Slotman, B. *et al.* (2009) 'Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer', <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071780>. doi: 10.1056/NEJMoa071780.

Spiro, S. G., Gould, M. K. and Colice, G. L. (2007) 'Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)', *Chest*, 132(3 SUPPL.), p. 149S–160S. doi: 10.1378/chest.07-1358.

Spitz, M. R. *et al.* (2013) 'Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium', *Eur J Cancer*, 48(13), pp. 1957–1968. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.038.Increased.

Stocks, P. (1960) 'On the relations between atmospheric pollution in urban and rural localities and mortality from cancer, bronchitis and pneumonia with particular reference to 3:4 Benzopyrene, Beryllium, Molybdenum, Vanadium and Arsenic', XIV.

Struktur der sozialversicherungspflichtig Beschäftigten im Regionalverband und in den Landkreisen des Saarlandes am 30.06.2014 (2015). Available at: https://www.saarland.de/dokumente/thema_statistik/Struktur_der_Soz_Besch_in_den_Landkreisen.pdf.

Tanaka, K. *et al.* (2018) 'Prevalence of Delta-like protein 3 expression in patients with small cell lung cancer', *Lung Cancer*, 115, pp. 116–120. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.11.018.

Taylor, M. *et al.* (2015) 'Phase I/II study of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): CA209-032', *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. BioMed Central Ltd, 3(Suppl 2), p. P376. doi: 10.1186/2051-1426-3-S2-P376.

Therasse, P., Eisenhauer, E. A. and Verweij, J. (2006) 'RECIST revisited: A review of validation studies on tumour assessment', *European Journal of Cancer*, 42(8), pp. 1031–1039. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.026.

Thomas, M. *et al.* (2017) 'Top-line data from the randomized phase 2 IMPULSE study in small-cell lung cancer (SCLC): Immunotherapeutic maintenance treatment with lefitolimod', p. 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx386.

Thomson, D. *et al.* (2011) 'The role of positron emission tomography in management of small cell lung cancer', *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd, 73(2), pp. 121–126. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.03.013.

Tokar, E. J. *et al.* (2011) 'Cancer in Experimental Animals Exposed to Arsenic and Arsenic Compounds', 40(10), pp. 912–927. doi: 10.3109/10408444.2010.506641.Cancer.

Tonkin, B. K., Tritchler, D. and Tannock, I. (2014) 'Criteria of Tumor Response Used in Clinical Trials of Chemotherapy', 3(6), pp. 870–875.

Travis, W. D. *et al.* (2004) 'Pathology and genetics of tumours of the lung.', *Bulletin of the World Health Organization*, 50(1–2), pp. 9–19. doi: 10.1002/9781118010136.ch12.

Turner, M. C. *et al.* (2011) 'Radon and lung cancer in the American Cancer Society Cohort', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 20(3), pp. 438–448. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1153.

Vemuri, R. C. *et al.* (2014) 'Importance of volumetric measurement processes in oncology imaging trials for screening and evaluation of tumors as per response evaluation criteria in solid tumors.', *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 15(5), pp. 2375–8. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.5.2375.

Verger, E., Salamero, M. and Conill, C. (1992) 'Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa?', *European Journal of Cancer*, 28(8–9), pp. 1328–1330. doi: 10.1016/0959-8049(92)90510-9.

Veronesi, G. *et al.* (2015) 'When is surgery indicated for small-cell lung cancer?', *Lung Cancer*, 90(3), pp. 582–589. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.019.

Wagner, P. L. *et al.* (2009) 'Combined small cell lung carcinomas : Genotypic and immunophenotypic analysis of the separate morphologic components', *American Journal of Clinical Pathology*, 131(3), pp. 376–382. doi: 10.1309/AJCPYNPFL56POZQY.

van Wijngaarden, E., Mundt, K. A. and Luippold, R. S. (2004) 'Evaluation of the

Exposure—Response Relationship of Lung Cancer Mortality and Occupational Exposure to Hexavalent Chromium Based on Published Epidemiological Data', *Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine*, 2(1), p. 154014204904269. doi: 10.1080/15401420490426972.

Wolf, A. M. *et al.* (2017) *kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC), Leitlinie Onkopedia*.

Yang, C.-F. J. *et al.* (2016) 'Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 34(10), pp. 1057–1064. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8171.

Zang, E. A. and Wynder, E. L. (1996) 'Differences in Lung Cancer Risk Between Men and Women : Examination of the Evidence', 88(3), pp. 183–192.

Zhang, W. *et al.* (2014) 'Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis', *BMC Cancer*, 14(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/1471-2407-14-793.

Zhou, T. *et al.* (2016) 'Pretreatment Albumin/Globulin Ratio Predicts the Prognosis for Small-Cell Lung Cancer', *Medicine*, 95(12), p. e3097. doi: 10.1097/MD.0000000000003097.

Zhu, H. *et al.* (2015) 'Increased serum carcinoembryonic antigen level can predict poor survival of patients with small cell lung cancer', *Translational Research*, pp. 355–365. doi: 10.1016/j.trsl.2015.04.005.

Ziegler, A., Lange, S. and Bender, R. (2007) 'Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode.', *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 132 Suppl(15), pp. 36–38. doi: 10.1055/s-2007-959038.

(2008) 'Frauen dürfen unter Tage arbeiten'. Available at: http://www.planet-beruf.de/tr/schuelerinnen/feature-navigation/news/meldung/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=226&cHash=87339e4037a5e769cb6793d60dfd0acd.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGR	Albumine globuline ratio
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BAL	Broncheoalveoläre Lavage
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
CD56	Neural cell adhesion molecule 1
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
DLL-3	Delta-Like-Protein3
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Extensive disease
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EML-4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
EPICO	Vincristin/Epirubicin/Cyclophosphamid
Et al.	Et alii (und andere)
FDG-PET	Fluor-Desoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie
HE	Hämatoxylin-Eosin
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems
ICE	Iphosphamid/Carboplatin/Etoposid

LD	Limited disease
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Non small cell lung cancer
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PD-1	Programmed death 1 receptor
PD-L1	Programmed death 1 ligand 1
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SCLC	Small cell lung cancer
SD	Stable disease
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UICC	Union internationale contre le cancer
VALSG	Veterans affairs lung study group
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation

9 Danksagung

Auch wenn die vorliegende Dissertation mich als Autorin ausweisen mag, wäre sie niemals entstanden ohne die Hilfe und Unterstützung der im Folgenden aufgeführten Personen.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals für die Unterstützung meiner Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Ingo Stehle für die ausdauernde und gute Betreuung auch über die berufliche Tätigkeit an der Universitätsklinik hinaus. Über die Jahre warst Du mir ein verlässlicher Ansprechpartner, brachtest mir stets Geduld entgegen und standest mir mit Rat und Tat zur Seite.

Bei den Mitarbeitern des epidemiologischen Krebsregisters des Saarlandes und des Krebsregisters Rheinland-Pfalz möchte ich für die Bereitstellung der Patientendaten bedanken.

Auch die Mitarbeiter des klinischen Krebsregisters Homburg, die mir bei der Vervollständigung der Patientendaten zur Seite standen, sind an dieser Stelle zu nennen. Ein besonderer Dank geht dabei an Dr. rer. nat. Marc Becker, der jederzeit bei Fragen zur Verfügung stand und stets ein offenes Ohr hatte.

Schlussendlich möchte ich den größten Dank meiner Mutter und ausdauerndsten Korrekturleserin Mechtild und meinem Vater Klaus-Peter Seiler sowie meinem Ehemann Philipp Sahm aussprechen. Durch Eure nie endende Unterstützung in allen Lebenslagen wurden mein Studium und die Arbeit an dieser Dissertation erst ermöglicht. Euch widme ich diese Arbeit.