

Aus dem Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und Informatik (IMBEI)

Tyrosinkinase - Inhibitoren bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom -
eine Analyse des Patientenkollektivs
der Universitätsmedizin Mainz
von 2012 - 2016

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Vorgelegt von

Lena Bürkle
aus Speyer

Mainz, 2019

Tag der Promotion:

30. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturdiskussion	4
2.1	Epidemiologie	4
2.2	Ätiologie	4
2.3	Diagnostik	5
2.4	Histologie	7
2.5	EGFR - Mutation	8
2.6	ALK - Translokation	10
2.7	Zielgerichtete Therapie	11
2.8	Staging und Therapieempfehlung	17
2.9	Treatment Beyond Progression	23
2.10	Resistenzmechanismen	25
2.11	Leitfragen	28
3	Methoden	29
3.1	Datenerhebung	29
3.2	Datensäuberung	30
3.3	Statistische Analyse	30
4	Ergebnisse	31

Inhaltsverzeichnis

4.1	Stichprobe	31
4.2	Patienten- und Tumorcharakteristika	32
4.3	Erstlinientherapie und Therapieoutcome	34
4.4	Zweitlinientherapie und Therapieoutcome	35
4.5	Wie häufig sind EGFR - und ALK - Mutationen bei Patienten mit diagnostiziertem NSCLC?	36
4.6	In welchem Alter erhalten Patienten eine TKI Therapie?.....	37
4.7	Ist die Anwendung von TKI in den Jahren 2012 - 2016 gestiegen?	39
4.8	Welcher ist der von 2012 - 2016 meist verschriebene TKI?	40
4.8.1	TKI Therapie aufgeschlüsselt nachTherapielinie.....	41
4.8.2	TKI Therapie bei vorliegender EGFR - Mutation.....	42
4.9	Wie lange werden die Patienten mit TKI behandelt?	42
4.9.1	Dauer.....	42
4.9.2	Abbruch.....	43
4.9.3	Ergebnis.....	44
4.10	Bei wie vielen Patienten wird bei Progress nach TKI Therapie eine neue Therapielinie begonnen?.....	45
4.11	Wie viele Patienten bekommen „Treatment Beyond Progression“?	45
4.12	Bei wie vielen Patienten wird ein Resistenzmechanismus nachgewiesen?.....	46
4.13	Unterscheidet sich das Auftreten von Resistenzmechanismen in Abhängigkeit von der Anzahl der verschriebenen TKI und der Dauer der Anwendung?.....	46
4.13.1	Art der TKI Anwendung vor der Entwicklung eines Resistenzmechanismus.....	46

4.13.2	Dauer der TKI Anwendung vor der Entwicklung eines Resistenzmechanismus.....	47
5	Diskussion.....	49
5.1	Methodenkritik der vorliegenden Arbeit	54
5.2	Ausblick	55
6	Zusammenfassung.....	58
7	Literaturverzeichnis.....	62
8	Anhang	72

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
BRAF	englisch: B- rapidly accelerated fibrosarcoma
BSC	englisch: Best Supportive Care
C797S	C797S Mutation (EGFR)
C-MET	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (HGFR)
COPD	englisch: chronic obstructive pulmonary disease
CR	komplette Remission, englisch: Complete Response
CT	Computertomographie
EGF	englisch: Epidermal - Growth - Factor
EGFR	englisch: Epidermal - Growth - Factor Receptor
EORTC	englisch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ErbB1	englisch: erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 1
ErbB2	englisch: erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
ErbB3	englisch: erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3
ErbB4	englisch: erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4
FGF	Fibroblasten - Wachstumsfaktoren, englisch: Fibroblast Growth Factor
HER2	englisch: human epidermal growth factor receptor 2
HER3	englisch: human epidermal growth factor receptor 3
HER4	englisch: human epidermal growth factor receptor 4
IARC	englisch: Internatinal Agency for Research on Cancer
IASLC	englisch: International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KRAS	englisch: kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
L858R	L858R Mutation (EGFR)
LDH	Laktat - Dehydrogenase
M	Fernmetastase
MRT	Magnetresonanztomographie
MST	mediane Überlebenszeit, englisch: median survival time
N	Lymphknoten

Abkürzungsverzeichnis

NSCLC	nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
OAT	orale antineoplastische Therapie
ORR	Ansprechrate, englisch: overall response rate
OS	Überlebensrate, englisch: overall survival
PD	Progression, englisch: Progressive Disease
PDGF	englisch: Platelet-derived growth factor
PD - L1	englisch: programmed cell death ligand-1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben, englisch: progression free survival
PIK3CA	englisch: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PR	partielle Remission, englisch: Partial Response
R0	R0 - Resektion: Entfernung des Tumors im Gesunden. In der Histopathologie kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar.
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
SD	stabile Krankheit, englisch: Stable Disease
T	Tumorgröße
T790M	T790M Mutation (EGFR)
TAA	tumorassoziierte Antigene
TBP	englisch: Treatment Beyond Progression
TFF	Zeit bis zum Versagen der Behandlung, englisch: time to treatment failure
TKI	Tyrosinkinase – Inhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	TNM - Klassifikation
TSA	tumorspezifische Antigene
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs, französisch: Union internationale contre le cancer
VEGFR	englisch: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	Weltgesundheitsorganisation, englisch: World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau des EGF - Rezeptors.....	9
Abbildung 2: Mechanismus der Aktivierung des EGFR und Ras.....	9
Abbildung 3: Flowchart.....	32
Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose	34
Abbildung 5: TKI Anwendung je Alter bei Erstdiagnose	39
Abbildung 6: Verschriebene TKI Substanzen 2012 - 2016.....	41
Abbildung 7: Dauer der TKI Einnahme.....	45
Abbildung 8: Dauer der TKI Einnahme bei Entwicklung eines Resistenzmechanismus.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: IASCL: TNM Staging (Version 8; 2016).....	18
Tabelle 2: UICC Stadieneinteilung	19
Tabelle 3: Stadienabhängige Therapieempfehlung	19
Tabelle 4: Stichprobenbeschreibung	33
Tabelle 5: Erstlinientherapie	35
Tabelle 6: Therapieoutcome der 1. Linie	35

Tabelle 7: Zweitlinientherapie.....	36
Tabelle 8: Therapieoutcome der 2. Linie	36
Tabelle 9: EGFR - Mutation: Geschlechterspezifisch	37
Tabelle 10: EGFR- und ALK - Mutation: Stichprobenbeschreibung	37
Tabelle 11: TKI Anwendung je Altersgruppe	38
Tabelle 12: TKI Substanzen aufgeschlüsselt nach Jahren der Erstdiagnose.....	42
Tabelle 13: 1. Therapielinie: angewendete Substanz.....	42
Tabelle 14: 2. Therapielinie: angewendete Substanz.....	43
Tabelle 15: Gründe für die Beendigung der TKI Therapie	45
Tabelle 16: Ergebnis der Erst- und Zweitlinientherapie nur TKI	45
Tabelle 17: Zweitlinientherapie nach Progress bei TKI Anwendung in 1. Linie	46
Tabelle 18: Angewendete Substanz bei Treatment Beyond Progression (TBP)	46
Tabelle 19: Art des TKI vor Entwicklung eines Resistenzmechanismus	48
Tabelle 20: Dauer der TKI Anwendung in Tagen bei Entwicklung bzw. keiner Entwicklung von Resistenzmechanismen	50

1 Einleitung

Mit knapp 43.000 Todesfällen im Jahr 2013 stellt das Lungenkarzinom in Deutschland, wie auch in allen Industrieländern, die häufigste Krebstodesursache dar (1, 2). Im Jahr 2013 erkrankten ca. 18.800 Frauen und 34.700 Männer an Lungenkrebs - prognostisch zeigt sich für die weibliche Bevölkerung für das Jahr 2020 ein deutlich höherer Wert von 26.800 und für Männer eine leichte Steigerung auf ca. 35.800 Neuerkrankungen (3, 4).

Die Forschung über Ursachen, begünstigende Faktoren und Therapie sind deshalb essentiell.

Lungenkrebs wird in 40% der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, was eine alleinige chirurgische Therapie oder Bestrahlung nicht mehr zulässt (5). Klassische Zytostatika greifen in den Mechanismus des Zellzyklus ein, sie stören oder verhindern die Zellteilung zum Beispiel durch Quervernetzungen der DNA-Stränge, durch Einzel- oder Doppelstrangbrüche oder durch den Einbau „falscher“ Moleküle. Es wird der quantitative Unterschied in der Zellteilungsrate adressiert, was in erster Linie Krebszellen, aber auch gesunde, stark proliferierende Zellen betrifft. Aufgrund oftmals nicht ausreichend zufriedenstellender Ergebnisse, einer über Jahre hinweg ähnlich hohen Mortalität und intolerablen Nebenwirkungen durch Chemotherapie lag das Augenmerk in den vergangenen Jahren auch auf der Erforschung anderer Strategien zur Bekämpfung von Krebszellen. Mit dem im Jahre 1998 erstmals in einer Studie verwendeten und 2001 zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie zugelassenen Tyrosinkinase - Inhibitor Imatinib (Handelsname: Glivec) gelang diesbezüglich ein erster Erfolg (6).

TKI stellen eine Substanzklasse der zielgerichteten Therapie dar. Zielgerichtete Therapie („targeted therapy“) ist als eine Behandlung definiert, die Medikamente oder andere Substanzen verwendet, um bestimmte Arten von Krebszellen zu identifizieren und anzugreifen, wobei gesunde Zellen weniger Schaden erleiden. Zielgerichtete Therapien blockieren die Wirkung bestimmter

Enzyme, Proteine, Rezeptoren oder anderer Moleküle, die am Wachstum und der Ausbreitung von Krebszellen beteiligt sind oder sie helfen dem Immunsystem bei deren Bekämpfung (7, 8).

In den letzten Jahren wurden weltweit zahlreiche klinische Studien durchgeführt, was zur Markteinführung von mittlerweile über 30 TKI führte. Das erste für die Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms zugelassene Medikament war Erlotinib (Handelsname: Tarceva) im Jahr 2005 (9). Insgesamt sind es in Deutschland für die Behandlung des Lungenkarzinoms nun acht zugelassene Substanzen, teilweise unter Einschränkungen, wie die Anwendung in zweiter Linie oder bei vorliegendem Mutationsnachweis.

Der gezielte Nachweis der unterschiedlichen Mutationen und die entwickelten Therapien führten zu einer maßgeblichen Änderung der Behandlungsleitlinie.

Für eine schnellere Zulassung von neuen weiterentwickelten beziehungsweise spezifischeren Substanzen der Klasse der TKI sind weitere Studien zur Evaluation der Anwendung von TKI und damit verbundener Lebensqualität bei Patienten¹ mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom unerlässlich.

Lebensqualität ist, laut Definition der WHO, die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen (10). Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt definiert wird (10).

Studien berichten bei vorliegender EGFR - oder ALK - Mutation und Behandlung mit einem entsprechenden TKI von deutlich verlängertem progressionsfreiem- und Gesamtüberleben und einer verbesserten Lebensqualität (11, 12). In der deutschen Studie TLK, die sich mit der Behandlung von 1239 an einem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

¹ Werden Personenbezeichnungen aus Gründen der besseren Lesbarkeit lediglich in männlicher oder weiblicher Form verwendet, so schließt dies das jeweils andere Geschlecht mit ein.

erkrankten Patienten befasste, wurde zum Beispiel bei durchgeführter TKI Therapie von einem mittleren Gesamtüberleben von 22 Monaten berichtet. Bei den Gruppen, die platinbasierte Chemotherapien erhielten, wurde hingegen ein mittleres Gesamtüberleben von 12 Monaten verzeichnet (11).

Im Gegensatz zu einer sich auf alle stark proliferierenden Zellen auswirkenden Chemotherapie, treten durch die gezielte Anbindung der TKI an EGF - Rezeptoren Nebenwirkungen in geringerem Ausmaß auf. Unerträgliche und zum Abbruch der Therapie führende Nebenwirkungen zeigen sich bei knapp 8% der Patienten (13).

In den meisten Fällen tritt nach einer gewissen Zeit der Behandlung mit einem TKI ein Fortschreiten der Erkrankung ein, was einerseits durch ein vermindertes Ansprechen auf den angewandten TKI und andererseits durch die Entwicklung eines Resistenzmechanismus bedingt sein kann (14). Auch die Entwicklung einer solchen Resistenz und der Umstieg auf eine andere, spezifischere Substanz stehen in Zusammenhang mit der Zeit des Überlebens der Patienten. Um noch effektivere Behandlungsstrategien zu entwickeln, sind auch hier weitere Untersuchungen auf molekularer Ebene und von Tumor- und Therapiecharakteristika notwendig (14).

Die Universitätsmedizin Mainz zählt mit der Behandlung von ca. 350.000 Patienten jährlich und knapp 8.000 Mitarbeitern zu den größten Kliniken Deutschlands (15). Jährlich werden in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin etwa 100 Lungenkarzinome diagnostiziert.

In dieser Arbeit wird evaluiert, wie viele Patienten von 2012 - 2016 in der Universitätsmedizin Mainz behandelt, wie viele Mutationen nachgewiesen, welche Therapien durchgeführt wurden und insbesondere wie viele Patienten eine Therapie mit TKI erhielten. Darüber hinaus wird sich die Frage gestellt, wie häufig sich Resistenzmechanismen entwickelten und inwieweit ein Zusammenhang mit der verabreichten Substanz oder der Dauer der Einnahme besteht.

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie

Mit etwa 1,8 Millionen Neuerkrankungen und knapp 1,6 Millionen Todesfällen pro Jahr stellt das Lungenkarzinom weltweit eine der häufigsten und therapierefraktärsten Krebserkrankungen dar (1). Von den im Jahr 2013 in Deutschland an einem Bronchialkarzinom erkrankten Frauen verstarben ca. 15.100, dies entspricht einem Prozentsatz von 80% (3). Bei den 34.700 erkrankten Männern wurde bei 29.700 die Todesfolge verzeichnet (85%) (3). Die Lunge steht damit bei Frauen nach Brustdrüse und Darm an dritter Stelle der Lokalisation maligner Neoplasien, bei Männern nach der Prostata an zweiter Stelle (3). Es stellt bei Frauen die siebthäufigste Todesursache und zweithäufigste Krebstodesursache, bei Männern sogar die zweithäufigste Todesursache und häufigste Krebstodesursache dar (3, 16).

Der Erkrankungsgipfel liegt bei Frauen zwischen 65 und 74 Jahren, bei Männern zwischen 80 und 84 Jahren (3).

2.2 Ätiologie

Das relative 5 - Jahresüberleben beträgt durchschnittlich 20% bei Frauen und 15% bei Männern (3), wobei diese je nach Zeitpunkt der Diagnosestellung und Stadium der Tumorerkrankung stark divergiert. Aufgrund einer zunächst recht unspezifischen primärtumorassoziierten Symptomatik in Form von persistierendem Husten, Thoraxschmerzen, Dyspnoe oder einer Allgemeinsymptomatik in Form von Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Fatigue, erfolgt die Diagnosestellung zumeist in einem fortgeschrittenen Stadium (17). Bei Patienten ab ca. 55 Jahren mit Raucheranamnese sind therapieresistente und rezidivierende Erkältungskrankheiten höchst karzinomverdächtig. Es zeigt sich eine deutliche Korrelation von Tumorinzidenz und Tabakkonsum, das Rauchen stellt somit den Hauptrisikofaktor dar (5, 18).

Darüber hinaus ist zu vermerken, dass sich bezüglich der Inzidenz ein gegenläufiger Trend bei Frauen und Männern zeigt. Eine Betrachtung der Inzidenz von Lungenkarzinomen des letzten Jahrhunderts zeigt zunächst ein gehäuftes Auftreten bei Männern, zwischen 1970 und 1990 einen starken Anstieg bei der weiblichen Bevölkerung, ab 1990 einen stetigen Rückgang bei Männern, wobei die Zahl der Patientinnen weiterhin ansteigt (18). Dies geht mit der sich wandelnden Rauchgewohnheit insbesondere der weiblichen Bevölkerung einher. Auch passives Rauchen stellt einen Risikofaktor dar, Stayner et al. zeigten 1997 in einer Metaanalyse eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos aufgrund von Passivrauchen an einem stark tabakrauchexponierten Arbeitsplatz (19). Ein Vergleich von Studienergebnissen durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) beschreibt die enorme Bedeutung der Dauer des Konsums. Je früher und länger eine Person raucht, desto höher ist das Risiko des Auftretens eines Lungenkarzinoms. Dies gilt unabhängig vom Geschlecht des Patienten und histologischen Zelltyp des Karzinoms (18). Im Jahr 2013 waren ca. 121.000 Todesfälle in Deutschland tabakassoziiert, dies entspricht 13,5% aller Todesfälle im Jahr 2013 (20). Eine untergeordnete Rolle spielen andere pulmonale Kanzerogene wie Asbest, Arsen, Quarzstäube, Chrom, Nickel oder ionisierende Strahlung (5). Weiterhin ist zu verzeichnen, dass eine genetische Disposition ebenfalls einen entscheidenden Aspekt in der Entstehung eines Bronchialkarzinoms darstellt – eine Ausnahme stellt hierbei das Adenokarzinom dar (5).

2.3 Diagnostik

Aufgrund der Tatsache, dass sich wie erwähnt frühe Symptome recht unspezifisch zeigen, sind bei Diagnosestellung oftmals schon metastasenbedingte Symptome wie Kopf- oder Knochenschmerzen, supraklavikuläre Lymphknotenvergrößerungen, neurologische Symptome oder allgemeine Symptome wie Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß im Sinne einer B - Symptomatik zu beobachten (17, 21). Bei ca. 75% der Patienten stellt ein kurativer Ansatz aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums keine

Therapieoption mehr dar (5). In Folge der spät auftretenden Symptomatik und der Tatsache, dass Lungenkrebs die häufigste beziehungsweise zweithäufigste Krebstodesursache darstellt, wurde in der Vergangenheit schon viel über flächendeckende Screenings zur Früherkennung diskutiert. Zunächst wurden mehrere Studien zum Screening mittels Thoraxübersichtsaufnahmen und teilweise in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen umgesetzt. Eine reduzierte Mortalität konnte letztendlich nicht belegt werden (22). Seit den 1990er Jahren wurden erneut Studien zur Untersuchung des Effekts von Früherkennungs - Screenings mittels Niedrigdosis - Computertomographie bei Hochrisikopatienten durchgeführt. Patienten ab einem Alter von 50 Jahren mit positiver Raucheranamnese von mehr als 20 - 30 Jahren und zusätzlichen Risikofaktoren wie positiver Familienanamnese, Asbestexposition, COPD oder bei Zustand nach einem Tabakrauch - assoziierten Malignom zeichnen sich als Hochrisikopatienten aus (5, 22). Deutsche Fachgesellschaften empfehlen ein solches Screening bisher nicht flächendeckend in dieser Patientengruppe, es kann ihnen jedoch angeboten werden (5).

Die amerikanische Studie NLST belegte erstmals eine Reduktion der Lungenkrebs - Mortalität um 20% bei der Untersuchung von ca. 53.000 Hochrisikopatienten mittels Niedrigdosis-CT im Vergleich zu Röntgenthoraxaufnahmen (23). In beiden Gruppen traten extrem viele falsch positive Befunde (96,4% bzw. 94,5% der positiven Befunde) im Sinne von benignen intrapulmonalen Lymphknoten oder nicht - kalzifizierten Granulomen auf. Zudem stellten sich weitere bisher nicht ausreichend beleuchtete Fragen, wie nach der genauen Definition der Patientengruppe, die von einem solchen flächendeckenden Screening potentiell profitieren könnte oder der Häufigkeit des Screenings. Eine Abwägung des Nutzens der Mortalitätsreduktion gegenüber der möglichen Schäden durch Überdiagnosen und der Kosten soll durch weitere Studien stattfinden (23).

Erhärtet sich bei einem Patienten der Verdacht auf ein Lungenkarzinom anamnestisch durch die bereits erwähnten Risikofaktoren und durch die klinische Untersuchung, werden in einer Basislabordiagnostik

Differentialblutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberparameter, der LDH sowie Gerinnungsparameter untersucht (5). Es wird ein Kontrastmittel- oder PET - CT des Thorax/ Oberbauchs angefertigt. Die klinische und bildgebende Verdachtsdiagnose wird durch eine Bronchoskopie mit Biopsie oder durch eine transthorakale Biopsie bestätigt. Bei bestätigter Diagnose und nach histologischer Differenzierung erfolgt eine Ausbreitungsdiagnostik durch eine CT/ PET - CT/ MRT Bildgebung anderer Körperregionen. Das NSCLC streut sowohl lymphogen als auch hämatogen, wobei die kontralaterale Lunge, Skelett, Leber, Nebennieren und ZNS dabei die häufigsten Lokalisationen darstellen (5, 17, 24).

2.4 Histologie

Histopathologisch werden Bronchialkarzinome nach der WHO/ IARC (2015) wie folgt klassifiziert, wobei hier nur die häufigsten Typen genannt werden:

- Plattenepithelkarzinome sind meist zentral gelegene Tumore, die häufigsten Subtypen lauten verhornend, nicht - verhornend und basaloid (25).
- Adenokarzinome sind vorwiegend peripher gelegene Tumore, die gehäuft bei Frauen und Nichtrauchern auftreten (25).
- Neuroendokrine Tumore sind je nach histologischer Struktur wiederum in Subtypen wie großzellige, karzinoide, kleinzellige Tumore zu unterteilen oder umfassen auch undifferenzierte Karzinome ohne eindeutige kleinzellige, plattenepitheliale oder drüsenartige Struktur (25). Kleinzellige Tumore (SCLC, „small cell lung carcinoma“), die ca. 20% aller Lungenkarzinome darstellen und die in der früheren Einteilung (2004) noch als eigenständige Gruppe angesehen wurden, zeichnen sich durch ihre kleinen Zellen mit geringem DNA - Gehalt aus und stellen eine hochmaligne Variante der neuroendokrinen Tumore dar (25).

Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzellige sowie verschiedene neuroendokrine Tumore werden unter dem Überbegriff Nichtkleinzellige

Lungenkarzinome zusammengefasst und machen ca. 80% aller malignen Neoplasien der Lunge aus (25).

2.5 EGFR - Mutation

Der Epidermal - growth - factor - Rezeptor (EGFR) gehört zur Familie der ErbB Rezeptoren, eine Untergruppe der Tyrosinkinase. Die ErbB Familie umfasst die Rezeptoren EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4). Sie spielen bei der Regulation von metabolischen und physiologischen Prozessen eine zentrale Rolle. Tumore mit ErbB Alterationen oder Überexpressionen zeigen häufig einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf, der oftmals mit einer schlechten Prognose einhergeht (26, 27).

Aufgrund ihrer häufigen Beteiligung an der Entstehung von Tumoren sind Tyrosinkinase Rezeptoren und deren Inhibition zu einem wichtigen Ziel der Untersuchungen zum besseren Verständnis der Tumorpathologie und zu einem wichtigen therapeutischen Ansatzpunkt geworden. Zum EGFR liegen bisher die meisten Untersuchungen vor. Er ist an den Zellwänden von Epithelzellen zu finden. Der EGFR ist ein transmembranöses Glykoprotein, das aus zwei identischen Untereinheiten besteht. Es gibt je eine extrazelluläre Domäne, die Ligandenbindungsstelle, einen transmembranösen Anteil und eine intrazelluläre Domäne mit Tyrosinkinaseaktivität (28). Jedes Monomer kann ein einzelnes EGF - Molekül binden. Sofern extrazellulär kein Ligand gebunden ist, liegen die Untereinheiten als Monomere im „off“ - Modus vor. Ein Dimerisierungsarm, der bis in eine Bindungstasche des jeweils anderen Monomers ragt, verbindet die beiden Monomere bei Ligandenbindung, dies bedingt eine Strukturveränderung, den „on“ - Modus (28). Nur diese Konformation ist zur Signalweitergabe befähigt. Es findet eine Autophosphorylierung der intrazellulären Kinaseanteile statt. Durch die Anheftung von Adapterproteinen und deren Wechselwirkungen wird das G - Protein Ras aktiviert, welches wiederum verschiedene Proteinkinase und somit verschiedene Signalkaskaden zur Modulation zahlreicher Zellfunktionen wie Zellzyklusprogression, Zellproliferation und Gentranskription aktiviert (28, 29).



Abbildung 1: Schematischer Aufbau des EGF - Rezeptors (28)

Der EGFR besteht aus der extrazellulären EGF - bindenden Domäne, dem transmembranösen Anteil und der intrazellulären Kinasedomäne mit Tyrosinresten.

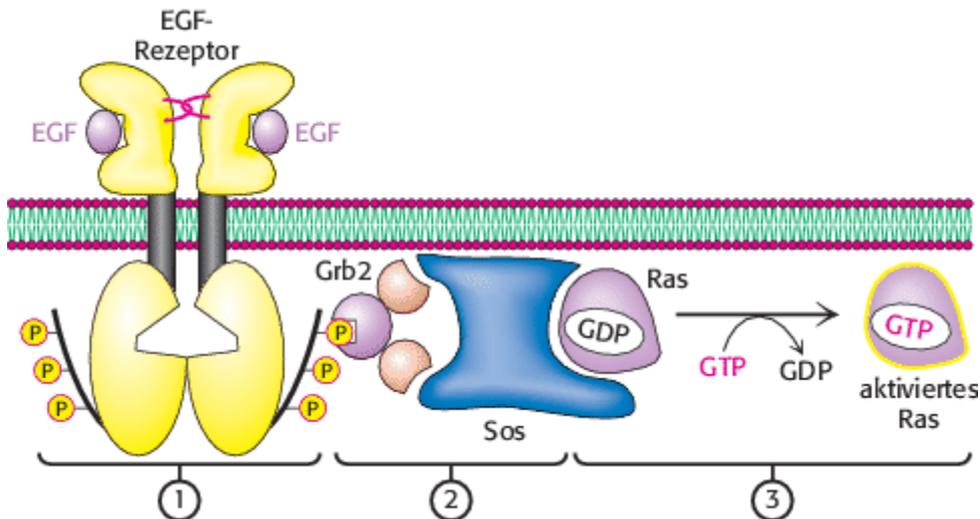


Abbildung 2: Mechanismus der Aktivierung des EGFR und Ras (28)

Die beiden Untereinheiten des EGF - Rezeptors binden je ein EGF - Molekül, welches zur Aktivierung des Rezeptors durch Verbindung durch den Dimerisierungsarm führt. [1] Es findet die Autophosphorylierung der Kinaseanteile statt, [2] die Adapterproteine Grb2 und Sos werden angelockt, [3] durch Bindung von GTP wird Ras in seinen aktiven Zustand überführt und löst eine Proteinkinasekaskade aus (28).

Defekte in Signaltransduktionswegen, wie durch Mutationen im EGFR ausgelöst, bedingen unkontrolliertes Wachstum von Zellen und sind so mit der Entstehung eines Karzinoms assoziiert. Die Mutationen treten meistens in Exon 18 - 21 des EGF - Rezeptors auf (30, 31). Es liegt zu etwa 45% eine Deletion in Exon 19 vor, dies betrifft häufig die Aminosäuren Leucin bis Glutamin (30, 31). Zu etwa 40% tritt eine Punktmutation in Exon 21 auf, die einen Austausch von Arginin gegen Leucin bedingt (L858R) (30, 31).

Liegt eine Mutation des Rezeptors vor, befindet sich dieser dauerhaft, auch ohne Ligandenbindung, im „on“ - Modus. Es kommt vermehrt zur Aussendung von Wachstumssignalen und somit zu unkontrollierter Vermehrung und

Wachstum der tumorösen Zellen. Zudem werden antiapoptotische Kaskaden angeregt, was ein Ungleichgewicht von Proliferation und Apoptose bedingt. Eine EGFR - Mutation liegt bei etwa 10% der kaukasischen und 30-40% der asiatischen Patienten mit NSCLC vor (30-34).

Die EGFR - Mutation tritt gehäuft bei Frauen, Nichtrauchern, in Stadium IV und bei Patienten mit einem Adenokarzinom auf (30-34).

Durch das Erkennen einer Mutation ist eine zielgerichtete Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder TKI möglich, welche eine speziell auf den Patienten zugerichtete Behandlung darstellt und oftmals eine bessere Prognose als eine herkömmliche Chemotherapie bietet.

Bei ca. 60% aller metastasierten NSCLC zeigt sich unabhängig von einer EGFR - Mutation eine EGFR - Überexpression, welche das vermehrte Vorliegen von EGF - Wildtyp - Rezeptoren mit erhaltener Fähigkeit zur Inaktivität bedeutet (35, 36). TKI weisen gegenüber mutierten EGFR eine deutlich höhere Affinität auf, was durch mehrere Faktoren begründet ist. Mutierte EGFR sind durch ihre Fixation im „on“ - Modus aktiver als Wildtyp - EGFR, sie weisen eine gesteigerte Sensitivität auf und durch die Mutation kann strukturbedingt eine festere Bindung zwischen TKI und EGFR realisiert werden (35, 36).

Trotzdem findet auch eine Bindung von TKI an Wildtyp - EGFR statt, sofern diese im aktiven Zustand vorliegen. Dies bedingt die in der Klinik für TKI häufigst beschriebenen Nebenwirkungen Hautausschlag (ca. 67%) und Diarrhö (ca. 53%). Weitere Nebenwirkungen sind Stomatitis, Nagelfalzentzündungen, erhöhte Leberenzyme, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Pneumonitis (13).

2.6 ALK Translokation

Ein weiterer relevanter Defekt ist die Translokation der anaplastischen Lymphomkinase. Dieses onkogene Fusionsprotein, das bei etwa 5% der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC auftritt, entsteht durch eine Chromosomentranslokation (37). Betroffen ist die Kinasedomäne des

ALK - Gens (Exon 20 - 29), die mit verschiedenen „Partnern“, meistens dem EML4 (echinoderm - microtubule - associated protein - like) kombiniert wird (37). Im Jahr 2007 wurde erstmals eine ALK - Translokation nachgewiesen (37).

Diese Fusion führt ebenfalls zu dauerhafter Kinaseaktivität und damit zu überstimulierten Signalkaskaden. Sie tritt gehäuft bei Nichtrauchern, jüngeren Patienten und Patienten mit Adenokarzinomen auf (37).

2.7 Zielgerichtete Therapie

Die Therapie mit oralen antineoplastischen Substanzen stellt eine Alternative zur klassischen Chemotherapie mit Platinderivaten dar.

Wirkstoffe, die direkt in Prozesse eingreifen, die es in dieser Form nur oder vorwiegend in Krebszellen gibt, werden als „zielgerichtete Therapie“ („targeted therapy“) bezeichnet (30, 38). In dieser Arbeit wird sich auf Tyrosinkinase - Inhibitoren bezogen. Tyrosinkinase - Inhibitoren gehören zu der Gruppe der niedermolekularen Kinase - Inhibitoren. Sie sind zumeist speziell entwickelte, „designte“ Wirkstoffe, die gezielt die enzymatische Aktivität einer Tyrosinkinase hemmen und somit ebenfalls weitere Signalkaskaden und damit das Tumorwachstum verhindern. Es existieren sowohl multispezifische, also breit wirksame TKI, Multikinase-Inhibitoren, wie zum Beispiel Nintedanib, (VEGFR-, FGF-, PDGF - Inhibitor) als auch selektive TKI, die spezifisch die Aktivität einer Tyrosinkinase hemmen wie Erlotinib (EGFR - Inhibitor) oder Crizotinib (ALK - Inhibitor). Zudem variiert die Wirksamkeit bei bestimmten Mutationen, was die Relevanz präziser molekularer Tests vor Behandlungsbeginn erhöht (30, 38).

Immuntherapie

Desweiteren zählt die Immuntherapie zur oralen antineoplastischen Therapie. Sie wird mit Substanzen durchgeführt, die das Immunsystem des Patienten zur Erkennung und Vernichtung von Tumorzellen durch T - Zellen stimulieren.

Verschiedene immunologische Strategien sind:

- Monoklonale Antikörper: zielgerichtete Therapie durch Auslösen einer Immunreaktion und Eingreifen in Vervielfältigungsprozesse von Krebszellen durch vorgefertigte Antikörper,
- bispezifische Antikörper: Antikörper mit zwei verschiedenen Bindungsstellen, eine für ein spezifisches Antigen, die andere für eine Immunzelle, so dass ein vereinfachtes Zusammenführen und Vernichten möglich ist,
- Immun - Checkpoint - Inhibitoren: spezielle Antikörper, die körpereigene Hemmungen unterdrücken und so die körpereigene Vernichtung von Krebszellen stimulieren beziehungsweise die Vermehrung hemmen,
- Immunstimulation durch Zytokine (Interferone/ Interleukine),
- das verbesserte Erkennen von Tumorantigenen (Tumormarker: tumorspezifische/ tumorassoziierte Antigene),
- die „Krebs-Impfung“, eine Impfung gegen krebsassoziierte Viren als vorbeugende Maßnahme, welche eine erleichterte Reaktion des Immunsystems auf Tumorzellen durch vorheriges „Kennenlernen“ bewirken soll (39, 40).

Ein Vertreter der monoklonalen Antikörper ist das im Januar 2015 zur Erstlinientherapie eines fortgeschrittenen NSCLC in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie zugelassene Bevacizumab. Weitere Wirkstoffe sind Nivolumab (deutsche Zulassung² Juni 2015: Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge), Ramucirumab (Zulassung Dezember 2014: Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Kombination mit Docetaxel bei Tumorprogression nach platinhaltiger Chemotherapie), Pembrolizumab (Zulassung Juli 2015: Erstlinientherapie des PD - L1 - exprimierenden NSCLC ohne EGFR-/ ALK - Mutation oder Zweitlinientherapie des

² Im Folgenden wird sich immer, wenn auch nicht explizit genannt, auf die deutsche Zulassung bezogen.

PD - L1 - exprimierenden NSCLC) und Necitumumab (Zulassung Februar 2016: Erstlinientherapie des EGFR - mutierten fortgeschrittenen NSCLC in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin - Chemotherapie) (9).

Tyrosinkinase - Inhibitoren

Durch TKI findet eine ATP - kompetitive beziehungsweise semi - kompetitive Hemmung bei zusätzlicher Fixierung des Rezeptors im inaktiven Zustand statt. Durch Anlagerung des TKI an der zytoplasmatischen ATP - Bindungsstelle wird die Autophosphorylierung verhindert (28).

Als erster Vertreter der oral einzunehmenden EGFR - TKI erhielt Erlotinib unter dem Handelsnamen Tarceva im September 2005 seine deutsche Marktzulassung als Therapie der zweiten Wahl bei fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (9). Die Zulassung erfolgte unabhängig vom EGFR Status und wurde in den folgenden Jahren zur Erstlinien- oder Erhaltungstherapie erweitert. Die häufigsten Nebenwirkungen sind der für TKI typische Hautausschlag (Rash), Diarrhö, Anorexie und Fatigue (13). Als weiterer Vertreter der ersten Generation der TKI erhielt Gefitinib (Handelsname: Iressa) im Juni 2009 seine deutsche Marktzulassung für die Erstlinientherapie des EGFR - mutierten fortgeschrittenen oder mutierten NSCLC. Der Wirkstoff Afatinib, ein TKI zweiter Generation, erhielt im November 2013 unter dem Handelsnamen Giotrif seine Zulassung für die Erst- beziehungsweise Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen oder mutierten NSCLC (9).

In Studien dienen Parameter wie progressionsfreies Überleben („progression free survival“, PFS), Überlebensrate („overall survival“, OS), mediane Überlebenszeit („median survival time“, MST), Ansprechrate („overall response rate“, ORR) oder die Zeit bis zum Versagen der Behandlung („time to treatment failure“, TTF) zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien (41, 42). Das PFS, die Zeit vom Start der Studie bis zum Fortschreiten der Erkrankung beziehungsweise dem Tod des Patienten, bietet sich bei Erkrankungen mit prognostisch langer Überlebenszeit im Vergleich zum OS an, um die initiale Wirksamkeit einer Behandlung hervorzuheben ohne auf Cross - over Effekte oder nachfolgende Therapien einzugehen (43). Zudem stellt die Zeitspanne von

Beginn des Progresses bis zum Tod des Patienten („post - progression survival“, PPS) einen möglicherweise relevanten Faktor bei der Bewertung des OS dar, der zur Relativierung eines Überlebensvorteils, der sich durch ein verlängertes PFS ausdrückte, führen kann (43).

Eine Metaanalyse von 90 Studien unabhängig von der Art der EGFR - Mutation, der ethnischen Herkunft des Patienten, der Therapielinie und dem Vorliegen beziehungsweise Fehlen von Hirnmetastasen zeigte ähnliche Ergebnisse bezüglich PFS, OS und ORR bei Therapien mit Erlotinib und Gefitinib (44). Die Substanzen zeigen zwar eine ähnliche Effizienz, jedoch ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Trotz ähnlicher chemischer Struktur und Wirkmechanismus unterscheiden sich die Substanzen in Substituentenbindung und Pharmakokinetik. Die Bioverfügbarkeit von Erlotinib mit 150mg/Tag, was der Maximaldosis entspricht, ist dreifach höher als die von Gefitinib mit 250mg/Tag, entsprechend einem Drittel der Maximaldosis (44). Das etwas erhöhte Nebenwirkungsprofil und die schlechtere Toleranz von Erlotinib könnten dadurch teilweise bedingt sein. Gefitinib reichert sich nach Absorption vergleichsweise stärker in Tumorgewebe an, was die ähnliche Effizienz erklären könnte (44).

Die Ergebnisse der LUX - Lung 7 Studie, die Therapien mit Afatinib versus Gefitinib verglich, lassen aufgrund eines Vorteils in PFS, TTF und ORR die Empfehlung einer Therapie mit Afatinib zu. Bezüglich des OS zeigte sich kein signifikanter Unterschied (45). Die allgemeine Studienlage differiert diesbezüglich jedoch.

Eine Metaanalyse, die 16 Studien mit insgesamt 2535 Patienten einschloss, verglich das Nebenwirkungsprofil der drei Substanzen. Nebenwirkungen mit Todesfolge traten in 1,7% der Fälle, hervorgerufen durch Pneumonitis, auf (13). Es gab keinen Unterschied bezüglich der eingenommenen Substanz. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen, Hautausschlag und Diarrhö, waren bei der Einnahme von Afatinib vergleichsweise etwas verstärkt, wobei sie sich durch eine verminderte tägliche Dosis von 40mg auf 30mg ohne Beeinflussung des Therapieerfolgs reduzieren ließen (13). Starke bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Grad 3-4), die eine intensive medizinische Intervention

verlangten, traten insgesamt bei ca. 40% der Patienten und am seltensten bei der Einnahme von Gefitinib (29,1%) auf (13). Etwa 7,7% der Patienten brachen die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen ab (13).

Bei keiner eindeutigen Empfehlung besteht die Überlegung, bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden eher Gefitinib, bei Patienten mit schlechter Leberfunktion eher Erlotinib oder Afatinib zu wählen (44).

Für die individuelle Entscheidung, welche Substanz für die Erstlinientherapie gewählt wird, sollten zusätzlich zu diesen Kenntnissen ebenfalls Gesichtspunkte wie Toleranz, Wechselwirkung mit anderen Medikamenten und Kosten miteinbezogen werden (12). Die Kosten einer Monatsration Erlotinib belaufen sich derzeit auf 2888 Euro, einer Monatsration Gefitinib auf 3459 Euro (jeweils Apothekenabgabepreise) (46). Laut einer Studie des deutschen Arzneiprüfungsinstituts stieg der Absatz oraler antineoplastischer Medikamente von 2013 - 2017 stark an. Der Absatz der Gruppe der „anderen antineoplastischen Mittel“, die hauptsächlich TKI umfasste, erfuhr einen Anstieg von knapp 390.000 auf 530.000 Packungen, was im Jahr 2017 zu einem zulasten der gesetzlichen Krankenkassen entstandenen Umsatz von 1,7 Millionen Euro führte (47).

Ein TKI dritter Generation ist Osimertinib, welches im Februar 2016 unter dem Handelsnamen Tagrisso seine Zulassung zur Zweitlinientherapie des EGFR - mutierten und T790M - mutierten fortgeschrittenen NSCLC erhielt. Die Zulassung wurde im Juni 2018 zur Erstlinientherapie erweitert (9).

Die AURA 3 Studie zeigte, bei der Behandlung von T790M - mutierten Karzinomen eine signifikante Überlegenheit von Osimertinib gegenüber platinhaltiger Chemotherapie (48).

In der FLAURA Studie wurde bei 556 Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Mutationsnachweis (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) die Einnahme von Osimertinib (80mg täglich) im Vergleich zur Einnahme von Gefitinib (250mg täglich) oder Erlotinib (150mg täglich) untersucht. Osimertinib zeigte sich in PFS (18,9 Monate vs. 10,2 Monate), Überleben nach 18 Monaten (83% vs. 71%) und dem Auftreten von starken Nebenwirkungen (34% vs. 45%) überlegen (49, 50).

Als erster Vertreter der ALK - TKI erhielt Crizotinib unter dem Handelsnamen Xalkori im Oktober 2012 seine Zulassung für die Erst-/ Zweitlinientherapie des ALK-/ ROS1 - mutierten fortgeschrittenen NSCLC (9). Ceritinib erhielt als ALK - TKI zweiter Generation im Mai 2015 (Handelsname: Zykadia) seine Zulassung als Zweitlinientherapie des ALK - mutierten fortgeschrittenen NSCLC nach vorangegangener Crizotinib Behandlung und später auch als Erstlinientherapie desselbigen (9). Alectinib erhielt als Alecensa im Februar 2017 seine Zulassung als Zweitlinientherapie des ALK - mutierten fortgeschrittenen NSCLC nach vorangegangener Crizotinib Behandlung und auch diese Zulassung wurde zur Erstlinientherapie erweitert (9).

Eine andere Untergruppe der TKI stellen Angiogenesehemmer dar. Der vaskuläre Endothelwachstumsfaktor (VEGF) stimuliert die Bildung von Blutgefäßzellen (51). Eine Hemmung bewirkt ein „Aushungern“ des Tumors. Ein Vertreter dieser Gruppe ist das im Juni 2015 zur Kombinationstherapie mit Docetaxel zugelassene Nintedanib (9). In einer Metaanalyse von zwölf Studien wurde die Wirksamkeit des Multikinaseinhibitors gegenüber der Anwendung von Zytostatika, anderen TKI und Immun - Checkpoint - Inhibitoren untersucht. Bei Patienten mit refraktären NSCLC zeigte sich bei OS und PFS eine Überlegenheit gegenüber einer Docetaxel Monotherapie oder einer Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib (52). Gegenüber einer Therapie mit Ramucirumab und Docetaxel zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Für den Vergleich der Wirksamkeit von Nintedanib und Docetaxel gegenüber Nivolumab muss der PD - L1 Status miteinbezogen werden – bei niedriger Expression bietet Nintedanib mit Docetaxel einen Vorteil, bei hoher Expression zeigt sich Nivolumab überlegen (52).

Gastrointestinale Beschwerden und erhöhte Leberenzyme sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (51, 52).

2.8 Staging und Therapieempfehlung

Die Prognose und der Therapieansatz sind stark abhängig von histologischer Einteilung und Differenzierung der Tumore. Anschließend wird sich deshalb nur auf das NSCLC bezogen.

Die IASCL (International Association for the Study of Lung Cancer) gibt eine Einteilung bezüglich des Stagings durch Beurteilung von Tumorgröße (T), Beteiligung regionärer Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) vor (Tabelle 1, 2). Anhand dessen erfolgt eine Zuordnung in die Stadien nach UICC (Tabelle 3) (5, 53).

Dies stellt gemeinsam mit der Beurteilung des Allgemeinzustands die Grundlage des therapeutischen Prozederes und der Prognose dar.

Es wird in Erst- beziehungsweise Zweitlinienbehandlung unterschieden. Die Erstlinienbehandlung beschreibt die bevorzugte Behandlung einer (Krebs-) Erkrankung, die sofort nach Diagnosestellung eingeleitet wird (54). Die Behandlung, die nach Versagen der ersten Therapie und damit Fortschreiten oder erneutem Auftreten der Erkrankung durchgeführt wird, ist die Zweitlinienbehandlung (54).

Nachfolgend wird sich auf die Erstlinienbehandlung bezogen.

T - Primärtumor		
Tx		Positive Zytologie
T0		kein Hinweis eines Primärtumors
Tis		Carcinoma in situ
T1		Tumor ≤ 3cm
	T1a	Tumor ≤ 1cm
	T1b	Tumor 1-2cm
	T1c	Tumor 2-3cm
T2		Tumor 3-5cm oder eines der folgenden Kriterien erfüllt: Infiltration des Hauptbronchus, keine Infiltration der Carina Infiltration der viszeralen Pleura Assoziation mit Atelektase oder obstruktiver Pneumonitis bis Hilarregion
	T2a	Tumor 3-4cm
	T2b	Tumor 4-5cm
T3		Tumor 5-7cm oder Infiltration von Brustwand, Nervus phrenicus, parietales Perikard oder Assoziation mit separaten Tumorknoten im selben Lobus
T4		Tumor ≥ 7cm oder Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder Assoziation mit separaten Tumorknoten in ipsilateralem Lobus
N - Regionale Lymphknoten		
Nx		nicht beurteilbar
N0		keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1		ipsilateral peribronchial und/oder hilär, intrapulmonal
N2		ipsilateral mediastinal und/oder subcarinal
N3		kontralateral mediastinal, hilär, ipsi- und kontralateral, supraklavikulär
M - Fernmetastasen		
M0		keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
	M1a	separate Tumorknoten in kontralateralem Lobus
	M1b	singuläre extrathorakale Metastase in einem Organ
	M1c	multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen

Tabelle 1: IASCL: TNM Staging (Version 8; 2016) (53)

Literaturdiskussion

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a-c	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
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Tabelle 2: UICC Stadieneinteilung (53)

IA	OP
IB	OP (bei IB mit T2b + adjuvante Chemotherapie)
IIA	OP + adjuvante Chemotherapie bei R0 Resektion
IIB	OP + adjuvante Chemotherapie bei R0 Resektion
IIIA	OP + adjuvante Chemotherapie bei R0 Resektion oder OP + Bestrahlung Mediastinum oder definitive Strahlenchemotherapie oder Strahlenchemotherapie + OP oder Induktionschemotherapie + OP + Bestrahlung
IIIB	Definitive Strahlenchemotherapie
IIIC	Definitive Strahlenchemotherapie
IVA	OP (+evtl Bestrahlung) + additive Chemotherapie
IVB	Palliative systemische Therapie (inklusive TKI)

Tabelle 3: Stadienabhängige Therapieempfehlung (5)

Bis Stadium IVA wird zumeist eine Therapie in kurativer Intention durchgeführt.

Stadium I: Bei einer Tumorgöße bis maximal 4 cm und keinem Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Stadium IA, IB) wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, eine Resektion des Tumors in Form einer Pneumektomie, (Bi-) Lobektomie, Segment- oder Keilresektion und die Dissektion ipsilateraler Lymphknoten als Therapie der Wahl angesehen (5). Eine Lobektomie stellt bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die Empfehlung dar. Bei einer Tumorgöße von 4 - 5 cm wird zu einer adjuvanten Chemotherapie geraten (Stadium IB) (5). Das postoperative 5 - Jahresüberleben liegt bei Stadium IA bei 69 - 89% und bei Stadium IB bei 52 - 75% (55). Die Alternative bei funktionell inoperablen Patienten ist eine ablativ Bestrahlung (5).

Stadium II: Bei Stadium IIA bis IIB sollte ebenfalls zu einer Resektion eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden (5). Das 5 - Jahresüberleben liegt bei ca. 36 - 54% (5). Metaanalysen zeigen, dass eine adjuvante Chemotherapie bei R0 - Resektion das postoperative 5 - Jahresüberleben um 4 - 15% steigern konnte (56, 57). Eine Bestrahlung stellt bei inoperablen Patienten oder nach R1/ R2 - Resektion, wenn keine weitere Resektion möglich ist, eine Alternativtherapie dar (58).

Stadium III umfasst eine sehr heterogene Patientengruppe. Die Therapieentscheidung sollte unter Berücksichtigung von Tumorgöße, Infiltration von Nachbarstrukturen und regionärem Lymphknotenbefall in einem interdisziplinären Tumorboard abgewogen werden. Die Empfehlungen reichen in Stadium IIIA von Resektion und adjuvanter Chemotherapie über definitive Strahlenchemotherapie bis zu einer Kombination aus Resektion, Chemotherapie und Radiatio (5, 56, 59). Für die zumeist inoperablen Stadien IIIB und IIIC ist eine definitive Strahlenchemotherapie indiziert (5, 59, 60). Das 5 - Jahresüberleben beträgt 12 - 28% (5).

Stadium IV: Bei 35 - 40% aller diagnostizierten NSCLC Patienten liegt schon eine Fernmetastasierung vor. Stadium IV bedeutet in den meisten Fällen einen palliativen Therapieansatz. Ausgenommen davon sind Patienten mit isolierten Fernmetastasen in einem extrathorakalen Organ (M1b), zum Beispiel solitäre Nebennieren-, Knochen-, Leber- und ZNS- Metastasen. Der Therapieansatz ist in diesem Fall durch eine Operation (der Metastasen beziehungsweise des Primärtumors) in Kombination mit Chemotherapie (oder definitiver Strahlenchemotherapie des Primärtumors) potentiell kurativ (5). Bei Patienten mit einem Tumor des Stadiums IV mit multiplen Metastasen wird ein palliatives Konzept durchgeführt (5). Es wird sich dabei nicht nur an Allgemeinzustand und Komorbidität orientiert, sondern auch genetische und histologische Faktoren berücksichtigt. Die mediane Überlebenszeit, die Zeit nach der die Hälfte der Patienten noch lebt, beträgt 8 - 12 Monate, bei Patienten mit aktivierenden EGFR - Mutationen oder ALK - Translokationen und gezielter Therapie oft mehr als 30 Monate (12, 61). Das 5 - Jahresüberleben liegt bei etwa 4 - 7% (61).

Aufgrund der auch im Vergleich zu anderen metastasierten Tumorerkrankungen sehr kurzen Überlebenszeit, ist eine rasche Anbindung, Therapieentscheidung und -einleitung durch ein interdisziplinäres Tumorboard entscheidend. Die intensive Aufklärung über Prognose, palliative Intention, Therapiemöglichkeiten sowie eine Nutzen - Schaden - Abwägung sind von höchster Bedeutung (62, 63).

Die Therapieempfehlung richtet sich nach der Einschätzung des Allgemeinzustandes und der Komorbiditäten, nach dem Nachweis von Mutationen und der Expression von PD - L1. Der PD - L1 („programmed cell death ligand-1“) Signalweg gilt als wichtiger inhibitorischer Immun - Checkpoint zur Aussendung einer supprimierenden Immunantwort auf Tumorzellen. Die erhöhte Expression von PD - L1 zeigt sich prognostisch von hohem Wert als prädiktiver Biomarker zur Reaktion auf Therapien, die spezifisch gegen PD - L1 gerichtet sind (64). Studien zeigen keinen Zusammenhang zwischen der PD - L1 Expression und Faktoren wie Alter, Geschlecht, Tumorhistologie oder EGFR - / ALK - Mutationsstatus (64).

Patienten mit gutem bis mäßig reduziertem Allgemeinzustand und geringer Komorbidität ohne Nachweis von aktivierenden EGFR-, ALK-, ROS 1 - Mutationen und einer PD - L1 Expression von >50% sollten den monoklonalen Antikörper Pembrolizumab erhalten (5). Bei Patienten mit einer PD - L1 Expression von <50% sollte eine platinhaltige Kombinationschemotherapie in 4 - 6 Zyklen eingeleitet werden (5). Cisplatin ist in diesem Fall Carboplatin vorzuziehen. Zur Überlegenheit von Dritt- (z.B. Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin) gegenüber Zweitgenerationszytostatika (z.B. Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Vindesin) liegen keine einheitlichen Studienergebnisse vor. Es gab jedoch einige Nachweise von signifikanten Überlebensvorteilen bei Drittgenerationskombinationen. Die verschiedenen Drittgenerationszytostatika zeigen sich als äqui - effektiv (65-67). Im Vergleich zu platinfreier Chemotherapie zeichnet sich die platinhaltige Chemotherapie durch höhere Ansprechraten und eine verlängerte mediane Überlebenszeit aus (68). Diese Studien geben jedoch keine Aussage über die Lebensqualität der Patienten. Im Vergleich zu Best Supportive Care, welche laut Definition der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) das „multi - professionelle Bemühen um die individuellen allumfassenden physischen, psychosozialen, spirituellen und kulturellen Bedürfnisse [umfasst]“ (69), zeigt sich bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eine zwar geringe aber signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von sechs Wochen (68).

Handelt es sich histologisch um kein Plattenepithelkarzinom, kann additiv und im Anschluss als Erhaltungstherapie auch der monoklonale Antikörper Bevacizumab verabreicht werden (5). Studien zeigen für Bevacizumab als Kombinationstherapie ein verlängertes PFS, eine verlängerte mediane Überlebenszeit, eine erhöhte ORR, jedoch auch ein mäßig erhöhtes Nebenwirkungsprofil in Form von Hypertonus, Proteinurie und Blutungen (70, 71). Als Kombinationspartner empfehlen sich in diesem Fall aufgrund eines signifikanten Überlebensvorteils Carboplatin und Paclitaxel (70, 71).

Bei einem positiven EGFR - Mutationsnachweis sollte ein EGFR - TKI die Therapie der Wahl darstellen (5). Studien belegen ein OS von 21 - 30 Monaten in der Erstlinientherapie (12). Eine Metaanalyse, die die Ergebnisse von 90 Studien mit insgesamt 17.621 Patienten untersucht, zeigt ähnliche Ergebnisse bezüglich PFS, OS und ORR für die Behandlung mit Erlotinib versus Gefitinib (44). Afatinib scheint in Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib mit einem verlängerten PFS assoziiert zu sein, gegenüber Erlotinib und im OS zeigt sich kein Unterschied (44). Für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und in Zweitlinientherapie zeigt Afatinib längere PFS und OS (44). Es wird aber auch deutlich, dass die Studienlage bezüglich des direkten Vergleichs der drei Substanzen stark limitiert ist, was eine eindeutige Empfehlung erschwert.

Bei einem Nachweis der T790M - Mutation sollte ein Drittgenerations - TKI verabreicht werden, Osimertinib stellt derzeit den Standard dar (5). Studien zu anderen Substanzen wie Olmutinib, Nazartinib oder Naquotinib befinden sich in der Durchführung (12).

Patienten mit NSCLC mit ALK - Translokation sollten einen ALK - Inhibitor erhalten (5). Crizotinib und Ceritinib können im Vergleich zu platinhaltiger Chemotherapie durch ein signifikant besseres PFS, eine höhere ORR, eine bessere Symptomreduktion (Dyspnoe, Husten, Atemnot, Schmerzen) und eine höhere Lebensqualität überzeugen (72, 73). Eine Studie zum direkten Vergleich der beiden Substanzen liegt nicht vor. Alectinib zeigt bei Patienten, die bisher keinen ALK - TKI einnahmen, ein Ansprechen von 94% und bei Patienten, bei denen nach einer Crizotinib Therapie ein Progress vorlag ein Ansprechen von 55% (8).

2.9 Treatment Beyond Progression

Die Reaktion auf eine Therapie wird wie folgt klassifiziert:

- Komplette Remission („Complete Response“, CR) bedeutet ein Verschwinden aller Zielläsionen und eine Reduktion aller pathologischer Lymphknoten auf <10mm,

- Besteht eine Reduktion des Durchmessers der Zielläsionen um mindestens 30%, liegt eine partielle Remission („Partial Response“, PR) vor,
- Als stabile Krankheit („Stable Disease“, SD) wird die Situation deklariert, in der weder eine Größenzunahme noch -abnahme zu verzeichnen ist,
- Liegt eine Größenzunahme von mindestens 20% der Ursprungsgröße beziehungsweise um mindestens 5mm vor oder treten neue Läsionen auf, wird dies als Progression („Progressive Disease“, PD) bezeichnet (74).

Die weitere Unterteilung eines Progresses ist für das tägliche Patientenmanagement sowie Studiendesign sinnvoll.

Es wird unterschieden in

- systemischen Progress, der ein Auftreten von neuen Läsionen und/ oder das Wachsen von bereits behandelten Läsionen nach initialem Ansprechen auf die Therapie beschreibt,
- Oligoprogress, der das Auftreten von neuen Läsionen oder das Wachsen von bereits behandelten Läsionen in limitierter Anzahl von maximal vier bezeichnet,
- ZNS-Progress, definiert durch das Auftreten von isolierten Hirnmetastasen ohne systemischen Progress (75). In etwa einem Drittel der Fälle zeigt sich ein Progress der Erkrankung durch das Entstehen von isolierten Hirnmetastasen, vermutlich hervorgerufen durch eine reduzierte ZNS - Gängigkeit der TKI (75).

Als Reaktion auf einen systemischen Progress bei bereits mit TKI vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC stellt eine platinhaltige Chemotherapie die Standardtherapie dar (76). Andere Optionen sind ein Fortführen der Behandlung mit dem genutzten TKI, eine Zweitlinienbehandlung mit einem anderen TKI (zweite Generation), eine Kombinationstherapie aus dem bereits genutzten TKI mit platinhaltiger Chemotherapie oder mit einer anderen Substanz aus der Gruppe der zielgerichteten Therapie (Anti - EGFR - Antikörper (z.B. Cetuximab), antiangiogenetische Substanzen

(z.B. Bevacizumab), Immuntherapie (z.B. Nivolumab, Pembrolizumab)) (76). Einen Sonderfall stellt die Entwicklung einer T790M - Mutation dar, da in diesem Fall gezielt der Drittgenerations - TKI Osimertinib angewendet werden kann (76).

Ein individuelles Konzept zur optimalen Festlegung des Angriffspunktes setzt das Monitoring der sich stetig entwickelnden und wandelnden molekularen Mechanismen der Resistenzen in Form von Rebiopsien oder Probeentnahmen von Plasma - DNA während der Behandlung voraus (14, 30).

Ein Fortführen der Therapie („Treatment Beyond Progression“) empfiehlt sich bei langsam fortschreitendem, kleinvolumigem und asymptomatischem Progress, bei dem kein Wandel der Driver - Mutation besteht (76-78). Die ASPIRATION Studie, die die fortgeführte Einnahme von Erlotinib nach PD bei 93 Patienten untersuchte, zeigt weiterhin gute Ansprechraten, ein PFS von ca. 11 Monaten und einen weiteren Progress, der dann zum Abbruch führte, von ca. 14 Monaten (77). Das OS betrug 31 Monate (77). Treatment Beyond Progression stellt, eventuell auch in Kombination mit lokalen Therapien wie Resektion oder Radiatio, für diese Patientengruppe sowie Patienten, deren Allgemeinzustand keine Chemotherapie zulässt und für Patienten, die aufgrund der stärkeren Nebenwirkungen eine Chemotherapie ablehnen, eine Therapieoption dar (76-78). Für Patienten mit größerer Tumorlast oder vielen neu aufgetretenen Läsionen empfiehlt sich eine Chemotherapie. Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des OS bei einer alleinigen Chemotherapie oder in Kombination mit TKI (76-78).

2.10 Resistenzmechanismen

Es werden primäre von erworbenen Resistenzmutationen sowie -mechanismen unterschieden. *Primäre Resistenzen* zeichnen sich durch das Fehlen einer initialen Reaktion auf die Behandlung mit TKI aus und machen etwa 20 - 40% der Resistenzen aus (30). Es handelt sich zum Beispiel um de - novo - T790M - Mutationen, die recht selten auftretende

Exon 20 Insertion/ Duplikation oder um Umgehungen des Signalwegs durch alternative onkogene Kinasen wie BRAF, HER2 oder KRAS (30).

Nach einer medianen Behandlungszeit mit TKI von 9 - 13 Monaten sind bei den meisten Patienten *erworbene Resistenzen* zu beobachten (79-81). Erworbene Resistenzen werden definiert durch:

- eine vorangegangene Behandlung mit TKI,
- das Vorliegen eines EGFR - mutierten Tumors, der TKI - sensitiv ist oder bei dem ein objektiver klinischer Nutzen der Therapie zu verzeichnen ist (röntgenologisch oder signifikanter klinischer Nutzen über mehr als sechs Monate),
- einen systemischen Progress der Erkrankung sowie keine intervenierende systemische Therapie zwischen der TKI Therapie und der neuen Therapie (30).

Es handelt sich in über 50% der Fälle um die sekundäre T790M - Mutation in Exon 20, bei der das Threonin an Stelle 790 durch die deutlich größere Aminosäure Methionin ersetzt wird (12, 30, 79, 82). Diese „Pfortner – Mutation“ verhindert die Bindung des TKI an die ATP - Bindungsstelle. Es bestehen verschiedene Überlegungen bezüglich des Ursprungs der Mutation. Zum einen könnten die T790M - mutierten Rezeptoren schon zu Beginn vorhanden gewesen sein, zum anderen erst durch tolerante Zellen, die ursprünglich keine Mutation aufwiesen, entwickelt worden sein (30). Bei den weiteren Resistenzmechanismen handelt es sich um die Aktivierung alternativer Signalwege wie MET (ca. 20% der erworbenen Resistenzen), HER2 (ca. 12%) oder PIK3CA (ca. 5%), oder um einen Wandel des Phänotyps des Tumors (Epithelial - mesenchymale Transition, Transformation in SCLC; ca. 14%) (30, 79, 82).

Zunächst wurden Zweitgenerations - TKI entwickelt - durch eine kovalente Bindung an Position C797 am Rand der ATP Bindungsstelle wurde sich eine Überwindung der Resistenz erhofft (12, 30). Durch eine nun irreversible Bindung des TKI, sollte die Entstehung von Resistenzmutationen durch eine permanente Besetzung der ATP Bindungsstelle verhindert werden. Das Target

blieb also bei beiden Substanzklassen das gleiche, es wurde jedoch die Art der Bindung, nicht - kovalent durch Wasserstoffbrücken oder Van - der - Waals - Wechselwirkungen bei den reversiblen Erstgenerations - TKI versus einmalig kovalent durch elektrophile funktionelle Gruppen der Seitenketten der irreversiblen Zweitgenerations - TKI, verändert (12, 30). Auch das Grundgerüst blieb somit unverändert. Entsprechende Erfolge konnten allerdings erst durch Drittgenerations - TKI mit verändertem Aminopyrimidingerüst erzielt werden (12, 83). Osimertinib als erster Vertreter dieser TKI ist ein irreversibler Multikinaseinhibitor (Exon 19 Deletion, Exon 19 Deletion/ T790M, Exon 21 L858R Mutation, Exon 21 L858R/ T790M) (83). Zudem zeigt Osimertinib eine 200 - fach erhöhte Affinität zu L858R/ T790M als zu Wildtyp - EGFR, was ein reduziertes Nebenwirkungsprofil zur Folge hat (30). Primäre T790M - Mutationen treten wohl gehäuft in Koexistenz mit Exon 21 L858R Mutationen und erworbene T790M - Mutationen bei bestehender Exon 19 Deletion auf (30, 83, 84). Trotz eines beobachteten besseren Ansprechens der primären T790M - Mutationen auf Osimertinib, wird bei erworbenen T790M - Mutationen von einer besseren Prognose ausgegangen (83, 84).

Eine Reaktion auf diese TKI der dritten Generation zeigte sich allerdings auch schon in Form von Drittgenerationsresistenzmutationen, die wiederum von weiteren Generationen der TKI überwunden werden müssen. Auch diese Resistenz zeigt sich sehr heterogen in Form von einem „Verlust“ der T790M Mutation, einer C797S - Mutation, bei der Cystein an Stelle 797 durch Serin ersetzt wird, einem Wechsel des Phänotyps zu SCLC oder durch eine HER2- oder MET - Amplifikation (30, 50, 85). Zurzeit richtet sich das Augenmerk auf Osimertinib basierte Kombinationstherapien.

2.11 Leitfragen

Diese Studie möchte folgende Fragen beantworten:

- a. Wie häufig sind EGFR- und ALK - Mutationen bei Patienten mit diagnostiziertem NSCLC?
- b. In welchem Alter erhalten Patienten eine TKI Therapie?
- c. Ist die Anwendung von TKI in den Jahren 2012 - 2016 gestiegen?
- d. Welcher ist der von 2012 - 2016 meist verschriebene TKI?
- e. Wie lange werden die Patienten mit TKI behandelt?
- f. Bei wie vielen Patienten wird bei Progress nach TKI Therapie eine neue Therapielinie begonnen?
- g. Wie viele Patienten bekommen „Treatment Beyond Progression“?
- h. Bei wie vielen Patienten wird ein Resistenzmechanismus nachgewiesen?
- i. Unterscheidet sich das Auftreten von Resistenzmechanismen in Abhängigkeit von der Anzahl der verschriebenen TKI und der Dauer der Anwendung?

Anhand dieser Leitfragen wurden die folgenden Hypothesen aufgestellt:

- ad b: TKI werden häufiger Patienten in einem höheren Alter verschrieben.
- ad c: TKI wurden in den Jahren 2015 und 2016 deutlich häufiger angewendet als in den Jahren 2012 - 2014.
- ad e: Die Dauer der Anwendung weist je nach TKI Substanz eine starke Varianz auf.
- ad i: Bei der Anwendung mehrerer TKI traten häufiger Resistenzmechanismen auf als bei der Anwendung eines einzelnen TKI.
- ad i: Je länger die TKI Anwendung dauerte, desto häufiger traten Resistenzmechanismen auf.

3 Methoden

3.1 Datenerhebung

Es wurden zunächst alle Akten der Patienten gesichtet, welche im Tumorregister der Universitätsmedizin Mainz in den Jahren 2012 - 2016 gemäß des Diagnoseschlüssels „C34. - Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ des ICD - 10 erfasst wurden (86). Die Recherche der Arztbriefe und der Histologie erfolgte mittels des digitalen Patientenverwaltungssystems SAP, anhand dessen alle Patientendaten an der Universitätsmedizin Mainz erfasst und verwaltet werden.

Definitive Ausschlusskriterien waren

- eine fehlende NSCLC Diagnose und
- keine Behandlung in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz.

Zudem folgte die nähere Betrachtung aller Patienten, die eine Therapie mit TKI erhielten.

Ich erstellte einen CRF (engl.: case report form; siehe Anhang), anhand dessen ich die folgenden Daten aus den Akten extrahierte:

- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Diagnose
- Histologischer Subtyp des NSCLC
- TNM Klassifikation
- Vorliegen einer EGFR - Mutation
- Vorliegen einer ALK - Translokation
- Auftreten eines Rezidivs (und Zeitpunkt)
- Auftreten eines Zweitkarzinoms (und Zeitpunkt)
- Risikofaktor Rauchen
- Erstlinientherapie und Ergebnis
- Zweitlinientherapie und Ergebnis
- falls TKI: Substanz, Dosis, Beginn und Ende der Behandlung (Dauer)

- Grund des Therapieabbruchs
- Treatment Beyond Progression
- Auftreten einer Resistenz nach TKI Therapie sowie Art und Anzahl

3.2 Datensäuberung

Diese Daten wurden anhand von Microsoft Office Excel 2010 tabellarisch erfasst. Danach wurden sowohl out - of - range - Checks (Histologischer Subtyp, Geschlecht, Differenzierungsgrad, Vitalstatus, u.a.) als auch Plausibilitätschecks (Alter, Datum des letzten Arztbriefs und der Erstdiagnose, TNM → UICC Stadium, Intention und Ergebnis → durchgeführte Therapie, u.a.) durchgeführt.

3.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS 23 verwendet. Es wurden anhand der in 2.11 genannten Leitfragen die Auswertungsziele bestimmt und die bereits genannten Hypothesen aufgestellt.

Es folgte eine deskriptive Auswertung der Variablen mit der Ermittlung von absoluter und relativer Häufigkeit und teilweise eine graphische Darstellung. Mögliche Altersunterschiede bei TKI Therapie wurden anhand eines t – Tests untersucht (Frage b.). Zur Beantwortung von Frage c. „Ist die Anwendung von TKI in den Jahren 2012 - 2016 gestiegen?“ wurde ein Chi² - Test durchgeführt. Mögliche Unterschiede in der Zeit der Anwendung der einzelnen TKI Substanzen wurden mittels einer ANOVA untersucht (Frage e.) Zur Ermittlung, nach welcher Zeit der Behandlung mit TKI Resistenzmechanismen auftraten, erfolgte ein Mann - Whitney - U - Test und zur Ermittlung, inwieweit Resistenzmechanismen nach der Behandlung mit einem oder mehreren TKI auftraten, wurde ein Chi² - Test durchgeführt (Frage i.).

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobe

Ursprünglich umfasste die Liste 1386 Patienten mit ICD 10 Code „C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ aus den Jahren 2012 - 2016 (86). Es folgte der Ausschluss von 629 Patienten, deren Diagnose nicht NSCLC lautet. Ausgeschlossen wurden somit unbestätigte Verdachtsdiagnosen und Diagnosen wie SCLC, Tumore der Pleura, Lungenmetastasen ausgehend von anderen Malignomen oder COPD. Daraufhin wurden 89 Patienten ausgeschlossen, die nicht in der Abteilung Pneumologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, sprich deren Behandlung entweder nur geplant wurde, außer Haus stattfand oder die eine Behandlung ablehnten. Es folgten Analysen dieses Patientenkollektivs (n= 668) und weitere nach Ausschluss aller Patienten, die keine Therapie mit TKI erhielten (n= 572). 96 Patienten erhielten eine TKI Therapie. Bei sechs Patienten war eine Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung mit OAT sowie deren Nebenwirkungen in den Akten notiert.

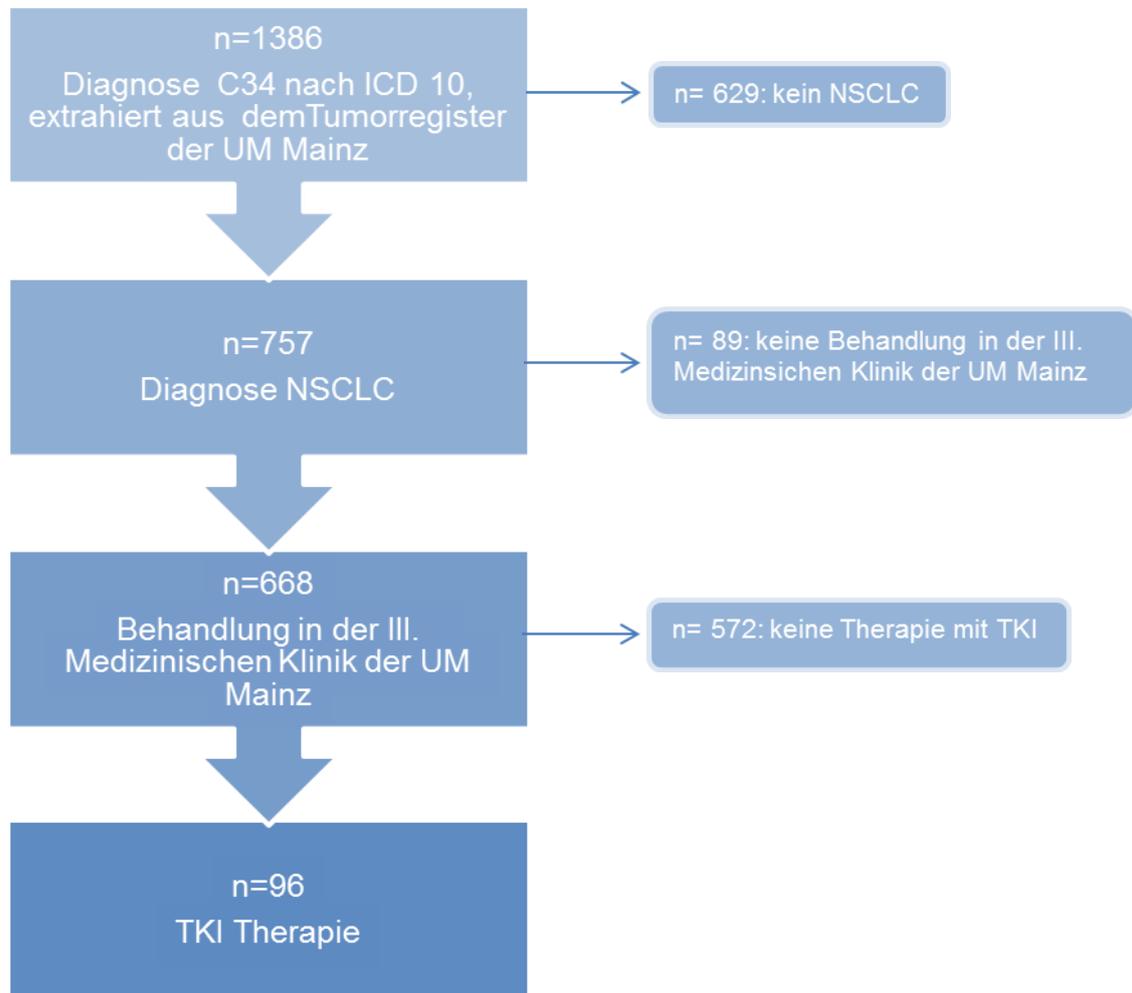


Abbildung 3: Flowchart

4.2 Patienten- und Tumorcharakteristika

In den Jahren 2012 - 2016 wurden 668 Patienten mit der Diagnose NSCLC in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt.

Frauen waren deutlich häufiger an einem Adenokarzinom erkrankt als an einem Plattenepithelkarzinom (69,5% vs. 14,5%), bei Männern ist die Diskrepanz kleiner (56,5% vs. 30,9%).

Ergebnisse

		n=668	100%	n=96	100%
Geschlecht	weiblich	269	40,3	49	51,0
	männlich	398	59,6	47	49,0
	unbekannt	1	0,1	0	0,0
Histologischer Subtyp	Adenokarzinom	412	61,7	88	91,7
	Plattenepithelkarzinom	162	24,3	4	4,2
	großzelliges Karzinom	7	1,0	1	1,0
	neuroendokrines Karzinom	42	6,3	0	0,0
	andere	8	1,2	1	1,0
	unbekannt	37	5,5	2	2,1
UICC Stadium bei Erstdiagnose	I	134	20,0	1	1,0
	II	61	9,0	5	5,2
	III	143	21,4	5	5,2
	IV	312	46,7	85	88,6
	unbekannt	18	2,7	0	0,0
Rezidiv		60	9,0	4	4,2
Zweitkarzinom		44	6,6	5	5,2
Raucher	nie	32	4,8	18	18,8
	ja	206	30,8	20	20,7
	früher ja, jetzt nein	214	32,0	30	31,3
	unbekannt	216	32,3	28	29,2

Tabelle 4: Stichprobenbeschreibung

Der Mittelwert des Patientenalters bei Erstdiagnose lag bei den 668 Patienten bei 63 Jahren mit einem Minimum von 28 und einem Maximum von 87 Jahren. Bei den 96 Patienten, die eine TKI Therapie erhielten, lag der Mittelwert des Alters bei Erstdiagnose bei 62 Jahren mit einem Minimum von 31 und einem Maximum von 82 Jahren.

Die insgesamt knapp 63% rauchenden beziehungsweise ehemals rauchenden der 668 Patienten wiesen einen Mittelwert von 47 Tobacco Packyears (Minimum: 1, Maximum: 175) auf. Bei den 52% rauchenden beziehungsweise ehemals rauchenden der 96 TKI - Patienten waren es 36 Tobacco Packyears (Minimum: 3, Maximum: 160).

Ergebnisse

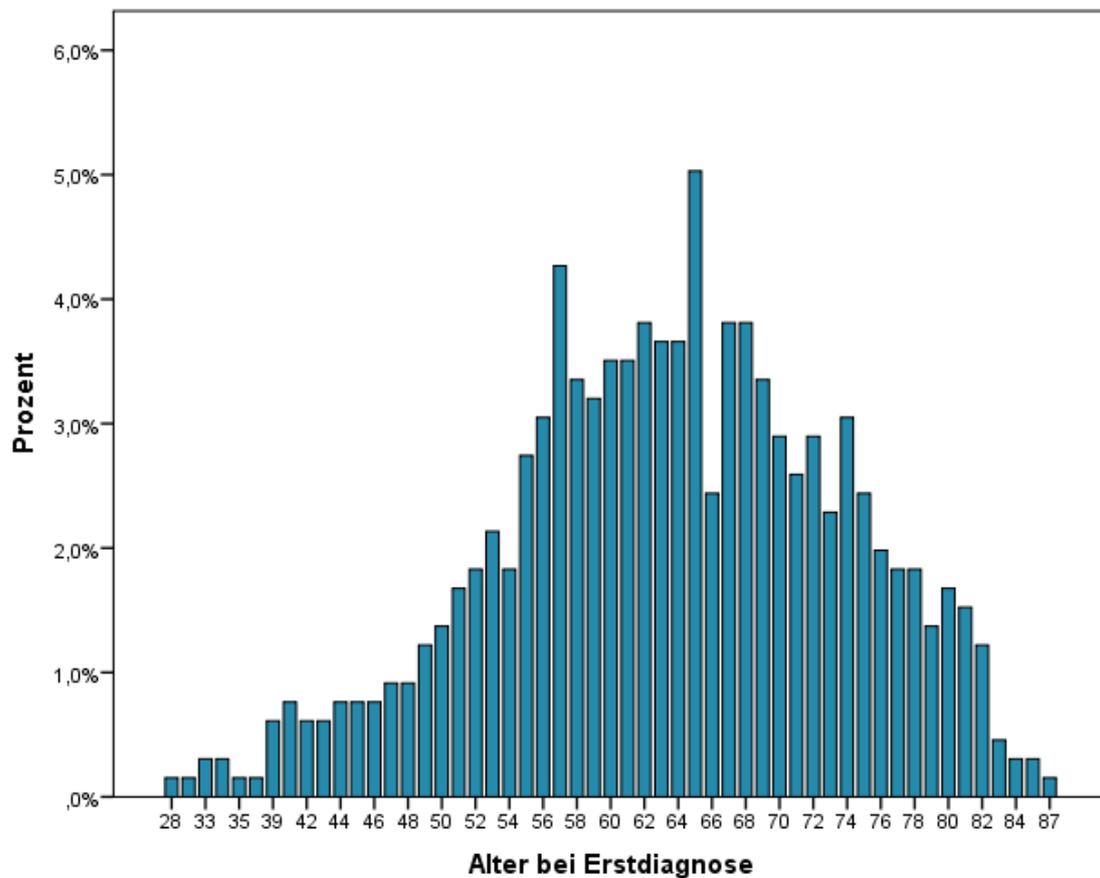


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose

4.3 Erstlinientherapie und Therapieoutcome

Die durchgeführte Behandlung war am häufigsten eine Chemotherapie (n=214), gefolgt von einer Resektion des Tumors (n=175). Eine zielgerichtete Therapie wurde in 42 Fällen durchgeführt.

	n=668	100%
OP	175	26,2
OP + Chemo	47	7,0
OP + Radiatio	19	2,8
Radiatio	78	11,7
Simultane Radiochemotherapie	78	11,7
Sequenzielle Radiochemotherapie	22	3,3
Chemotherapie	214	32,0
Zielgerichtete Therapie	42	6,3
Immuntherapie	21	3,1
Best Supportive Care	9	1,3

Tabelle 5: Erstlinientherapie

Das Ergebnis der Erstlinientherapie war zumeist eine Progression (n=229, 34,3%). Bei 26% der Therapien war eine komplette Remission zu erreichen.

	n=668 (100%)
Komplette Remission	174 (26%)
Partielle Remission	64 (10%)
Stable Disease	21 (3%)
Progression	229 (34%)
unbekannt	180 (27%)

Tabelle 6: Therapieoutcome der 1. Linie

4.4 Zweitlinientherapie und Therapieoutcome

Die durchgeführte Behandlung war auch hier am häufigsten eine Chemotherapie (n=135). In 68 Fällen wurde eine zielgerichtete Therapie durchgeführt.

	n=668	100%
OP	11	1,6
OP + Chemo	1	0,1
OP + Radiatio	1	0,1
Radiatio	26	3,9
Simultane Radiochemotherapie	10	1,5
Sequenzielle Radiochemotherapie	4	0,6
Chemotherapie	135	20,2
Zielgerichtete Therapie	68	10,0
Immuntherapie	50	7,5
Best Supportive Care	15	2,2

Tabelle 7: Zweitlinientherapie

In 57% (n= 381) der Fälle wurde keine zweite Behandlung eingeleitet. Das Ergebnis der Zweitlinientherapie war bei 22,9% eine Progression (n=153).

	n=668 (100%)
keine 2. Linie	381 (57%)
Komplette Remission	10 (1%)
Partielle Remission	20 (3%)
Stable Disease	18 (3%)
Progression	153 (23%)
unbekannt	86 (13%)

Tabelle 8: Therapieoutcome der 2. Linie

4.5 Wie häufig sind EGFR - und ALK - Mutationen bei Patienten mit diagnostiziertem NSCLC?

Bei den insgesamt 668 Patienten wurden 41 (6%) EGFR - Mutationen nachgewiesen. Bei 42,5% (n=284) wurden Wildtyp - EGFR nachgewiesen und bei 51,3% (n=343) der Patienten wurde der Mutationsstatus nicht überprüft.

4% (n=17) aller männlichen und 9% (n=24) aller weiblichen Patienten hatten einen positiven EGFR - Mutationsnachweis.

Bei 21 der 41 Patienten (51%) trat eine Exon 19 Deletion auf und bei 18 Patienten (44%) eine L858R Mutation in Exon 21.

	EGFR - Mutation	Exon 19	Exon 21	unbekannt
männlich	17	10	7	0
weiblich	24	11	11	2
Gesamt	41	21	18	2

Tabelle 9: EGFR - Mutation: Geschlechterspezifisch

Bei 14 (2%) der 668 Patienten wurde eine ALK - Translokation nachgewiesen, davon waren 8 (57%) Männer und 6 (43%) Frauen. Bei 25,7% (n=172) lag ein negativer Mutationsnachweis vor, bei 72,2% (n=482) fand keine Testung statt.

		EGFR n=41	ALK n=14
Histologischer Subtyp	Adenokarzinom	41 (100%)	12 (86%)
	Plattenepithelkarzinom	0	1 (7%)
	andere	0	1 (7%)
UICC Stadium	1a	3 (7%)	0
	2b	2 (5%)	0
	3a	1 (3%)	3 (21%)
	3b	3 (7%)	0
	4	32 (78%)	11 (79%)
Raucher	nie	10 (24%)	3 (22%)
	ja	8 (20%)	2 (14%)
	früher ja, jetzt nein	8 (20%)	2 (14%)
	unbekannt	15 (36%)	7 (50%)

Tabelle 10: EGFR- und ALK - Mutation: Stichprobenbeschreibung

4.6 In welchem Alter erhalten Patienten eine TKI Therapie?

Bei den Patienten bis einschließlich 49 Jahren bei Erstdiagnose wurde in 11 von 60 Fällen (18%) eine TKI Therapie gewählt, das entspricht 12% aller TKI Therapien (n=94 aufgrund zwei unbekannter Erstdiagnosen bei ursprünglich n=96). In der Gruppe 50 - 69 Jahre, welche mit 407 Patienten 62% aller

Patienten ausmacht, wurde bei 15% (n= 62) eine TKI Therapie durchgeführt, das entspricht 66% aller TKI Therapien. Bei dem Patientenkollektiv ab und inklusive 70 Jahren wurden bei 11% (n= 21) TKI angewendet, das entspricht 22% aller TKI Therapien.

	n=94 (100%)
bis 49 Jahre	11 (18%)
50-69 Jahre	62 (15%)
ab 70 Jahre	21 (11%)

Tabelle 11: TKI Anwendung je Altersgruppe

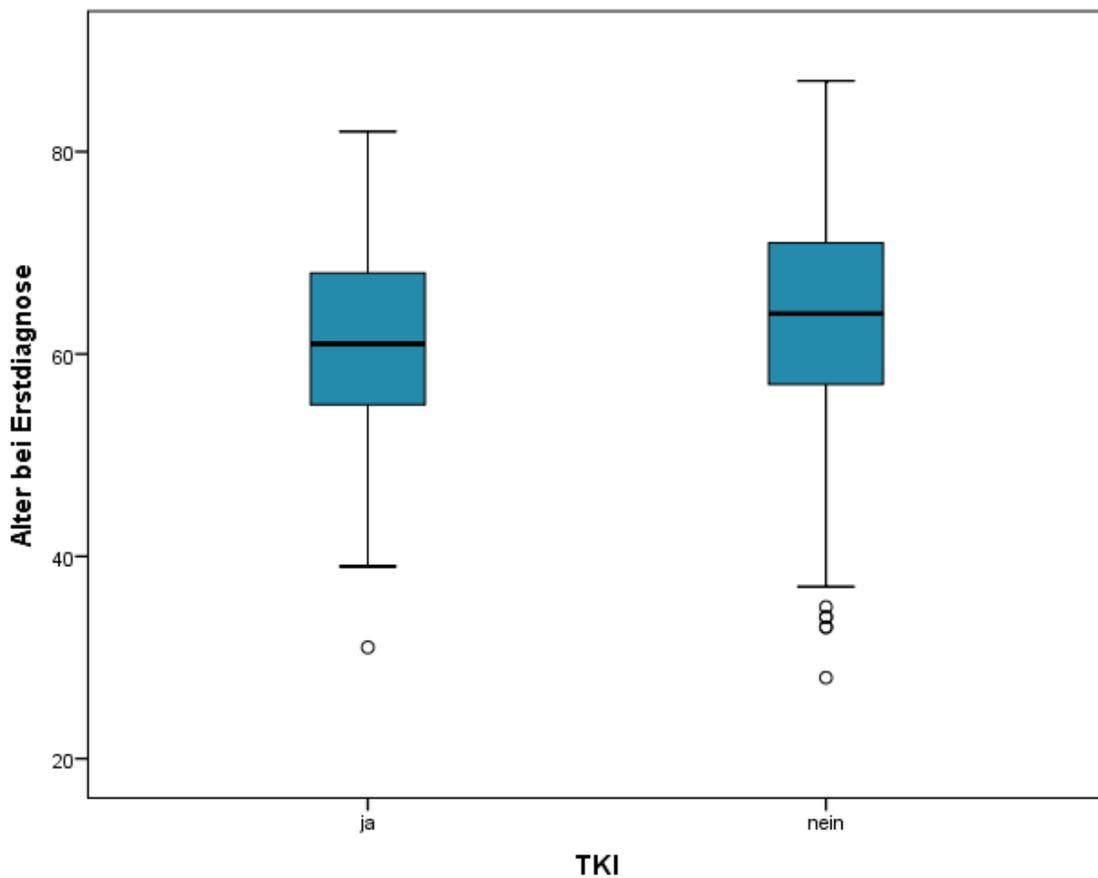


Abbildung 5: TKI Anwendung je Alter bei Erstdiagnose

Es gibt keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten bei Erstdiagnose und der Anwendung eines TKI (t - Test: $p=0,9$, Mittelwert bei TKI Einnahme: 62 Jahre, Mittelwert bei keiner TKI Einnahme: 64 Jahre). Die Hypothese „TKI wurden häufiger in einem höheren Patientenalter angewendet.“ ist somit nicht bestätigt.

4.7 Ist die Anwendung von TKI in den Jahren 2012 - 2016 gestiegen?

Bei den im und vor dem Jahr 2011 diagnostizierten NSCLC wurden bei 15% der Patienten (n=26) TKI angewendet, bei den NSCLC Patienten, deren Erstdiagnose von 2012 - 2014 war, wurden bei 14% (n=43) TKI angewendet und bei den in den Jahren 2015 und 2016 diagnostizierten NSCLC waren es ebenfalls 14% (n=25).

Es gab keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Jahr der Erstdiagnose und der Anwendung eines TKI (χ^2 - Test: $p=0,94$). Die Hypothese, dass TKI in den Jahren 2015 und 2016 deutlich häufiger angewendet wurden, als in den Jahren 2012 - 2014, kann somit nicht bestätigt werden.

Welcher ist der von 2012 - 2016 meist verschriebene TKI?

96 Patienten (14%) des Kollektivs bekamen eine Behandlung mit TKI. Die häufigst angewendete Substanz war Erlotinib (n=30, 31%), gefolgt von Nintedanib (n= 13, 14%), Afatinib (n= 9, 9%), Crizotinib (n=8, 8%) und Gefitinib (n=8, 8%).

Im Laufe der Jahre nahm die Anwendung von Erlotinib ab, die Anwendung von Nintedanib zu (Abbildung 6).

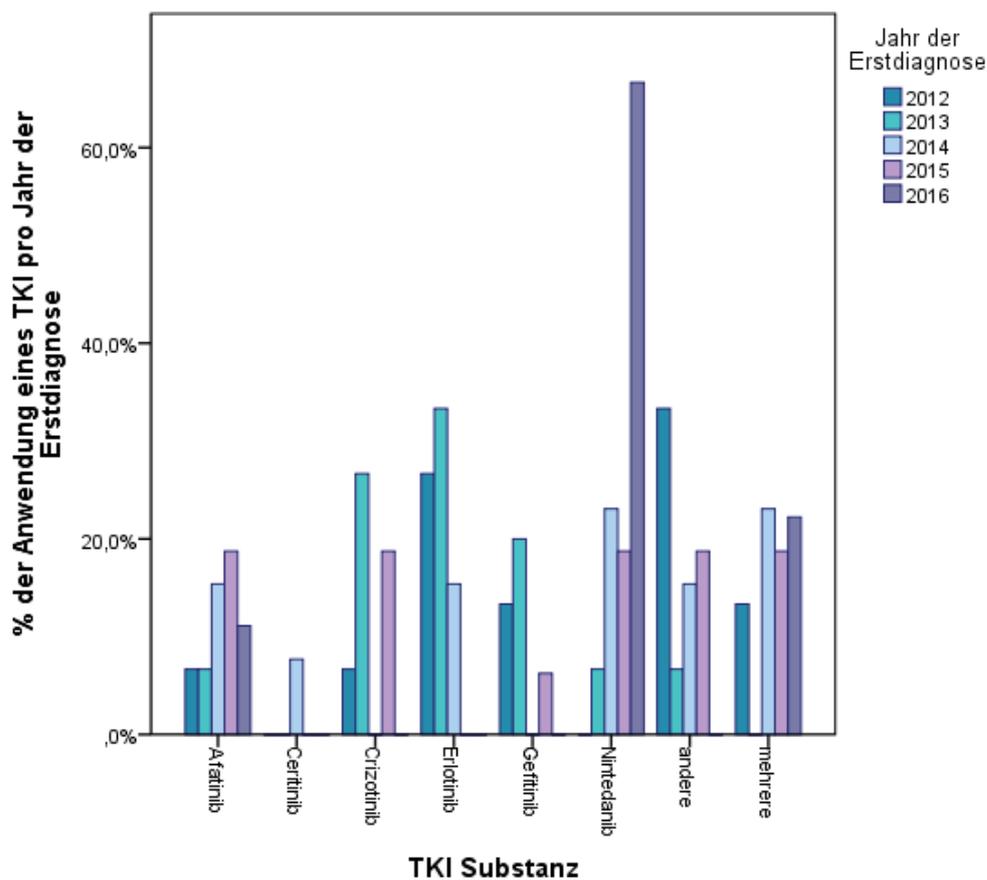


Abbildung 6: Verschriebene TKI Substanzen 2012 - 2016

Nintedanib (n=13, 19%) war in den Jahren 2012 - 2016 der meist verschriebene TKI (Tabelle 12). Es folgten Erlotinib (n=11, 16%) und andere TKI wie zum Beispiel Sorafenib oder Tivantinib (n=11, 16%), die Kombination mehrerer TKI

(n=10, 15%), Afatinib (n=8, 12%) und Crizotinib n=8, 12%), Gefitinib (n=6, 9%) und in einem Fall (2%) die Anwendung von Ceritinib.

	alle ED Jahre	2012 - 2016	2012	2013	2014	2015	2016
Afatinib	9 (9%)	8 (12%)	1 (7%)	1 (7%)	2 (15%)	3 (19%)	1 (11%)
Ceritinib	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
Crizotinib	8 (8%)	8 (12%)	1 (7%)	4 (26%)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)
Erlotinib	30 (31%)	11 (16%)	4 (27%)	5 (33%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
Gefitinib	8 (8%)	6 (9%)	2 (13%)	3 (20%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
Nintedanib	13 (14%)	13 (19%)	0 (0%)	1 (7%)	3 (23%)	3 (19%)	6 (67%)
andere	14 (15%)	11 (16%)	5 (33%)	1 (7%)	2 (15%)	3 (19%)	0 (0%)
mehrere	13 (14%)	10 (15%)	2 (13%)	0 (0%)	3 (23%)	3 (19%)	2 (22%)
Gesamt	96 (100%)	68 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	13 (100%)	16 (100%)	9 (100%)

Tabelle 12: TKI Substanzen aufgeschlüsselt nach Jahren der Erstdiagnose (ED)

4.7.1 TKI Therapie aufgeschlüsselt nach Therapielinie

Bei 42 Patienten (6%) wurde eine Behandlung mit einem TKI als Erstlinientherapie gewählt. 11 Patienten (26%) wurde Erlotinib verschrieben, 10 Patienten (24%) Afatinib und 9 Patienten (21%) Gefitinib.

	n= 42	100%
Afatinib	10	24%
Ceritinib	1	2%
Crizotinib	5	12%
Erlotinib	11	26%
Gefitinib	9	21%
andere	6	14%

Tabelle 13: 1. Therapielinie: angewendete Substanz

Als Zweitlinientherapie wurde bei 67 Patienten (10%) eine TKI Therapie durchgeführt. Am häufigsten wurde Erlotinib (n=25, 37%), gefolgt von Nintedanib (n=13, 19%) verschrieben.

	n= 67	100%
Afatinib	3	5%
Ceritinib	1	2%
Crizotinib	5	8%
Erlotinib	25	37%
Gefitinib	2	3%
Nintedanib	13	19%
Osimertinib	5	8%
andere	13	19%

Tabelle 14: 2. Therapielinie: angewendete Substanz

4.7.2 TKI Therapie bei vorliegender EGFR - Mutation

85% (n=35) der Patienten mit nachgewiesener EGFR - Mutation wurden in der ersten Linie mit TKI behandelt, bei 15% (n=6) wurde eine andere Therapie gewählt. Bei 38 Patienten wurde trotz Wildtyp - EGFR (14% der Patienten mit Wildtyp - EGFR) eine Behandlung mit TKI durchgeführt.

Bei 64% (n=9) der Patienten mit vorliegender ALK - Translokation wurde eine Therapie mit TKI gewählt, bei 36% (n=5) wurde sich dagegen entschieden.

4.8 Wie lange werden die Patienten mit TKI behandelt?

4.8.1 Dauer

Die beobachtete Dauer der TKI Anwendung liegt zwischen einem und 1682 Tagen (entspricht 4,6 Jahren) mit einem Mittelwert von 317 Tagen und einem Median von 152 Tagen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Einnahmedauer. Afatinib und Crizotinib werden in der Regel länger angewendet als zum Beispiel Erlotinib, Gefinitib oder Nintedanib (Abbildung 7, ANOVA: p=0,028, Mittelwerte: Afatinib: 557 Tage, Ceritinib: 30 Tage, Crizotinib:

517 Tage, Erlotinib: 243 Tage, Gefitinib: 280 Tage, Nintedanib: 84 Tage, mehrere TKI: 521 Tage).

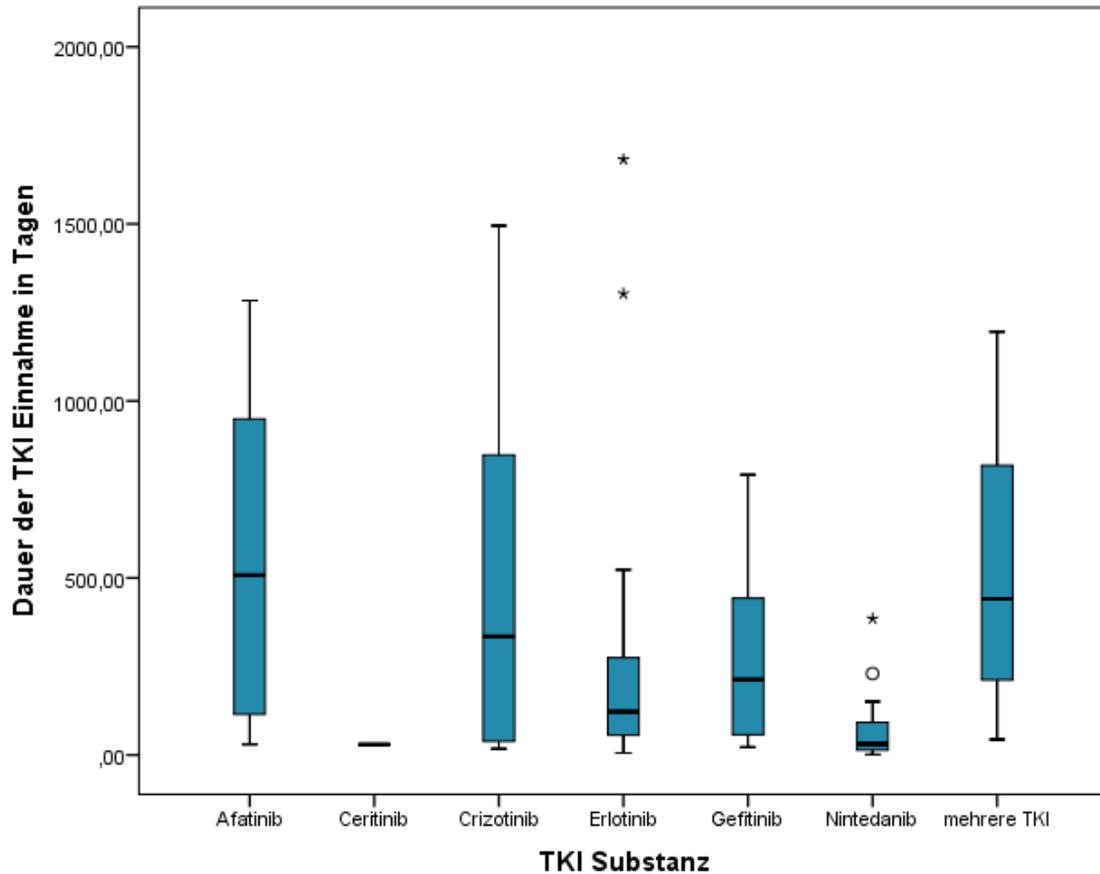


Abbildung 7: Dauer der TKI Einnahme

4.8.2 Abbruch

Eine Therapie mit einem TKI wurde bei 48% (n=46) aufgrund einer Progression abgebrochen. Ein Abbruch aufgrund einer Unverträglichkeit trat in sieben Fällen auf (mehrere Gründe aufgeschlüsselt in 1. und 2. Linie). Angegebene Unverträglichkeiten waren Hauttoxizität, Fatigue, Übelkeit, Diarrhö, Hepatotoxizität, Erhöhung der Leberenzyme GPT/GOT (Tabelle 15).

	n=96	100%
Progress	46	48%
Unverträglichkeit	3	3%
Komplette Remission	1	1%
Partielle Remission	7	7%
Stable Disease	9	9%
mehrere Gründe	12	13%
unbekannt	18	19%

Tabelle 15: Gründe für die Beendigung der TKI Therapie

4.8.3 Ergebnis

Das häufigste Ergebnis einer TKI - Erstlinientherapie war bei 43% (n=18) ein Progress.

Das häufigste Ergebnis der zweiten Linie war mit 64% (n=43) ebenfalls Progress.

	1. Linie	2. Linie
	n=42 (100%)	n=67 (100%)
Komplette Remission	1 (3%)	0 (0%)
Partielle Remission	3 (7%)	4 (6%)
Stable Disease	6 (14%)	5 (8%)
Progression	18 (43%)	43 (64%)
unbekannt	14 (33%)	15 (22%)
Gesamt	42 (100%)	67 (100%)

Tabelle 16: Ergebnis der Erst- und Zweitlinientherapie mit TKI

4.9 Bei wie vielen Patienten wird bei Progress nach TKI Therapie eine neue Therapielinie begonnen?

Bei Progress der ersten TKI Anwendung wurde bei 45% (n=8) eine weitere TKI Therapie durchgeführt (Tabelle 17).

	n=18	100%
weiterer TKI	8	45
Chemotherapie	6	33
keine 2. Linie	4	22

Tabelle 17: Zweitlinientherapie nach Progress bei TKI Anwendung in 1. Linie

4.10 Wie viele Patienten bekommen „Treatment Beyond Progression“?

Bei sechs Patienten (6%) wurde die TKI Behandlung nach Progress noch weitergeführt. Dies war unabhängig von der angewendeten Substanz (Tabelle 18).

	n=96	100%	% innerhalb TBP
Afatinib	1	1%	17%
Crizotinib	1	1%	17%
Erlotinib	1	1%	17%
Gefitinib	2	2%	32%
Osimertinib	1	1%	17%
Gesamt	6	6%	100%
kein TBP	90	94%	

Tabelle 18: Angewendete Substanz bei Treatment Beyond Progression (TBP)

4.11 Bei wie vielen Patienten wird ein Resistenzmechanismus nachgewiesen?

Bei elf (11%) der 96 Patienten, die eine TKI Therapie erhielten, wurde eine T790M - Mutation nachgewiesen, bei einem Patienten wurde eine Testung durchgeführt und bestätigt, dass sich kein Resistenzmechanismus entwickelt hatte. Bei 84 (88%) der Patienten wurde keine Testung durchgeführt.

Bei einem der elf Patienten wurden zwei nacheinander auftretende Resistenzmechanismen nachgewiesen, der erste war eine T790M - Mutation, der zweite eine Aktivierung des c-MET Signalwegs.

Neun (82%) der elf Patienten wiesen zuvor eine Exon 19 Deletion auf.

Acht (73%) der elf Patienten brachen die vorherige TKI Therapie aufgrund eines Progresses ab, zwei (18%) aufgrund von starken Nebenwirkungen in Form von Hepatotoxizität beziehungsweise Diarrhö und ein Patient (9%) beendete die Therapie mit dem Ergebnis Stable Disease.

4.12 Unterscheidet sich das Auftreten von Resistenzmechanismen in Abhängigkeit von der Anzahl der verschriebenen TKI und der Dauer der Anwendung?

4.12.1 Art der TKI Anwendung vor der Entwicklung eines Resistenzmechanismus

15% (n=7) der Patienten, die einen Erstgenerations - TKI einnahmen entwickelten einen Resistenzmechanismus, 11,5% (n=3) nach der Einnahme eines Zweitgenerations - TKI und 9% (n=1) nach der Einnahme von zwei Erstgenerations - TKI (Gefitinib und Erlotinib; Tabelle 19). Die Durchführung des Chi² - Tests ergab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Generation des verwendeten TKI und der Ausbildung eines Resistenzmechanismus (p= 0,76).

	Resistenz n=11	keine Resistenz / unbekannt n=85
Erstgenerations-TKI	7 (15%)	41 (85%)
Zweitgenerations-TKI	3 (11,5%)	23 (88,5%)
andere TKI	0 (0%)	14 (100%)
mehrere Erstgenerations-TKI	1 (12,5%)	7 (87,5%)

Tabelle 19: Art des TKI vor Entwicklung eines Resistenzmechanismus

4.12.2 Dauer der TKI Anwendung vor der Entwicklung eines Resistenzmechnismus

15% der Patienten (n=6), die ihren TKI länger als ein Jahr einnahmen, entwickelten einen Resistenzmechanismus. Bei einer Zeitspanne von 6 - 12 Monaten entwickelte sich bei 20% (n=3) eine Resistenz und bei einer Einnahme von maximal 3 Monaten waren es 6% (n=2).

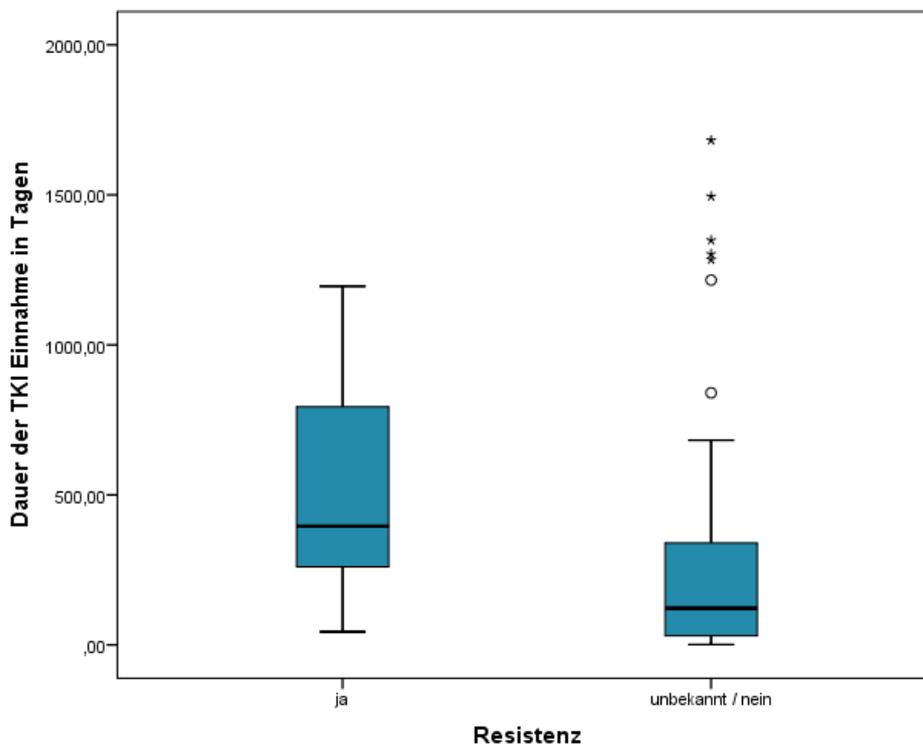


Abbildung 8: Dauer der TKI Einnahme bei Entwicklung eines Resistenzmechanismus

Patienten, bei denen sich ein Resistenzmechanismus entwickelte, nahmen TKI länger (530 Tage) ein, als Patienten ohne einen Resistenzmechanismus (283 Tage; Mann - Whitney - U - Test: $p=0,008$; Tabelle 20). Die Hypothese, die sich auf den Zusammenhang der Dauer der Anwendung und der Entwicklung eines Resistenzmechanismus bezieht, kann bestätigt werden.

	Resistenz	keine Resistenz / unbekannt
Mittelwert	529,5	282,5
Median	396	122
Minimum	44	1
Maximum	1195	1682

Tabelle 20: Dauer der TKI Anwendung in Tagen bei Entwicklung bzw. keiner Entwicklung von Resistenzmechanismen

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, in welchem Ausmaß TKI zur Behandlung des NSCLC genutzt werden, wie häufig EGFR - Mutationen und ALK - Translokationen nachgewiesen werden und inwieweit sich als Reaktion auf die TKI Therapie Resistenzmechanismen entwickeln.

Entgegen der Annahme, dass sich ältere Patienten aufgrund ihres Allgemeinzustands und Komorbiditäten eher für TKI Therapien eignen, scheint das Patientenalter keine Rolle bei der Wahl einer Therapie mit TKI zu spielen. Trotz der vermehrten Zulassung und der Etablierung von TKI war in dieser Studie über die Jahre hinweg kein Anstieg der Verschreibung von TKI zu verzeichnen.

Bei der Entwicklung eines Resistenzmechanismus zeigt sich kein Unterschied in der vorherigen Einnahme eines TKI der ersten oder der zweiten Generation oder mehrerer TKI einer oder beider Generationen. Die Dauer der Einnahme erwies sich als ein relevanter Faktor bei der Ausbildung einer Resistenz.

Die Ergebnisse bezüglich der Patienten- und Tumorcharakteristika entsprechen weitgehend der allgemeinen Studienlage. Die Geschlechterverteilung entspricht mit 60% männlichen und 40% weiblichen Patienten den bekannten Ergebnissen für Deutschland (3). Das mediane Erkrankungsalter liegt mit 64 Jahren unter dem allgemein verzeichneten Alter von 70 Jahren (3).

Die Werte bezüglich des Nikotinkonsums, des histologischen Subtyps und der vermehrten Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien fügen sich in die Ergebnisse von bereits publizierten Studien und Analysen ein (3, 11).

EGFR - Mutationen konnten bei 6% der Patienten nachgewiesen werden. Dieser Wert liegt unterhalb der in der allgemeinen Studienlage beobachteten Werte eines mitteleuropäischen Patientenkollektivs. Die deutsche Studie des Tumorregisters Lungenkarzinom, die Praxisdaten von 1239 Patienten verwendet, gibt einen Wert von 16% an (11). Eine amerikanische Analyse zum

„real-world“ Management von EGFR - mutierten NSCLC Patienten verzeichnete jedoch mit 7% einen ähnlichen Wert (32), was darauf schließen lässt, dass in Studien vermehrt EGFR - positive Patienten inkludiert werden.

Die Literatur gibt das Auftreten einer Exon 19 Deletion mit Werten von 40 - 50% und einer Punktmutation in Exon 21 (L858R) mit Werten von 30 - 40% an, seltene EGFR - Mutationssubtypen stellen 10 - 20% der EGFR - Mutationen dar (30, 31). Die evaluierten Zahlen lagen mit 51% (Exon 19 Deletion) beziehungsweise 44% (L858R) jeweils an der oberen Grenze der allgemeinen Beobachtungen. Es wurden keine seltenen EGFR - Mutationssubtypen nachgewiesen.

Die bekanntermaßen als relevant deklarierten Faktoren weibliches Geschlecht (60%), Erstdiagnose in Stadium IV (78%) und Diagnose eines Adenokarzinoms (100%) können auch an dieser Stelle hervorgehoben werden (30-34, 87, 88). Einzig der Faktor des Nierauchens konnte mit dem hier verzeichneten Wert von 24% nicht in dem bekannten Ausmaß bestätigt werden - er lag jedoch deutlich höher als im gesamten Patientenkollektiv. Die Literatur gibt hierfür Werte von 50 - 60% an (32-34, 87, 88). Der in dieser Studie erhobene niedrige Wert könnte auch durch eine hohe unbekannte Rauchanamnese (36%) der EGFR positiven Patienten bedingt sein.

Eine ALK - Translokation wurde im Mainzer Patientenkollektiv bei nur 2% nachgewiesen. Andere Studien geben hierfür Werte von 5% an (37).

Sowohl bei dem Wert der nachgewiesenen EGFR - Mutationen als auch bei dem der ALK - Translokationen muss jedoch die hohe Anzahl der Patienten beachtet werden, bei denen kein Test durchgeführt wurde (50% bzw. 72%). Generell ist im Laufe der letzten Jahre die Erhebung des Mutationsstatus gestiegen. In den USA ist sie zum Beispiel von 48% (2012) auf 78% (2016) angestiegen (32). In der deutschen Studie TLK war ein leichter aber stetiger Anstieg der Erhebung von 52% im Jahr 2011 zu 63% im Jahr 2013 zu beobachten (11). Solch ein Anstieg zeigte sich in der Universitätsmedizin Mainz über die Jahre 2012 - 2016 nicht. Die Werte eines unbekanntes Mutationsstatus lagen gleichbleibend in einem Rahmen von 43 - 51% für EGFR - Mutationen beziehungsweise 60 - 86% für ALK - Translokationen. Es besteht die Frage, in

welchem Ausmaß dies auf die fehlende Durchführung einer Bestimmung des Mutationsstatus sowie auf qualitativ oder quantitativ unzureichende Gewebeentnahmen zurückzuführen ist.

Eine Behandlung mit TKI stellte in erster Therapielinie bei 6% der NSCLC Patienten und in zweiter Linie bei 10% die durchgeführte Therapie dar. 85% der Patienten mit positivem EGFR - Mutationsnachweis und 64% der Patienten mit vorliegender ALK - Translokation erhielten somit eine Erstlinien - TKI Therapie. Auch diese Werte fügen sich gut in die vorliegende Literatur ein (32, 33).

14% der Patienten mit Wildtyp - EGFR erhielten eine TKI Therapie. Eine Metaanalyse von elf Studien, die 1600 Patienten mit Wildtyp - EGFR inkludierte, von denen je ca. die Hälfte TKI und die andere Hälfte Chemotherapie erhielt, zeigte für Chemotherapie Vorteile im PFS, aber nicht im OS (89). In der Vergangenheit stellten TKI bei Wildtyp - EGFR NSCLC, bei denen nach einer Chemotherapie ein Progress zu verzeichnen war oder eine Chemotherapie keine Therapieoption darstellte, trotz bescheidener Studienergebnisse eine Alternative dar. Mittlerweile scheinen Substanzen der Immuntherapie eine bessere Alternative zu sein (90, 91). Die Studienlage ist jedoch begrenzt.

Die zunehmende Etablierung der TKI durch vermehrte Studien, Zulassungen und die Kostenübernahme durch Krankenkassen ließ die Vermutung zu, dass TKI im Laufe der letzten Jahre mit steigender Tendenz Anwendung fanden. Dies zeigte sich mit einem gleichbleibenden Wert von 14 - 15% in dieser Studie als nicht bestätigt. Die Literaturrecherche ergab diesbezüglich kaum Referenzen.

Wie erwartet zeigte sich in der Wahl der Substanz entsprechend der Zulassungen ein Wandel von zunächst einer häufigen Verschreibung von Erlotinib und in geringerem Maße auch Gefitinib in den Jahren 2012 und 2013 über Afatinib in den Jahren 2014 und 2015 zu Nintedanib im Jahr 2016 als nahezu einzig verschriebener TKI. Die Literatur bestätigt dies länder- und zulassungsabhängig. In der japanischen Praxisdatenanalyse, die Erstdiagnosen

von 2008 - 2012 einschloss, war Gefitinib der häufigst verabreichte TKI, in der amerikanischen Analyse mit Erstdiagnosen von 2011 - 2016 war es Erlotinib (32, 33).

Aufgrund eines anderen Studien- bzw. Evaluierungsdesigns ist der Vergleich der Einnahmedauer nicht eindeutig. In einer retrospektiven Analyse der Erlotinib Einnahme von 1452 Patienten lag der Mittelwert bei 204 Tagen, was einer etwas längeren Einnahme als der hier Erhobenen entspricht (92). Die Gründe des Abbruchs waren in dieser Analyse nicht bekannt.

Die meiste vorliegende Literatur verwendet den PFS als einen Studienendpunkt. Dieser ist in ca. der Hälfte der Fälle mit der hier erhobenen Einnahmedauer mit dem Ergebnis eines Progresses gleichzusetzen. Die angegebenen Zeitspannen differieren relativ stark von neun Monaten in der deutschen Studie des TLK bis hin zu 18 Monaten in der japanischen „real-world setting“ Analyse (11, 33). Als Ergebnis der TKI Therapien gibt die japanische Analyse passend zu den hier erhobenen Untersuchungen einen Abbruch aufgrund eines Progresses bei 64% der Therapien an, die deutsche Studie des TLK gibt hingegen einen Progress bei nur 16% an, wobei bei 25% das Ergebnis nicht zu erheben war und die Fallzahl mit 56 Patienten, die eine TKI Therapie erhielten, vergleichsweise kleiner ist (11, 33).

Im Falle eines langsam fortschreitenden asymptomatischen Progresses, wurde in der ASPIRATION Studie bei 53% der Probanden eine Therapie mit Erlotinib fortgeführt (77). Ein weiterer Progress, der dann zum Abbruch der Therapie führte, zeigte sich nach drei Monaten der weiteren Einnahme. Der Beginn einer neuen Therapielinie konnte somit um drei Monate verzögert werden. Im Gegensatz dazu wurde in der Universitätsmedizin Mainz bei nur 6% der Patienten ein Treatment Beyond Progression durchgeführt. Dies ist jedoch ein Wert, bei dem sich vermutlich die deutliche Diskrepanz zwischen Studien- und Praxisdaten zeigt. In den vorliegenden einem „real-world setting“ entsprechenden Analysen wurden diesbezüglich keinen Angaben gemacht.

Eine Metaanalyse, die 22 Studien und über 1400 mit TKI behandelte Patienten mit EGFR - mutierten NSCLC umfasst, gibt an, dass 28 - 62% dieser Patienten daraufhin einen erworbenen Resistenzmechanismus aufwiesen (80). Davon waren 50 - 60% eine T790M Mutation (80). Andere Studien oder Analysen geben Werte von ca. 40 - 60% an (14, 83, 84). Der hier evaluierte Wert von 11% ist aufgrund der niedrigen Rate an durchgeführten molekularen Tests möglicherweise nicht verlässlich. In der ersten Therapielinie lautete das Ergebnis bei 43% der Patienten Progress, in der zweiten Linie sogar bei 64%. Trotzdem wurden laut den in SAP hinterlegten Arztbriefen und histologischen Befunden nur bei 12% der Patienten Rebiopsien durchgeführt. Inwieweit dabei qualitativ und quantitativ unzureichende Gewebeentnahmen und die teilweise niedrige Sensitivität der Analysemethoden eine Rolle spielten, ist nicht bekannt.

Entsprechend der Literatur, die von einem vermehrten Auftreten einer T790M - Mutation bei bestehender Exon 19 Deletion berichtet, fügt sich das hier erhobene Ergebnis (82%) gut ein (83, 84). Inwieweit dies ebenfalls in einem Überlebensvorteil resultierte, ist nicht ersichtlich.

Bezüglich der Überlegungen, dass sowohl die Auswahl oder Kombinationen der verschriebenen TKI und die Dauer der Einnahme einen entscheidenden Einfluss auf die Ausbildung einer Resistenz ausüben, gab meine Literaturrecherche wenig Auskunft. Es ist die Rede von einem Zusammenhang zwischen einer Unempfindlichkeit auf TKI der ersten Generation und einem Auftreten einer T790M Mutation, jedoch könnte dies auch durch eine bis zu dem Zeitpunkt verminderte Studienlage zu Zweitgenerations - TKI bedingt sein (30).

Der genannte Zeitraum von 9 - 13 Monaten TKI Behandlung (80, 81), in dem sich oftmals Resistenzen ausbilden, ist mit dem hier beobachteten Wert von 17 Monaten überschritten. Andere Studien berichten auch von TKI Erstlinienbehandlungen von durchschnittlich 14 Monaten (Range 4 - 69 Monate) und Rebiopsien nach 30 Monaten (Range 5 - 99 Monate) (82) oder erweiterten Zeiträumen einer Entstehung einer Resistenz von 8 - 16 Monaten (79). Ein

zunächst asymptomatischer Progress und die fehlende Durchführung von Routinebiopsien könnten die Dauer bis zur Ausbildung einer Resistenz vermeintlich verlängern.

5.1 Methodenkritik der vorliegenden Arbeit

Durch die Nutzung von Sekundärdaten aus den in SAP hinterlegten Arztbriefen und histologischen Befunden war eine lückenlose Datenerhebung leider nicht zu realisieren. Eine solche Erhebung charakterisiert sich durch das Vorliegen der zu erfassenden Daten, aber auch durch die fehlende Möglichkeit weitere relevante oder interessante Daten im Nachhinein zu evaluieren. Im Falle dieser Arbeit betraf dies vor allem die Variablen der Rauchanamnese, des Ergebnisses einer Therapielinie, der Nebenwirkungen und des primären und erworbenen Mutationsstatus. Da nur ein einziges Ergebnis eines negativen Nachweises einer T790M - Mutation vorlag, entschied ich mich dieses Ergebnis mit der Gruppe des unbekanntem Mutationsstatus als Vergleichsgruppe zusammenzufassen. Die hohe Anzahl unbekannter Werte könnte das Ergebnis potentiell verändert haben.

Einige Drittvariablen wurden nicht berücksichtigt. Dies hätte zum Beispiel bei der Entstehung eines Lungenkarzinoms eine genetische Disposition (Erhebung der Familienanamnese) oder eine beruflich bedingte Exposition pulmonaler Kanzerogene oder auch eine sich potentiell auf die Behandlung auswirkende Lebensweise inklusive Ernährung sein können.

Die Bewertung des Zeitfaktors bei der Entstehung eines Resistenzmechanismus ist kritisch zu betrachten, da hier möglicherweise ein sich gegenseitig beeinflussender Zusammenhang besteht. Es stellt sich die Frage, ob jeder Patient letztendlich eine Resistenz gegenüber TKI entwickelt, sodass die Vergleichsgruppe des negativen beziehungsweise unbekanntem Mutationsstatus in letzter Konsequenz hinfällig sein wird.

Ein weiterer Kritikpunkt dieser Arbeit könnte die Erhebung der Daten aus nur einer einzigen Klinik darstellen, da durch regionale Unterschiede Verzerrungen der Ergebnisse möglich wären. Jedoch zählt die Universitätsmedizin Mainz mit

ihrem hohen Patientenaufkommen zu den größeren Kliniken Deutschlands. Die daraus resultierende große Stichprobe und die Analyse von Praxis- anstelle von Studiendaten spiegeln eine reale Praxissituation wider.

Zunächst waren die Ein- und Ausschlusskriterien nicht explizit definiert, wodurch auch Daten von Patienten mit einer Erstdiagnose vor 2012 erhoben wurden. Dies ergab eine höhere Anzahl an Patienten und einen größeren Überblick. In der Auswertung wurden die Ergebnisse jedoch getrennt, so dass nun auch gezielt eine Betrachtung der Behandlungskonzepte von 2012 - 2016 möglich ist. Zudem flossen auch die Daten der Patienten mit ein, deren Dokumentation nicht vollständig beziehungsweise teilweise sehr lückenhaft waren.

5.2 Ausblick

Die Entdeckung der EGFR - Mutationen und ALK - Translokationen und die Entwicklung und Etablierung der TKI führten zu einem Wandel in der medikamentösen Krebstherapie - von rein zytotoxischer Chemotherapie zu präziser Krebsmedizin mit molekularer zielgerichteter Therapie. Unter Berücksichtigung der Individualität der Patienten und Tumore kann eine individuelle Therapie zugeschnitten werden. Die Einführung von TKI als Erstlinientherapie bei EGFR - mutierten NSCLC war mit verlängertem PFS und vermindertem Nebenwirkungsprofil gegenüber Chemotherapie ein großer Fortschritt.

Neue Therapie, neue Probleme - geeignete und ausreichend sensitive Testplattformen, der Kompromiss zwischen einer minimaltoxischen und effektiven Dosis, mögliche Wirkstoffkombinationen zur Optimierung des Outcomes und der optimale Umgang mit Resistenzmechanismen müssen gefunden werden.

Der derzeitige Goldstandard, die Gewebebiopsie, weist durch Invasivität, durch eine mögliche Tumorerheterogenität, schlechte Compliance einiger Patienten und durch einen potentiell schlechten Zugang zu diversen Stellen des Tumors Schwächen auf. Nichtinvasive Verfahren wie Liquid Biopsy, digitale Polymerase

Chain Reaction oder Next Generation Sequencing könnten diese Schwachstellen potentiell überwinden (30, 80). Zurzeit werden sie nur genutzt, wenn eine Gewebebiopsie nicht durchführbar ist. Die Verfahren zeigen mit einer ähnlichen und in einigen Studien sogar deutlich höheren Spezifität und Sensitivität vergleichbar gute Ergebnisse, wobei auch hier beachtet werden muss, dass falsch - negative Ergebnisse auftreten. Der dynamische und teilweise temporäre Wandel der Mutationen oder auch des PD - L1 Status könnten mittels plasmabasierten EGFR - Tests überwacht und eingeschätzt werden, sodass ein Progress frühzeitiger absehbar wäre. Bei zwingender Notwendigkeit zur Anpassung des Therapiekonzeptes sollten in der Praxis daraufhin Rebiopsien durchgeführt werden. Dies könnte auch für die Prognose aufschlussreich sein, da der Quantität des Vorliegens einer T790M - Mutation eine prädiktive Rolle bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie und des Überlebens nachgesagt wird (30, 80).

Aufgrund nur teilweise erfüllter hoher Erwartungen an die Therapie mit TKI und dementsprechend enttäuschenden Ergebnissen im Langzeitüberleben stellt sich die Frage, ob ein Plateau der Effektivität in dem betroffenen Stadium der Erkrankung erreicht ist. Strategien zur Optimierung des Outcomes und somit des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens könnten Neuerungen in Radio- und Pharmakotherapie sein. Dies könnten neue Substanzen der zielgerichteten Therapie inklusive Immuntherapie sowie andere Kombinationen der bereits bestehenden Substanzen oder die Kombination der Hemmung verschiedenster Signaltransduktionswege sein (12, 27, 30, 93, 94). Auch das Einbeziehen der Modulation des Endocannabinoid - Systems oder die optimale Anpassung der Strahlengesamtdosis und die Etablierung von Schwerionen- oder Protonentherapie sind Gegenstand aktueller Forschung (12, 27, 30, 93-102).

Auch der Drittgenerations - TKI Osimertinib wird trotz sich entwickelnder Resistenzen als sehr vielversprechend gehandelt und kann laut einiger Studien diese Erwartungen auch erfüllen. Weitere Studien zu Wirkstoffkombinationen wie Osimertinib mit antiangiogenetischen, immunmodulatorischen oder chemotherapeutischen Substanzen werden durchgeführt (103-105). Dabei

auftretende Probleme wie die Identifizierung aller molekularer Faktoren und Resistenzmechanismen, sich überlappende Toxizitäten und das Abwägen der Dosierung hinsichtlich Nebenwirkungen und Effizienz bedürfen weiterer Evaluierung. Da die meisten innovativeren Studien nur kleine Stichproben verwenden, ist dieser Prozess erschwert.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten entsprechen bis auf den deutlich geringeren positiven Nachweis von EGFR - Mutationen, ALK - Translokationen oder Resistenzmechanismen den Beobachtungen der allgemeinen Studienlage und der Analysen von Praxisdaten. Da Endpunkte wie das Überleben oder eine Erhebung der Lebensqualität interessant und förderlich für die weitere Etablierung oder gegebenenfalls eine Umstrukturierung der TKI Therapieempfehlungen wären, können diese Daten als Basis für dementsprechende Arbeiten oder Studien herangezogen werden. Die Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Lungenkarzinoms könnte dadurch weiter individualisiert werden.

6 Zusammenfassung

Proteinkinasen spielen eine entscheidende Rolle bei der Signalübertragung, der Zellproliferation, der Differenzierung und anderen Regulationsmechanismen. Die Identifizierung insbesondere von Tyrosinkinasen als therapeutisches Ziel für die Krebsbehandlung und die ATP - Bindungsdomäne von Tyrosinkinasen als attraktiven Angriffspunkt haben zur klinischen Entwicklung einer Reihe von Tyrosinkinase - Inhibitoren bei verschiedenen malignen Neoplasien, einschließlich Lungenkrebs, geführt. In den letzten Jahren führte die klinische Anwendung dieser Wirkstoffe in Verbindung mit dem Verständnis von dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) als heterogene Krankheit mit mehreren genetischen Untergruppen zu einem Gesamtüberleben von 21 - 30 Monaten bei Patienten mit einem fortgeschrittenen und mutierten NSCLC (12). Lungenkrebs stellt weltweit die häufigste Krebstodesursache dar (2). Oftmals sind durch Chemotherapie keine zufriedenstellenden Ergebnisse, Überlebensraten und tolerablen Nebenwirkungen zu erreichen. Dies bedingte die Forschung an Substanzen der Klasse der zielgerichteten Therapie, welche diejenigen Medikamente umfasst, die bestimmte Arten von Krebszellen identifizieren und angreifen, wobei gesunde Zellen weniger Schaden erleiden (8). Zielgerichtete Therapien blockieren die Wirkung bestimmter Enzyme, Proteine, Rezeptoren oder anderer Moleküle, die am Wachstum und der Ausbreitung von Krebszellen beteiligt sind oder sie helfen dem Immunsystem bei deren Bekämpfung (7, 8).

Mittlerweile wurde eine Vielzahl von TKI entwickelt - die Therapie fand somit Etablierung im klinischen Alltag. TKI der ersten Generation fanden in Deutschland ab dem Jahr 2005 Anwendung (9). Ab dem Jahr 2013 kamen TKI der zweiten Generation auf den deutschen Markt, welche nun eine irreversible Bindung des Inhibitors am Rezeptor aufweisen (9, 30). Als Reaktion auf die Behandlung mit TKI dieser beiden Generationen bildeten sich bei den meisten Patienten nach 9 - 13 Monaten Resistenzmechanismen aus, was die Entwicklung von Drittgenerations - TKI mit nun verändertem Grundgerüst zur Folge hatte (30, 80).

In dieser Arbeit wurde die Behandlung mit Inhibitoren von zwei der am intensivsten untersuchten Tyrosinkinase, dem Epidermal - growth - factor - Rezeptor und der anaplastischen Lymphomkinase, bei NSCLC untersucht. Es wurden alle Akten der Patienten gesichtet, welche im Tumorregister der Universitätsmedizin in den Jahren 2012 - 2016 gemäß des Diagnoseschlüssels „C34. - Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ des ICD - 10 erfasst wurden. Nach Sichtung der in SAP hinterlegten Arztbriefe, wurden alle Patienten, deren Diagnose nicht NSCLC lautete und die nicht in der Abteilung Pneumologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, ausgeschlossen. Es folgte mittels eines erstellten CRF (englisch: case report form) die Untersuchung von 668 Patientendaten und davon eine nähere Betrachtung von 96 Patienten, die eine Therapie mit TKI erhielten. Anhand von Leitfragen und Hypothesen wurden neben Patienten- und Tumorcharakteristika evaluiert, wie oft EGFR - Mutationen und ALK - Translokationen auftraten, wie viele Patienten in welchem Alter, wie lang und mit welcher Substanz eine TKI Therapie erhielten und inwieweit sich daraufhin Resistenzmechanismen entwickelten.

Bei 6% des Mainzer Patientenkollektivs war eine EGFR - Mutation nachzuweisen, bei 2% eine ALK - Translokation. Eine TKI Therapie wurde bei 85% bzw. 64% der EGFR- bzw. ALK - positiven Patienten durchgeführt, sowie bei 14% der Patienten mit einem Wildtyp - EGFR Nachweis. Bei der Wahl eines TKI war das Patientenalter kein relevanter Faktor. Die Verschreibung von TKI ist im Laufe der Jahre 2012 - 2016 nicht gestiegen. Insgesamt wurden die meisten Therapien mit Erlotinib durchgeführt, wobei sich dies über die Jahre stark wandelte und in den letzten Jahren Nintedanib nahezu die einzige Substanz der Wahl darstellte. Die Dauer der Einnahme variierte von einem Tag bis zu 4,6 Jahren mit einem Mittelwert von 317 Tagen und einem Median von 152 Tagen. Ein Progress war in erster Therapielinie bei 43% der Patienten und in zweiter Linie bei 64% das Therapieergebnis. Der Grund des Abbruchs der TKI Therapie war bei 48% Progress und bei 7% Unverträglichkeit. Treatment Beyond Progression wurde bei 6% der Patienten durchgeführt und war

unabhängig von der eingenommenen Substanz. Bei 11% entwickelten sich Resistenzmechanismen in Form von T790M - Mutationen. Auch diese waren unabhängig von der zuvor eingenommenen Substanz. Bei 88% der Patienten wurde jedoch kein erneuter Mutationsstatus durch Rebiopsie erhoben. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Einnahme und der Ausbildung eines Resistenzmechanismus.

Die evaluierten Werte entsprechen weitgehend der allgemeinen Studienlage und den Analysen von Praxisdaten. Auffällig war ein deutlich verminderter Nachweis des primären und erworbenen Mutationsstatus (11, 30-34, 87, 88). Dies könnte einerseits durch den Unterschied zwischen einem Studien- und einem Praxispatientenkollektiv und andererseits durch die fehlende Durchführung von molekularen Tests oder durch unzureichende Qualität beziehungsweise Quantität der Gewebeproben bedingt sein. Ebenfalls auffällig war eine TKI Therapie bei 14% der Patienten mit einem Wildtyp - EGFR Nachweis. TKI Therapie galt bei dieser Patientengruppe als eine Alternative zu Chemotherapie, wobei in diesem Falle mittlerweile eher auf Substanzen der Immuntherapie zurückgegriffen wird (90, 91). Die Dauer der Einnahme zeigte sich als ein signifikanter Faktor in der Entstehung eines Resistenzmechanismus. Dies kann jedoch auch kritisch betrachtet werden, da sich die Frage stellt, ob früher oder später nicht jeder Patient eine Resistenz entwickelt und somit andere Faktoren den Entstehungszeitpunkt einer Resistenz bestimmen.

Die Daten dieser Arbeit entstammen nur einer Klinik, es konnte jedoch mit einer großen Stichprobe und Praxis- statt Studiendaten gearbeitet werden. Da für die Erhebung Sekundärdaten genutzt wurden, konnten fehlende Daten nicht ergänzt werden. Endpunkte wie Überleben oder eine Erhebung der Lebensqualität wären interessant und förderlich für die weitere Etablierung oder gegebenenfalls eine Umstrukturierung der TKI Therapieempfehlungen. Diese Daten können als Basis für dementsprechende Arbeiten oder Studien dienen.

Der Wandel von rein zytotoxischer Chemotherapie zu gezielter molekularer Therapie hat einen großen Sprung in der Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Lungenkarzinoms gemacht. Neben Erfolgen im progressionsfreien Überleben und einer Reduktion der Nebenwirkungen bringt dieser jedoch auch Problemstellungen wie die Nachfrage nach ausreichend sensitiven Testplattformen, den Kompromiss zwischen einer minimaltoxischen und effektiven Dosis, möglichen Wirkstoffkombinationen zur Optimierung des Outcomes und den optimalen Umgang mit Resistenzmechanismen mit sich.

7 Literaturverzeichnis

1. Are C, Rajaram S, Are M, Raj H, Anderson BO, Chaluvarya Swamy R, et al. A review of global cancer burden: trends, challenges, strategies, and a role for surgeons. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(2):221-6.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. RobertKochInstitut. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [Internet]. 2017 [zitiert am 03.03.2019].
4. Nowossadeck E, Haberland J, Kraywinkel K. Die künftige Entwicklung der Erkrankungszahlen von Darmkrebs und Lungenkrebs. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2014;57(1):103-10.
5. LeitlinienprogrammOnkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. [Internet]. AWMF online 2018 [zitiert am 14.01.2019].
6. RoteListe@Service. P. Glivec. [Internet]. 2018 [zitiert am 16.03.2019]. URL: <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/g/glivecR-400-mg-filmtabletten/>.
7. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European journal of pharmacology*. 2018;834:188-96.
8. Tsimberidou A-M. Targeted therapy in cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2015;76(6):1113-32.
9. RoteListe@Service. AMInfo DVD - ROTE LISTE@/FachInfo [Internet]. 2018 [zitiert am 16.04.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
10. Renneberg BH, P.; Lippke, S. *Gesundheitspsychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum;; 2006.
11. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binnering A, Spring L, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;112:216-24.

12. Passiglia F, Listi A, Castiglia M, Perez A, Rizzo S, Bazan V, et al. EGFR inhibition in NSCLC: New findings.... and opened questions? Critical reviews in oncology/hematology. 2017;112:126-35.
13. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, Links M, Bray V, Gralla RJ, et al. Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2017;12(4):633-43.
14. Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E, Paul MA, van Wijk AW, Postmus PE, et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2014;85(1):19-24.
15. Universitätsmedizin. JG-UM. Daten und Fakten [Internet]. 2019 [zitiert am 12.06.2019]. URL: <http://www.unimedizin-mainz.de/ueber-uns/daten-fakten.html>.
16. Destatis SB. Häufigste Todesursachen 2016 [Internet]. 2019 [zitiert am 15.03.2019].
17. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. American family physician. 2015;91(4):250-6.
18. WHO IAFROC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans VOLUME 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking [Internet]. 2004 [zitiert am 15.03.2019];83.
19. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M, et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. American journal of public health. 2007;97(3):545-51.
20. Mons U, Kahnert, S. . Neuberechnung der tabakattributablen Mortalität – Nationale und regionale Daten für Deutschland
Recalculation of Tobacco-Attributable Mortality: National and Regional Data for Germany [Internet]. Thieme 2019 [zitiert am 25.04.2019].
21. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149s-60s.
22. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(6):Cd001991.

23. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):395-409.
24. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-e65S.
25. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(9):1243-60.
26. Gazdar AF, Minna JD. Deregulated EGFR signaling during lung cancer progression: mutations, amplicons, and autocrine loops. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2008;1(3):156-60.
27. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nature reviews Cancer*. 2005;5(5):341-54.
28. Berg JM, Held A, Stryer L, Lange C, Mahlke K, Maxam G, et al. *Stryer Biochemie: Signaltransduktionswege*. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum; 2018.
29. Sibilio M, Kroismayr R, Lichtenberger BM, Natarajan A, Hecking M, Holcmann M. The epidermal growth factor receptor: from development to tumorigenesis. *Differentiation; research in biological diversity*. 2007;75(9):770-87.
30. Lee DH. Treatments for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): The road to a success, paved with failures. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;174:1-21.
31. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(48):78985-93.
32. Li Y, Appius A, Pattipaka T, Feyereislova A, Cassidy A, Ganti AK. Real-world management of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer in the USA. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209709-e.
33. Okamoto I, Morita S, Tashiro N, Imamura F, Inoue A, Seto T, et al. Real world treatment and outcomes in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Long-term follow-up of a large patient cohort. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2018;117:14-9.

34. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS medicine*. 2005;2(3):e73.
35. Greulich H, Chen T-H, Feng W, Jänne PA, Alvarez JV, Zappaterra M, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS medicine*. 2005;2(11):e313-e.
36. Yun C-H, Boggon TJ, Li Y, Woo MS, Greulich H, Meyerson M, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer cell*. 2007;11(3):217-27.
37. Metro G, Tazza M, Matocci R, Chiari R, Crino L. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on crizotinib. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;106:58-66.
38. Ke X, Shen L. Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine*. 2017;1(2):69-75.
39. Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, Cremasco V, Crystal A, Hewes B, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2017;17(5):286-301.
40. Blattman JN, Greenberg PD. Cancer immunotherapy: a treatment for the masses. *Science (New York, NY)*. 2004;305(5681):200-5.
41. Brown T PG, Bagust A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. . *NIHR Journals Library*. 2013.
42. Gutman SI PM, Grant MD, et al. . Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life? *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2013.
43. Imai H, Kaira K, Minato K. Clinical significance of post-progression survival in lung cancer. *Thorac Cancer*. 2017;8(5):379-86.
44. Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, Fu X, Zhang Y, Mao C, et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *International journal of cancer*. 2017;140(12):2805-19.
45. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(2):270-7.

46. medizinfuchs. Preisvergleich für Medikamente [Internet]. 2019 [zitiert am 24.09.2019] URL: <https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/iressa-250mg-30-st-astrazeneca-gmbh-pzn-1249285.html> ,
<https://www.medizinfuchs.de/Tarceva%2B150mg.html?sac=1>.
47. (DAPI) DAeV. Absatz und Umsatz von oralen Tumorthapeutika
zulasten der GKV in Deutschland im Zeitraum 2013 bis 2017 [Internet]. 2018
[zitiert am 19.09.2019] URL:
http://www.dapi.de/fileadmin/media/files/pdfs/zahldesmonats/Tabelle_2_ZdM_201805_Orale_Onkologika.pdf.
48. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(7):629-40.
49. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):113-25.
50. Sullivan I, Planchard D. Osimertinib in the treatment of patients with epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2016;10(6):549-65.
51. Manegold C, Dingemans AC, Gray JE, Nakagawa K, Nicolson M, Peters S, et al. The Potential of Combined Immunotherapy and Antiangiogenesis for the Synergistic Treatment of Advanced NSCLC. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017;12(2):194-207.
52. Popat S, Mellempgaard A, Reck M, Hastedt C, Griebisch I. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a network meta-analysis vs new therapeutic options. *Future oncology (London, England)*. 2017;13(13):1159-71.
53. Frasier AA. International Association for the Study of Lung Cancer: IASCL: 8th Edition Lung Cancer TNM Staging Summary. 2016.
54. U.S.DepartmentofHealthandHumanServices, Health Nlo, Institute NC, USA.gov. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. 2019 [zitiert am 14.03.2019]. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/first-line-therapy>.
55. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1,465 consecutive patients undergoing complete resection. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(6):1926-30.

56. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(4):351-60.
57. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;352(25):2589-97.
58. Choi Y, Lee IJ, Lee CY, Cho JH, Choi WH, Yoon HI, et al. Multi-institutional analysis of T3 subtypes and adjuvant radiotherapy effects in resected T3N0 non-small cell lung cancer patients. *Radiation oncology journal*. 2015;33(2):75-82.
59. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(3):473-83.
60. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1996;125(9):723-9.
61. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;90(3):528-33.
62. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, et al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):755-60.
63. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(8):880-7.
64. Brody R, Zhang Y, Ballas M, Siddiqui MK, Gupta P, Barker C, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;112:200-15.
65. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung

cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3480-7.

66. Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2002;62(1):11-9.

67. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(6):442-50.

68. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1610-23.

69. Wikipedia. Best Supportive Care. [Internet]. 2019 [zitiert am 15.01.2019] URL: https://de.wikipedia.org/wiki/Best_Supportive_Care.

70. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;355(24):2542-50.

71. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2197-204.

72. Nishio M, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Solomon BJ, Shaw AT, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2018;50(3):691-700.

73. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10072):917-29.

74. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228-47.

75. Gandara DR, Li T, Lara PN, Kelly K, Riess JW, Redman MW, et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications. *Clinical lung cancer*. 2014;15(1):1-6.
76. Califano R, Romanidou O, Mountzios G, Landi L, Cappuzzo F, Blackhall F. Management of NSCLC Disease Progression After First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: What Are the Issues and Potential Therapies? *Drugs*. 2016;76(8):831-40.
77. Park K, Tsai C-M, Ahn M-j, Yu C-J, Kim S-W, Sriuranpong V, et al. ASPIRATION: Phase II study of continued erlotinib beyond RECIST progression in Asian patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15_suppl):TPS7614-TPS.
78. Yap TA, Macklin-Doherty A, Popat S. Continuing EGFR inhibition beyond progression in advanced non-small cell lung cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;70:12-21.
79. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(8):2240-7.
80. Liu Y, Sun L, Xiong ZC, Sun X, Zhang SL, Ma JT, et al. Meta-analysis of the impact of de novo and acquired EGFR T790M mutations on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer receiving EGFR-TKIs. *OncoTargets and therapy*. 2017;10:2267-79.
81. Sun L, Ma JT, Zhang SL, Zou HW, Han CB. Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2015;32(2):473.
82. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Science translational medicine*. 2011;3(75):75ra26.
83. Wang ZF, Ren SX, Li W, Gao GH. Frequency of the acquired resistant mutation T790 M in non-small cell lung cancer patients with active exon 19Del and exon 21 L858R: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2018;18(1):148.
84. Wang S, Yan B, Zhang Y, Xu J, Qiao R, Dong Y, et al. Different characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients with primary

and acquired EGFR T790M mutation. *International journal of cancer*. 2019;144(11):2880-6.

85. Fry DW, Bridges AJ, Denny WA, Doherty A, Greis KD, Hicks JL, et al. Specific, irreversible inactivation of the epidermal growth factor receptor and erbB2, by a new class of tyrosine kinase inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(20):12022-7.

86. WHO. ICD-10 Version: 2016. [Internet]. 2016 [zitiert am 16.03.2019]. URL: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>.

87. Mayo-de-Las-Casas C, Jordana-Ariza N, Garzon-Ibanez M, Balada-Bel A, Bertran-Alamillo J, Viteri-Ramirez S, et al. Large scale, prospective screening of EGFR mutations in the blood of advanced NSCLC patients to guide treatment decisions. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(9):2248-55.

88. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):958-67.

89. Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *Jama*. 2014;311(14):1430-7.

90. Stinchcombe TE. The Use of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR Wild-Type Non-Small-Cell Lung Cancer. *Current treatment options in oncology*. 2016;17(4):18.

91. Sasada T, Azuma K, Ohtake J, Fujimoto Y. Immune Responses to Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Their Application for Cancer Treatment. *Frontiers in pharmacology*. 2016;7:405-.

92. Hess LM, Louder A, Winfree K, Zhu YE, Oton AB, Nair R. Factors Associated with Adherence to and Treatment Duration of Erlotinib Among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2017;23(6):643-52.

93. Rajappa S, Sharma S, Prasad K. Unmet Clinical Need in the Management of Locally Advanced Unresectable Lung Cancer: Treatment Strategies to Improve Patient Outcomes. *Advances in therapy*. 2019;36(3):563-78.

94. Tiefenbacher A, Pirker R. EGFR tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: strategies to improve clinical outcome. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(11):4208-11.

95. Ramer R, Rohde A, Merkord J, Rohde H, Hinz B. Decrease of plasminogen activator inhibitor-1 may contribute to the anti-invasive action of cannabidiol on human lung cancer cells. *Pharmaceutical research*. 2010;27(10):2162-74.
96. Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol*. 2016;23(2):S8-S14.
97. Abrams DI. Should Oncologists Recommend Cannabis? Current treatment options in oncology. 2019;20(7):59.
98. Ladin DA, Soliman E, Griffin L, Van Dross R. Preclinical and Clinical Assessment of Cannabinoids as Anti-Cancer Agents. *Frontiers in pharmacology*. 2016;7:361.
99. National Academies of Sciences E, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. An Evidence Review and Research Agenda*. [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US). 2017 [zitiert am 25.04.2019]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425767/>.
100. Ramer R, Schwarz R, Hinz B. Modulation of the Endocannabinoid System as a Potential Anticancer Strategy. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:430-.
101. Pompos A, Durante M, Choy H. Heavy Ions in Cancer Therapy. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1539-40.
102. Chun SG, Solberg TD, Grosshans DR, Nguyen Q-N, Simone CB, 2nd, Mohan R, et al. The Potential of Heavy-Ion Therapy to Improve Outcomes for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:201-.
103. Oxnard GR, Ramalingam SS, Ahn M-J, Kim S-W, Yu HA, Saka H, et al. Preliminary results of TATTON, a multi-arm phase Ib trial of AZD9291 combined with MEDI4736, AZD6094 or selumetinib in EGFR-mutant lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15_suppl):2509-.
104. Clinicaltrials.gov USNLoM. MP0250 DARPin® Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. 2019.
105. Clinicaltrials.gov USNLoM. A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Relapsed Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET) Amplified Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2019.

8 Anhang

CRF: OAT bei NSCLC

a01	Datum der Erhebung		
a02	Patienten ID der Studie		
a03	Patienten ID der Klinik		
a04	Geburtsdatum		
a05	Geschlecht	1 = m 2 = w	
a06	Datum des letzten Arztbriefs		
a07	Datum der Erstdiagnose		
a08	Vitalstatus	1 = lebend 2 = verstorben	9 = unbekannt
a09	Stand der Therapie	1 = laufend 2 = abgeschlossen 4 = außer Haus 9 = unbekannt	3 = in Planung 5 = keine Behandlung
a10	Primärtumor: Histologischer Typ	1 = NSCLC 2 = SCLC 9 = unbekannt	3 = andere wenn andere: _____
a11	Primärtumor: Histologischer Subtyp des NSCLC	1 = Plattenepithelkarzinom 3 = großzelliges Karzinom 5 = andere	2 = Adenokarzinom 4 = Neuroendokrines Karzinom 9 = unbekannt wenn andere: _____
a12	Primärtumor: Differenzierungsgrad	1 = gut differenziert 3 = schlecht differenziert 9 = unbekannt	2 = mäßig differenziert 4 = undifferenziert G_
a13	TNM Version		
a14	T		
a15	N		
a16	M		
a17	UICC-Stadium	1 = I 2 = I A 3 = I B 4 = II 5 = II A 6 = II B 7 = III 8 = III A 9 = III B 10 = III C 11 = IV 12 = IV A 13 = IV B	
b01	EGFR - Mutation	1 = ja 2 = Wildtyp	9 = unbekannt

Anhang

b02 1 = Exon 19 Deletion 2 = Exon 21 L858R Punktmutation
 3 = primäre Exon 20 T790M Punktmutation
 4 = andere 9 = unbekannt wenn andere:

c01 ALK Translokation 1 = ja
 2 = Wildtyp 9 = unbekannt

c02 Rezidiv nach Erstdiagnose 1 = ja
 0 = nein 9 = unbekannt

c03 Datum der Diagnose des Rezidivs __/__/----

c04 Zweitkarzinom nach Erstdiagnose 1 = ja
 0 = nein 9 = unbekannt

c05 Datum der Diagnose des Zweitkarzinoms __/__/----

c06 Raucher zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
 1 = ja 0 = nein
 3 = ex 9 = unbekannt

c07 Packyears zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ---

Therapie des Primärtumors, 1. Therapielinie

d01 OP allein 1 = ja 0 = nein

d02 OP + adjuvante Chemo/ zielgerichtete Therapie/ Immuntherapie
 1 = ja 0 = nein

d03 OP + Radiatio 1 = ja 0 = nein

d04 Radiatio allein 1 = ja 0 = nein

d05 Kombinierte Radiochemotherapie – simultan
 1 = ja 0 = nein

d06 Kombinierte Radiochemotherapie – sequenziell
 1 = ja 0 = nein

d07 Chemo allein 1 = ja 0 = nein

d08 Zielgerichtete Therapie allein 1 = ja 0 = nein

d09 Immuntherapie allein 1 = ja 0 = nein

d10 best supportive care 1 = ja 0 = nein

d11 Art der OP 1 = Lobektomie
 2 = Bilobektomie 3 = Pneumektomie
 4 = Segmentresektion 5 = Keilresektion
 6 = Manschettenresektion 7 = andere wenn andere:

 8 = keine OP 9 = unbekannt

d12 Gesamtdosis der letzten Radiatio in Gy
 888 = keine Radiatio 999 = unbekannt ---

d13 Intention der Initialtherapie 1 = kurativ
 2 = palliativ 9 = unbekannt

1. Therapielinie

TKI

- | | | | |
|-----|------------------------------|-------------------------|------------|
| e01 | Afatinib
0 = nein | 1 = ja
9 = unbekannt | |
| e02 | Dosis in mg/Tag | | |
| e03 | Datum: Beginn der Behandlung | | __/__/---- |
| e04 | Datum: Ende der Behandlung | | __/__/---- |
| e05 | Dauer in Tagen | | |
| e11 | Ceritinib
0 = nein | 1 = ja
9 = unbekannt | |
| e12 | Dosis in mg/Tag | | |
| e13 | Datum: Beginn der Behandlung | | __/__/---- |
| e14 | Datum: Ende der Behandlung | | __/__/---- |
| e15 | Dauer in Tagen | | |
| e16 | Crizotinib
0 = nein | 1 = ja
9 = unbekannt | |
| e17 | Dosis in mg/Tag | | |
| e18 | Datum: Beginn der Behandlung | | __/__/---- |
| e19 | Datum: Ende der Behandlung | | __/__/---- |
| e20 | Dauer in Tagen | | |
| e21 | Erlotinib
0 = nein | 1 = ja
9 = unbekannt | |
| e22 | Dosis in mg/Tag | | |
| e23 | Datum: Beginn der Behandlung | | __/__/---- |
| e24 | Datum: Ende der Behandlung | | __/__/---- |
| e25 | Dauer in Tagen | | |
| e26 | Gefitinib
0 = nein | 1 = ja
9 = unbekannt | |
| e27 | Dosis in mg/Tag | | |
| e28 | Datum: Beginn der Behandlung | | __/__/---- |
| e29 | Datum: Ende der Behandlung | | __/__/---- |
| e30 | Dauer in Tagen | | |
| e31 | Nintedanib
0 = nein | 1 = ja
9 = unbekannt | |
| e32 | Dosis in mg/Tag | | |
| e33 | Datum: Beginn der Behandlung | | __/__/---- |
| e34 | Datum: Ende der Behandlung | | __/__/---- |
| e35 | Dauer in Tagen | | |
| e36 | Osimertinib | 1 = ja | |

Anhang

	0 = nein	9 = unbekannt	
e37	Dosis in mg/Tag		
e38	Datum: Beginn der Behandlung		__/__/____
e39	Datum: Ende der Behandlung		__/__/____
e40	Dauer in Tagen		
Immuntherapie			
f01	Bevacizumab 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
f02	Dosis in mg/Tag		
f03	Datum: Beginn der Behandlung		__/__/____
f04	Datum: Ende der Behandlung		__/__/____
f05	Dauer in Tagen		
f06	Necitumumab 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
f07	Dosis in mg/Tag		
f08	Datum: Beginn der Behandlung		__/__/____
f09	Datum: Ende der Behandlung		__/__/____
f10	Dauer in Tagen		
f11	Nivolumab 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
f12	Dosis in mg/Tag		
f13	Datum: Beginn der Behandlung		__/__/____
f14	Datum: Ende der Behandlung		__/__/____
f15	Dauer in Tagen		
f16	Pembrolizumab 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
f17	Dosis in mg/Tag		
f18	Datum: Beginn der Behandlung		__/__/____
f19	Datum: Ende der Behandlung		__/__/____
f20	Dauer in Tagen		
f21	Ramucirumab 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
f22	Dosis in mg/Tag		
f23	Datum: Beginn der Behandlung		__/__/____
f24	Datum: Ende der Behandlung		__/__/____
f25	Dauer in Tagen		
g01	Platinderivat 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	

Anhang

g02	Alkylanz 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
g03	Antimetabolit 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
g04	Folsäure- Analogon 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
g05	Pyrimidin- Analogon 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
g06	Taxan 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
g07	Topoisomerase- Inhibitor 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
g08	Vinca-Alkaloid 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
g09	Andere 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
g10	Ergebnis der 1. Therapielinie 2 = Partielle Remission 4 = Progression	1 = Komplette Remission 3 = Stable Disease 9 = unbekannt

2. Therapielinie

Therapie

h01	OP allein 1 = ja	0 = nein
h02	OP + adjuvante Chemo/ zielgerichtete Therapie/ Immuntherapie 1 = ja	0 = nein
h03	OP + Radiatio 1 = ja	0 = nein
h04	Radiatio allein 1 = ja	0 = nein
h05	Kombinierte Radiochemotherapie – simultan 1 = ja	0 = nein
h06	Kombinierte Radiochemotherapie – sequenziell 1 = ja	0 = nein
h07	Chemo allein 1 = ja	0 = nein
h08	Zielgerichtete Therapie allein 1 = ja	0 = nein
h09	Immuntherapie allein 1 = ja	0 = nein
h10	best supportive care 1 = ja	0 = nein

TKI

i01	Afatinib 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
i02	Dosis in mg/Tag	
i03	Datum: Beginn der Behandlung	__/__/____
i04	Datum: Ende der Behandlung	__/__/____

Anhang

i01	Afatinib 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
i05	Dauer in Tagen		
i11	Ceritinib 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
i12	Dosis in mg/Tag		
i13	Datum: Beginn der Behandlung		___/___/_____
i14	Datum: Ende der Behandlung		___/___/_____
i15	Dauer in Tagen		
i16	Crizotinib 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
i17	Dosis in mg/Tag		
i18	Datum: Beginn der Behandlung		___/___/_____
i19	Datum: Ende der Behandlung		___/___/_____
i20	Dauer in Tagen		
i21	Erlotinib 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
i22	Dosis in mg/Tag		
i23	Datum: Beginn der Behandlung		___/___/_____
i24	Datum: Ende der Behandlung		___/___/_____
i25	Dauer in Tagen		
i26	Gefitinib 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
i27	Dosis in mg/Tag		
i28	Datum: Beginn der Behandlung		___/___/_____
i29	Datum: Ende der Behandlung		___/___/_____
i30	Dauer in Tagen		
i31	Nintedanib 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
i32	Dosis in mg/Tag		
i33	Datum: Beginn der Behandlung		___/___/_____
i34	Datum: Ende der Behandlung		___/___/_____
i35	Dauer in Tagen		
i36	Osimertinib 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
i37	Dosis in mg/Tag		
i38	Datum: Beginn der Behandlung		___/___/_____
i39	Datum: Ende der Behandlung		___/___/_____

i40 Dauer in Tagen

Immuntherapie

j01 Bevacizumab 1 = ja
0 = nein 9 = unbekannt

j02 Dosis in mg/Tag

j03 Datum: Beginn der Behandlung

__/__/____

j04 Datum: Ende der Behandlung

__/__/____

j05 Dauer in Tagen

j06 Necitumumab 1 = ja
0 = nein 9 = unbekannt

j07 Dosis in mg/Tag

j08 Datum: Beginn der Behandlung

__/__/____

j09 Datum: Ende der Behandlung

__/__/____

j10 Dauer in Tagen

j11 Nivolumab 1 = ja
0 = nein 9 = unbekannt

j12 Dosis in mg/Tag

j13 Datum: Beginn der Behandlung

__/__/____

j14 Datum: Ende der Behandlung

__/__/____

j15 Dauer in Tagen

j16 Pembrolizumab 1 = ja
0 = nein 9 = unbekannt

j17 Dosis in mg/Tag

j18 Datum: Beginn der Behandlung

__/__/____

j19 Datum: Ende der Behandlung

__/__/____

j20 Dauer in Tagen

j21 Ramucirumab 1 = ja
0 = nein 9 = unbekannt

j22 Dosis in mg/Tag

j23 Datum: Beginn der Behandlung

__/__/____

j24 Datum: Ende der Behandlung

__/__/____

j25 Dauer in Tagen

k01 Platinderivat 1 = ja
0 = nein 9 = unbekannt

k02 Alkylanz 1 = ja
0 = nein 9 = unbekannt

k03 Antimetabolit 1 = ja
0 = nein 9 = unbekannt

k04 Folsäure- Analogon 1 = ja

Anhang

	0 = nein	9 = unbekannt
k05	Pyrimidin- Analogon 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
k06	Taxan 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
k07	Topoisomerase- Inhibitor 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
k08	Vinca-Alkaloid 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
k09	Andere 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt
k10	Ergebnis der 2. Therapielinie 2 = Partielle Remission 4 = Progression	1 = Komplette Remission 3 = Stable Disease 9 = unbekannt

Weitere Therapielinie?

m01	weitere Linie 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
m02	TKI 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
m03	Chemotherapie 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
m04	Best supportive care 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
m05	andere 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
m06	Treatment Beyond Progression 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	

Resistenz nach TKI-Einnahme

q01	Resistenz 0 = nein	1 = ja 9 = unbekannt	
q02	Art des Resistenzmechanismus 1 = Exon 20 T790M Punktmutation 3 = Her2 Amplification 5 = HGF Overexpression 7 = andere	2 = cMet Amplification 4 = AXL Overexpression 6 = PTEN loss 9 = unbekannt	wenn andere: _____
q03	Anzahl des Auftretens von Resistenzen		