

Aus der Abteilung für Pneumologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der  
medizinischen Fakultät der Universität Rostock  
Direktor der Abteilung: Prof. Dr. med. habil. J.C. Virchow

**Demographie, Histologie und Erstlinientherapie des Bronchialkarzinoms:  
Veränderungen im Zeitraum zwischen 2005 und 2019 an der  
Universitätsmedizin Rostock**  
Eine retrospektive Studie

---

## **Dissertation**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doctor medicinae**

vorgelegt der medizinischen Fakultät der Universität Rostock



von

Katrin Wiersbitzki aus Rostock

Rostock, im Juli 2021

Verteidigt am 15.11.2023

**Gutachter:**

Prof. Dr. med. habil. Marek Lommatzsch  
Universitätsmedizin Rostock  
Abteilung Pneumologie des Zentrums für Innere Medizin  
Ernst-Heydemann-Str. 6  
18057 Rostock  
marek.lommatzsch@med.uni-rostock.de

Prof. Dr. med. Friedrich Prall  
Universitätsmedizin Rostock  
Institut für Pathologie  
Stempelstraße 14  
18055 Rostock  
friedrich.prall@med.uni-rostock.de

Prof. Dr. med. Ralf Ewert  
Universitätsmedizin Greifswald  
Abteilung für Pulmologie und Infektiologie  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße 17  
17489 Greifswald  
ewert@uni-greifswald.de

---

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
1. Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms .....	1
1.2 Symptome .....	3
1.3 Risikofaktoren .....	3
1.4 Einteilung nach der Histologie .....	4
1.4.1 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (Non-small cell lung carcinoma, NSCLC) .....	6
1.4.1.1 Molekulare Marker .....	6
EGFR Exon 18 – 21 Mutationen .....	7
ALK – Translokationen .....	7
ROS1 – Translokationen .....	8
BRAF – V600 – Mutationen .....	8
PD-L1 (Programmed cell death ligand 1) .....	8
1.4.1.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des NSCLC .....	8
T-Kategorie – Größe und Ausdehnung des Primärtumors .....	9
N-Kategorie – das Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen .....	10
M-Kategorie – das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen .....	10
Stadieneinteilung .....	10
1.4.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom (small cell lung cancer SCLC) .....	11
1.4.2.1 Molekulare Marker .....	11
1.4.2.2 Klassifikation und Stadieneinteilung des SCLC .....	12
Einteilung nach der Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALCSG) .....	12
TNM-Klassifikation des SCLC .....	13
Stadieneinteilung des SCLC .....	13

1.5 Therapie .....	14
1.5.1 NSCLC .....	14
1.5.1.2 Therapiestruktur für das NSCLC.....	15
Operation.....	15
Strahlentherapie .....	15
Chemotherapie .....	16
Immuntherapie.....	16
Gezielte Therapie von Mutationen/Translokationen .....	17
1.5.2 SCLC.....	17
1.5.2.1 Therapie-Optionen beim SCLC .....	17
Limited Disease .....	17
Extensive disease.....	18
1.6 Fragestellung und Zielsetzung.....	18
2. Material und Methoden .....	19
2.1 Patientengut und Selektion.....	19
2.2. Parameter .....	19
2.3 Statistische Methoden .....	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Anzahl der erfassten Patienten und ihre geschlechtsspezifische Verteilung	23
3.2. Raucheranamnese .....	24
3.3. Verteilung des Alters und der Komorbiditäten.....	27
3.4. Extrathorakale Metastasierung .....	29
3.5. Verteilung der Erstlinientherapie .....	31
3.6. Bronchialkarzinom-Subtypen im Zeitverlauf.....	33
3.7. Zusatzanalyse: Einfluss des Geschlechtes auf die Tumorcharakteristika ....	36
3.8. Zusatzanalyse: Einfluss des Rauchens auf die Tumorcharakteristika .....	37
4. Diskussion .....	38
4.1. Zunahme des Bronchialkarzinoms bei Frauen.....	38
4.2. Gesamtrauchexposition der Patienten .....	40
4.3. Alter bei Erstdiagnose und Metastasierung .....	41
4.4. Änderungen der Karzinomarten im Zeitverlauf.....	42
4.5. Umbruch der Erstlinientherapien im Zeitverlauf .....	43
4.6. Limitationen der Studie .....	45
5. Zusammenfassung .....	46
6. Literaturverzeichnis.....	47

---

7. Abbildungsverzeichnis .....	58
8. Tabellenverzeichnis .....	59
9. Thesen.....	61
10. Eidesstattliche Erklärung.....	63
11. Ergänzungen bezogen auf das Gutachten von Prof. Dr. med. F. Prall: .....	64

---

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BSC	Best supportive care
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca	Karzinom
Chemo	Chemotherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
d. h.	das heißt
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FISH	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
ggf.	gegebenenfalls
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICT	Immun-Chemotherapie
IT	Immuntherapie
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	non-small cell lung carcinoma
NSCLC NOS	not otherwise specified
OP	Operation
PCR	polymerase chain reaction
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PM	Particulate Matter
PY	pack years
RCT	Radiochemotherapie
RNA	Ribonucleinsäure
ROS 1	ROS-Proto-Onkogen 1
RT	Radiotherapie
SCLC	Small cell lung carcinoma
Tab.	Tabelle
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TTF 1	Thyroid Transcription Factor 1
UICC	Union internationale contre le cancer

VALCSG	Veterans Administration Lung Cancer Study Group
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Während der letzten 100 Jahre änderte sich der Stellenwert des Bronchialkarzinoms in der Statistik der Todesursachen. Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen weiterhin an erster Stelle der Todesursachen. Im Jahr 2018 verstarben daran 36,2% (1). An zweiter Stelle steht bei den Männern eine bösartige Neubildung der Bronchien und Lunge (**Abb. 1**), es ist heute die häufigste Todesursache in Bezug auf Krebserkrankungen bei Männern weltweit (2).

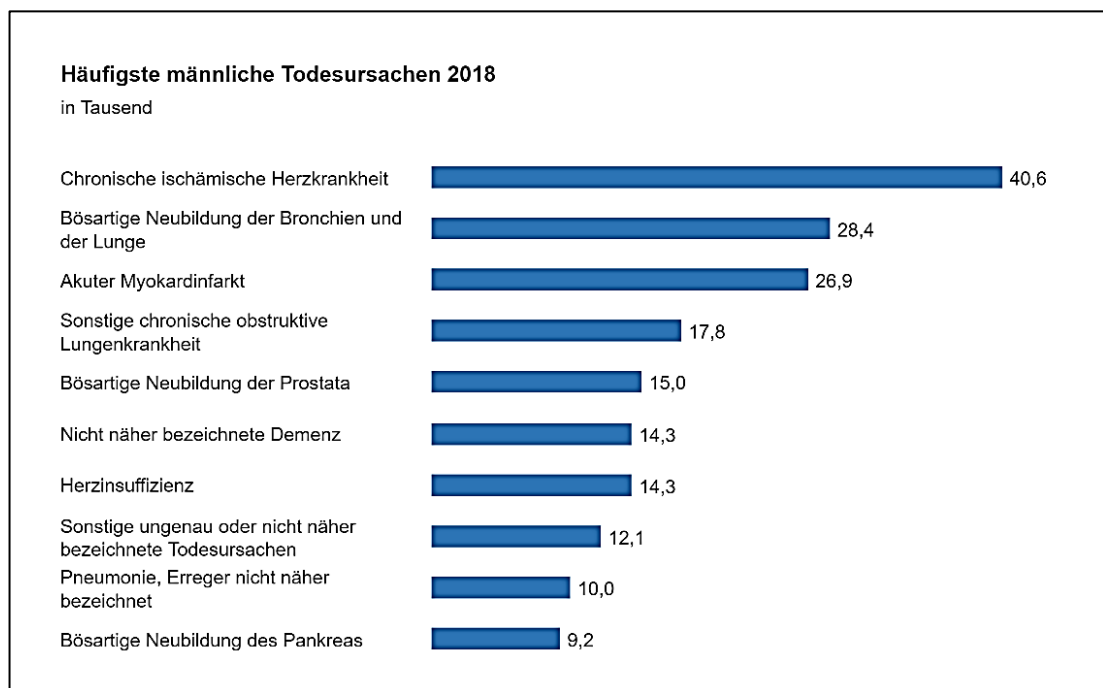


Abbildung 1: Häufigste Todesursachen 2018 bei Männern in Deutschland. Entnommen aus (3)

Auch bei den Frauen stehen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen an erster Stelle (1). In einigen Gebieten der Erde, wie Nordamerika, Ostasien, Nordeuropa, Australien und Neu Seeland, steht das Bronchialkarzinom auch bei Frauen an oberster Stelle der Todesursachen in Bezug auf Krebserkrankungen (4). In Deutschland ist es die zweithäufigste Todesursache nach dem Brustkrebs (**Abb. 2**) (5).



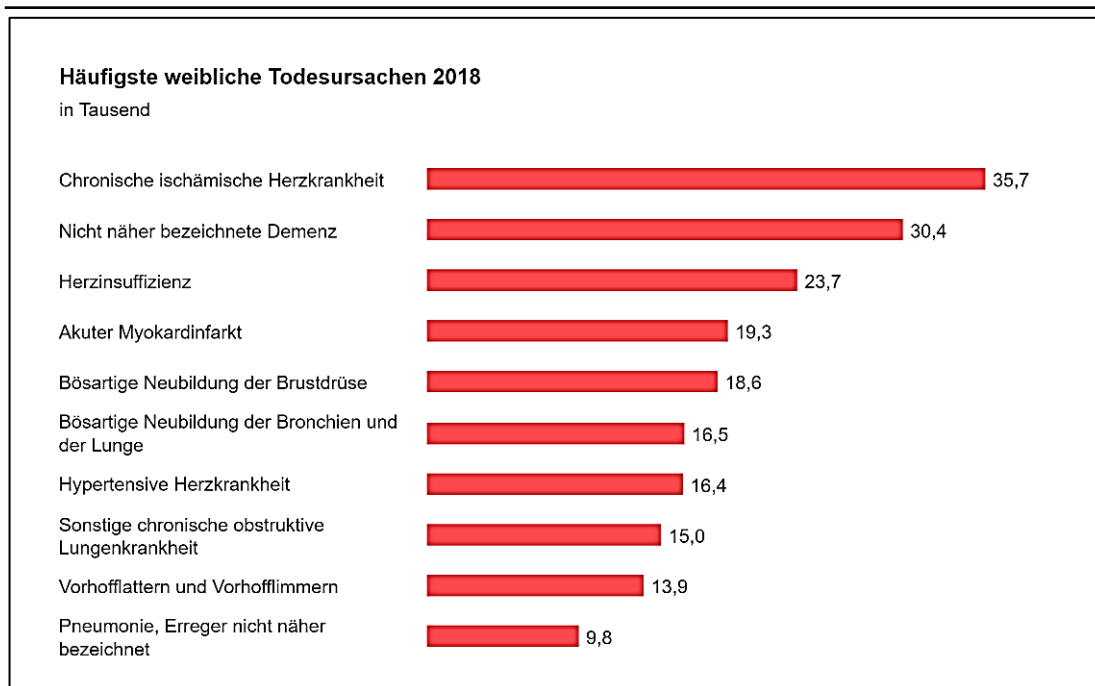


Abbildung 2: Häufigste Todesursachen 2018 bei Frauen in Deutschland. Entnommen aus (5)

In Deutschland verstarben im Jahre 2015 ca. 45 000 Menschen an einer bösartigen Neubildung der Bronchien und der Lunge (6). Dies ist die vierthäufigste Todesursache lt. der amtlichen Statistik des statistischen Bundesamtes. An einem Bronchialkarzinom versterben fast doppelt so viele Männer im Vergleich zu Frauen (**Tab. 1**).

Todesursachenstatistik			
Deutschland			
Gestorbene (Anzahl)			
Todesursachen	Geschlecht		
	männlich	weiblich	Insgesamt
2015			
Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	29 354	15 870	45 224

Tabelle 1: Todesursachenstatistik Deutschland 2015. Entnommen aus (6)

---

## 1.2 Symptome

Die Symptome bei Patienten mit Bronchialkarzinomen lassen sich in drei Kategorien einteilen:

1. Symptome, die durch den Primärtumor hervorgerufen werden
2. Symptome, die einem definierten Metastasierungsort zugeordnet werden können
3. Unspezifische, systemische Symptome (7).

Die Mehrzahl der Patienten weisen bei Erstdiagnose Symptome auf (8). Das häufigste Symptom des Primärtumors ist der Husten (7). Zudem klagen die Patienten über Dyspnoe, Brustschmerzen oder im Zusammenhang mit Husten über ein blutig tingiertes Sputum. Durch Metastasierung können neuronale Strukturen betroffen sein, wobei beispielsweise eine symptomatische Heiserkeit durch Infiltration des N. recurrens und der daraus folgenden Stimmbandparese links auftritt. Bei Beteiligung der Pleura berichten die Patienten über Thoraxschmerzen. Bei fortgeschrittener Erkrankung können auch Knochenmetastasen in den Rippen ursächlich für einen Thoraxschmerz sein. Extrathorakale Metastasierungsorte finden sich neben den Knochen in Nebenniere, Leber, Gehirn und Lymphknoten. Die Symptome zeigen sich spezifisch für das befallene Organ. Unspezifische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Schwäche und Anämie deuten auf eine systemische Metastasierung hin (9).

## 1.3 Risikofaktoren

Der bedeutendste Risikofaktor für das Entstehen eines Bronchialkarzinoms ist der Tabakrauch (10; 46). Ein Rückgang der Mortalität wurde in den Vereinigten Staaten bei Männern und Frauen nach Beendigung des Tabakkonsums beobachtet (2). Auch der Marihuana- oder Wasserpfeifenkonsum kann das Lungenkrebsrisiko durch Inhalation von Kanzerogenen erhöhen (11). Ein weiterer wichtiger Faktor ist die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen, beispielsweise Asbest, Ionisierende Strahlung im Uranbergbau, Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe, Chromate, Siliziumdioxid, Arsen, Nickel und Dichlordimethylether (12). Neben Radon in Wohnungen und Passivrauchen gehört auch die Luftverunreinigung zu den wichtigsten Risikofaktoren (13)

## 1.4 Einteilung nach der Histologie

Die Basis für die histopathologische Tumortypisierung bildet die gültige WHO-Klassifikation in der 4. Auflage aus dem Jahr 2015. In dieser Auflage wurden die Kriterien für die Festlegung des histologischen Typs der Bronchialkarzinome verändert. Für die Festlegung des histologischen Typs des Bronchialkarzinoms werden (neben den der lichtmikroskopischen Beurteilung) nun auch immunhistologische Befunde herangezogen. Diese können die Einordnung mittels Lichtmikroskopie ergänzen oder sogar ersetzen. Daher ist ein vor 2015 diagnostiziertes Adenokarzinom nicht automatisch identisch mit einem nach 2015 diagnostizierten Adenokarzinom. Auch ist die Klassifikation der Bronchialkarzinome teils abhängig von der Art des untersuchten Gewebes. So kann z.B. das großzellige Bronchialkarzinom *per definitionem* nur noch anhand der Pathomorphologie des kompletten Tumorsektates diagnostiziert werden.

<b>Einteilung der Lungentumore</b>
– Epitheliale Tumore
– Mesenchymale Tumore
– Lymphohistiozytäre Tumore
– Tumore ektopen Ursprungs
– Metastatische Tumore

Tabelle 2: Einteilung der Lungentumore. Entnommen aus (14)

<b>Einteilung der epithelialen Tumore</b>
– Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lepidisches Adenokarzinom</li> <li>○ Azinäres Adenokarzinom</li> <li>○ Papilläres Adenokarzinom</li> <li>○ Mikropapilläres Adenokarzinom</li> <li>○ Solides Adenokarzinom</li> <li>○ Invasives muzinöses Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>● Gemischtes invasives muzinöses und nicht-muzinöses Adenokarzinom</li> </ul> </li> <li>○ Kolloides Adenokarzinom</li> <li>○ Fetales Adenokarzinom</li> <li>○ Enterales Adenokarzinom</li> <li>○ Minimal invasives Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nicht - muzinöses</li> <li>● Muzinöses</li> </ul> </li> <li>○ Präinvasive Läsion <ul style="list-style-type: none"> <li>● Atypische adenomatöse Hyperplasie</li> </ul> </li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nicht - muzinös</li> <li>▪ Muzinös</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Plattenepithelkarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verhornendes Plattenepithelkarzinom</li> <li>○ Nicht – verhornendes Plattenepithelkarzinom</li> <li>○ Basaloides Plattenepithelkarzinom</li> <li>○ Präinvasive Läsion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plattenepitheliales Carcinoma in situ</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neuroendokrine Tumore <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kleinzelliges Karzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes kleinzelliges Karzinom</li> </ul> </li> <li>○ Großzelliges neuroendokrines Karzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom</li> </ul> </li> <li>○ Karzinoide <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typisches Karzinoid</li> <li>• Atypisches Karzinoid</li> </ul> </li> <li>○ Präinvasive Läsion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse idiopathische Hyperplasie pulmonaler neuroendokriner Zellen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
– Großzelliges Karzinom
– Adenosquamöses Karzinom
– Pleomorphes Karzinom
– Spindelzelliges Karzinom
– Riesenzelliges Karzinom
– Karzinosarkom
– Pulmonales Blastom
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Andere und unklassifizierte Karzinome <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lymphoepitheliom-artiges Karzinom</li> <li>○ Nuclear-protein-in-testis-Mittellinienkarzinom</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumore vom Speicheldrüsentyp <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mukoepidermoides Karzinom</li> <li>○ Adenoidzystisches Karzinom</li> <li>○ Epitheliales – Myoepitheliales Karzinom</li> <li>○ Pleomorphes Adenom</li> </ul> </li> </ul>
– Papillome
– Adenome

Tabelle 3: Einteilung der epithelialen Tumore. Entnommen aus (14)

---

### **1.4.1 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (Non-small cell lung carcinoma, NSCLC)**

Zu den wichtigsten Vertretern der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) gehören das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom. Ist anhand von Gewebeproben oder der Zytologie eine morphologisch eindeutige Zuordnung zu einem Adeno- oder Plattenepithelkarzinom möglich, ist lt. der WHO-Klassifikation von 2015 keine zusätzliche immunzytologische bzw. -histologische Untersuchung für die Diagnosestellung notwendig. Gibt es keine eindeutige Zuordnung und zudem keinen Hinweis auf ein neuroendokrines Merkmal wird der Tumor als „NSCLC not otherwise specified“ (NSCLC NOS) bezeichnet (15). Diese Tumore werden mittels weiterer Analysen, z. Bsp. Immunhistologie, Immunzytologie, Mucinfärbung oder Molekulargenetik, untersucht. Bei positiver Testung für Cytokeratin 5 und Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1) und negativen Markern für ein Plattenepithelkarzinom wird das NSCLC eher dem Adenokarzinom zugeordnet. TTF-1 wird im Zellkern exprimiert und ist ein epithelialer Transkriptionsfaktor. Der erste Nachweis gelang in der Schilddrüse (daher der Name), aber auch ein Adenokarzinom der Lunge kann positiv bezüglich von TTF-1 sein (48). Variationen zwischen TTF-1-positiven und -negativen Adenokarzinomen wurden hinsichtlich der molekularen Pathogenese nachgewiesen. Dies deutet auf eine bessere Prognose für die TTF-1-positiven Adenokarzinome der Lunge hin (49).

Sind die Marker für das Plattenepithelkarzinom positiv, wie z. Bsp. p63, und die Marker für ein Adenokarzinom negativ, erfolgt eine Zuordnung zum Plattenepithelkarzinom (16). Lassen sich die durch Biopsie gewonnenen Tumore mittels Molekularpathologie nicht weiter subtypisieren, werden sie auch als „Null-Immunophänotyp“ bezeichnet: morphologisch und immunhistochemisch ist hier keine glanduläre, squamöse oder neuroendokrine Differenzierung möglich (47).

#### **1.4.1.1 Molekulare Marker**

Molekulare Tests gehören heute zur Standarddiagnostik, um das NSCLC weiter zu klassifizieren. Verwendet werden hierfür meist kleine Biopsien oder zytologische Proben. Mögliche nachgewiesene Mutationen oder Translokationen haben einen erheblichen Einfluß auf die Prognose und sind essentiell für die Therapieplanung (16). Die Mutations- und Translokationsanalysen werden mittels Polymerase-

Kettenreaktion (PCR – Polymerase Chain Reaction), Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Next Generation Sequencing (NGS) durchgeführt.

Das NGS ist eine Methode zur Entdeckung und Diagnose von genetischen Störungen (17). Es werden hierbei DNA- und RNA-Fragmente gleichzeitig analysiert. Ziel der DNA-Sequenzierung ist es, einerseits einen Angriffspunkt für Therapien zu finden und andererseits Biomarker zu erfassen, die eine Prognoseabschätzung und Therapievorhersage ermöglichen. In der RNA-Sequenzierung sind Genfusionen für die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren interessant (18). Zahlreiche genetische Veränderungen wie Nukleotidvarianten, Insertionen und Deletionen, Variationen der Kopienzahl und Genfusionen über größere Genomregionen können so nachgewiesen werden. Mittels der Sequenzierung lassen sich zugrundeliegende genetische Ursachen entschlüsseln und somit Krankheiten besser behandeln (45). Therapeutische Relevanz besitzen derzeit EGFR-Mutationen, ALK- und ROS1-Translokationen und BRAF-V600-Mutationen (19). Mit der „Whole-Genome-Sequenzierung“ werden ganze Genome analysiert und liefern große Datenmengen, allerdings ist dies Zeit- und Kostenintensiv. In der Klinik werden daher meist gezielte Analysen von 50 - 100 Genen für solide Tumore eingesetzt (55).

### ***EGFR Exon 18 – 21 Mutationen***

Molekularpathologisch untersucht werden vor Erstlinientherapie Mutationen des Epidermal-Growth-Faktor-Rezeptor (EGFR-Mutationen) in den Exonen 18 bis 21 (19). Aktivierende Mutation im EGFR finden sich häufig in Exon 19 (Deletion) oder in Exon 21 (L858R-Punktmutation). Aufgrund der aktivierenden Mutation im EGF-Rezeptor sendet dieser stetig Zellteilungssignale, so dass die Krebszellteilung und Vermehrung gefördert werden. Die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren ist die Erstlinientherapie, die diesen Signalweg hemmt (20). Trotz Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor wird ein Fortschreiten der Erkrankung meist nach 9 bis 12 Monaten beobachtet. Hier wird eine erneute Mutationsanalyse empfohlen, auf Resistenzmutationen, insbesondere sekundäre Exon-20-T790M-Misense-Mutationen, die bei 40-60% der Patienten (21) nachgewiesen werden kann (19).

### ***ALK – Translokationen***

Translokationen der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) treten bei 2 bis 7 % der Patienten mit NSCLC auf (22). Eine kleine intrachromosomale Inversion innerhalb des kurzen Armes von Chromosom 2 führt zum häufigsten ALK-Rearrangement (23).

### ***ROS1 – Translokationen***

Bei etwa 1 – 2% der Patienten mit NSCLC sind Rearrangements des „c-ros oncogene“ 1 (ROS1) nachzuweisen (24). Diese können isoliert ohne andere onkogene Mutationen auftreten. Betroffen sind überwiegend junge Frauen und Nie-Raucher (25).

### ***BRAF – V600 – Mutationen***

Mutationen des Gens BRAF im Codon 600 werden bei etwa 2% der Patienten mit NSCLC nachgewiesen (16). Die häufigste Form ist die V600E-Mutation.

### ***PD-L1 (Programmed cell death ligand 1)***

Der PD-1- (programmed cell death protein 1) - Rezeptor ist ein Transmembranprotein auf T-Lymphozyten, der nach Bindung an seinen Liganden PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) zu einer Inaktivierung der T-Zelle führt und somit verhindert, dass sie ihre zytotoxische Wirkung entfalten kann (26;52).

Aktuell gibt es weitere neue therapierbare Mutationen, wie zum Beispiel das-MET-Exon-14-Skipping, welche mit Tepotinib behandelt werden kann (50).

## **1.4.1.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des NSCLC**

Die UICC (Union internationale contre le cancer, später umbenannt in: Union for International Cancer Control) legte eine Einteilung der Tumorstadien mittels TNM-System fest. Die Einteilung basiert auf der klinisch und ggf. histopathologisch bestimmten anatomischen Ausdehnung des Tumors. Die T-Kategorie beschreibt die Größe und die Ausdehnung des Primärtumors, die N-Kategorie das Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen und die M-Kategorie das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen. Nach histopathologischer Untersuchung von entnommenem Gewebematerial kann die aufgrund klinischer Untersuchung erstellte TNM-Klassifikation ergänzt werden zur pTNM-Klassifikation (27). Seit Januar 2017 werden die malignen Tumore nach der 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation eingeteilt (UICC-8 2017). Erarbeitet wurden diese von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC). Hierzu wurden 94708 Datensätze aus den Jahren 1999 bis 2010 aus verschiedenen internationalen Registern ausgewertet (28). Das TNM-System ist

die Grundlage für die Therapieplanung. Auch hat es eine prognostische Bedeutung (29).

### **T-Kategorie – Größe und Ausdehnung des Primärtumors**

Die Änderung der T-Kategorie in der 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation bezieht sich auf die Tumorgröße und wurde neu in 5 Hauptkategorien (Tis, T1, T2, T3 und T4) unterteilt. Die T1-Kategorie ist dreifach unterteilt je Zentimeter beginnend mit 1 cm, die T2-Kategorie teilt sich ebenfalls nach Zentimeter auf. Auch in der T3- und T4-Kategorie ist eine bestimmte Größe definiert. Zudem fanden in diesen beiden Kategorien Änderungen hinsichtlich der Lage zur Hauptkarina und der Zwerchfellinfiltration sowie der Pleurabeteiligung Berücksichtigung. Neu aufgenommen wurde die Kategorie eines minimal invasiven Adenokarzinoms. Die Abgrenzung zum Carcinoma in situ ist radiologisch mittels Computertomographie möglich (30).

Tx	Okkultes Karzinom: Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbarer Tumor
Tis	Carcinoma in situ (Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom)
T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster) $\leq 3$ cm in der größten Gesamtausdehnung mit einem invasiven (in der Computertomographie soliden) Anteil $\leq 5$ mm
T1a	$\leq 1$ cm
T1b	$>1$ cm aber $\leq 2$ cm
T1c	$>2$ cm aber $\leq 3$ cm
T2a	$>3$ cm aber $\leq 4$ cm, oder Invasion der viszeralen Pleura, Tumor befällt Hauptbronchus ohne Karina zu befallen (unabhängig vom Abstand zur Karina), assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung unabhängig von der Ausdehnung
T2b	$>4$ cm aber $\leq 5$ cm
T3	$>5$ cm aber $\leq 7$ cm, oder Infiltration der parietalen Pleura, Brustwand (eingeschlossen Sulcus-superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard, oder Satellitenherd im selben Lappen
T4	$>7$ cm, oder Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Karina, Ösophagus, Wirbelkörper, Zwerchfell, N. laryngeus recurrens, oder getrennter Tumorherd in einem anderen ipsilateralen Lappen

Tabelle 4: T-Kategorie der TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms. Entnommen aus (28)



### **N-Kategorie – das Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen**

Die N-Kategorie bedurfte keiner Änderung in der neuen Ausgabe der TNM-Klassifikation. Entscheidend ist die Lage der befallenen Lymphknoten und nicht die Anzahl. Identifiziert werden abnorme Lymphknoten in der Computer- oder Magnetresonanztomographie. Metastasenverdächtig sind vergrößerte Lymphknoten, die in der Bildgebung eine kurze Achse von mehr als 1 Zentimeter aufweisen, eine abnormale Form, Inhomogenität oder innere Nekrosen haben (30).

N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen/intrapulmonalen/hiliären Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen/subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, hiliären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

Tabelle 5: N-Kategorie der TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms. Entnommen aus (28)

### **M-Kategorie – das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen**

Unterschieden wird in der M-Kategorie weiterhin zwischen intra- und extrathorakalen Metastasen. Somit ist die Kategorie M1a nicht geändert worden. Die Kategorie M1b wurde ergänzt um M1c, da die Prognose signifikant besser ist (31) beim Nachweis einer einzigen Metastase in einem Organ. Die Kategorie M1c beschreibt multiple Metastasen in einem oder mehreren extrathorakalen Organen (30).

M0	Keine Metastasen
M1a	Tumorherd(e) in kontralateraler Lunge, Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguß
M1b	Eine solitäre extrathorakale Metastase in einem Organ
M1c	Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen

Tabelle 6: M-Kategorie der TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms. Entnommen aus (28)

### **Stadieneinteilung**

		N0	N1	N2	N3
M0	Tis	0			
	T1mi	IA1			
	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB

	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	Tx	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	Tx	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	Tx	IVB	IVB	IVB	IVB

Tabelle 7: Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms der 8. Auflage der TNM-Klassifikation (30)

## 1.4.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom (small cell lung cancer SCLC)

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) gehört aufgrund der Einteilung der WHO zu den epithelialen Tumoren und ist ein neuroendokrines Karzinom (14). Etwa 15% der Lungentumore sind kleinzellige Karzinome. Unbehandelt liegt die mittlere Überlebenszeit unter 3 Monaten, aber auch mit entsprechender Behandlung steigert sich die mittlere Überlebenszeit nur auf etwa 8 bis 12 Monate. Ausgesprochen günstig ist eine initial hohe Therapiesensitivität (32).

### 1.4.2.1 Molekulare Marker

Beim SCLC spielt die molekulare Analyse aktuell noch eine untergeordnete Rolle. Dies kann sich aber in Zukunft ändern. Mittels Next Generation Sequencing (NGS) wurden 236 Krebsgene von 98 an SCLC Erkrankten analysiert. Mindestens eine genomische Veränderung und im Mittel 3,9 Veränderungen pro Tumor konnten nachgewiesen werden. Häufigste Veränderungen sind an folgenden Genorten zu finden: RICTOR, KIT, PI3KCA, EGFR, KRAS, PTEN, FGFR1 und BRCA (33).

Gen	Veränderungen
TP53	Inaktivierende Mutationen, Translokationen, homozygote Deletionen, hemizygoter Verluste, kopienneutrale Verluste der Heterozygotie, höhere Ploidie
RB1	Inaktivierende Mutationen, Translokationen, homozygote Deletionen, hemizygoter Verluste, kopienneutrale Verluste der Heterozygotie, höhere Ploidie
PIK3CA	Aktivierende Punktmutation Exon 9 und 20, Amplifikation
PTEN	Inaktivierende Punktmutationen und Amplifikation
MEK1	Punktmutation und Amplifikation
AKT	Punktmutation und Amplifikation
C-KIT	Mutation der Kodierungsregion des Gens

FGFR1	Aktivierende Mutation und Amplifikation
C-MET	Aktivierende Mutation und Amplifikation
MYCL-1	Mutation und Amplifikation
MLL2	Mutation und Amplifikation
RICTOR	Mutation und Amplifikation
CREBBP	Heterozygote Mutation
NOTCH	Mutation und Amplifikation
TP73	Mutation und Amplifikation

Tabelle 8: Genveränderungen beim SCLC. Entnommen aus (33)

Zudem werden immunhistochemische Marker, wie zum Beispiel Synaptophysin, Chromogranin A, CD56, TTF1, MIB1 und Ki-67, zur besseren Abgrenzung des SCLC von anderen Tumoren, zum Beispiel Karzinoiden, bestimmt (33).

#### 1.4.2.2 Klassifikation und Stadieneinteilung des SCLC

##### ***Einteilung nach der Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALCSG)***

Unterschieden wird das SCLC in very limited, limited und extensive disease. Die Möglichkeit der Bestrahlung dient als Grundlage für die Einordnung. Ein Tumor, der auf den Hemithorax einer Seite begrenzt ist mit oder ohne regionale Lymphknotenbeteiligung und in einem Strahlungsfeld erfasst werden kann, wird als „limited disease“ eingestuft. Alle anderen Tumore, die diese Kriterien nicht erfüllen, werden als „extensive disease“ bezeichnet (34).

Limited disease	Auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknoten-metastasen und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguß unabhängig vom zytologischen Ergebnis. 25 – 35% der Tumore
Extensive disease	Jede Ausbreitung über „limited disease“ hinaus. 60 – 70% der Tumore
Very limited disease	Ein sehr begrenztes Stadium mit auf die Lunge begrenztem Primärtumor und ohne mediastinalen Lymphknotenbefall. 5% der Tumore

Tabelle 9: Einteilung des SCLC nach VALCSG. Entnommen aus (19)

Innerhalb des Stadiums „limited disease“ wird keine weitere Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors bzw. zum Lymphknotenstatus getroffen. Die Einteilung basiert auf publizierten Daten der Veterans Administration Lung Cancer

Study Group und wird routinemäßig angewendet. Anhand dieser Einteilung wird die Strategie der Therapie festgelegt (34).

### **TNM-Klassifikation des SCLC**

Auch eine Einteilung des SCLC nach der TNM-Klassifikation ist möglich, hat aber in der Klinik weniger Bedeutung, da sowohl die Behandlung als auch die meisten klinischen Studien auf dem Staging-System der Veterans Administration Lung Group beruhen (34).

<i>Primärtumor (T)</i>	
T1	Primärtumor nicht größer als 3 cm
T2	> 3 cm, jedoch nicht mehr als 5 cm oder viszerale Pleura oder Hauptbronchus infiltriert T2a > 3 cm, jedoch nicht mehr als 4 cm T2b > 4 cm, jedoch nicht mehr als 5 cm
T3	> 5 cm, jedoch nicht mehr als 7 cm oder Brustwand, parietale Pleura, Nervus phrenicus oder Perikard infiltriert oder weiterer Tumor im selben Lobus
T4	> 7 cm oder Infiltration von Zwerchfell, Herz, großer Gefäße, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörper, Ösophagus oder Karina oder weiterer Tumor in einem anderen Lobus ipsilateral
<i>Regionale Lymphknoten (N)</i>	
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastase
N1	Metastase im ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hiliäre Lymphknoten und/oder intrapulmonale Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	Metastase im ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastase im kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hiliären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclavikulären Lymphknoten
<i>Metastasen (M)</i>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 10: TNM-Klassifikation des SCLC. Adaptiert nach (32;35)

### **Stadieneinteilung des SCLC**

I	T1/T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0
IIB	T1/T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T1/T2 N2 M0 T3 N1 M0

	T4 N0/N1 M0
IIIB	T1/T2 N3 M0 T3 N2 M0 T4 N2 M0
IIIC	T3/T4 N3 M0
IV	Any T, Any N, M1

Tabelle 11: Stadieneinteilung des SCLC. Entnommen aus (35)

## 1.5 Therapie

### 1.5.1 NSCLC

Bei der Behandlung nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung (**Abb. 3**). Häufig werden verschiedene Therapien kombiniert. Für jeden Patienten gibt es eine individuelle, auf den Tumor und das Tumorstadium abgestimmte Therapie. Aber auch die rein palliative Therapie findet bei fortgeschrittenen Karzinomen Anwendung.

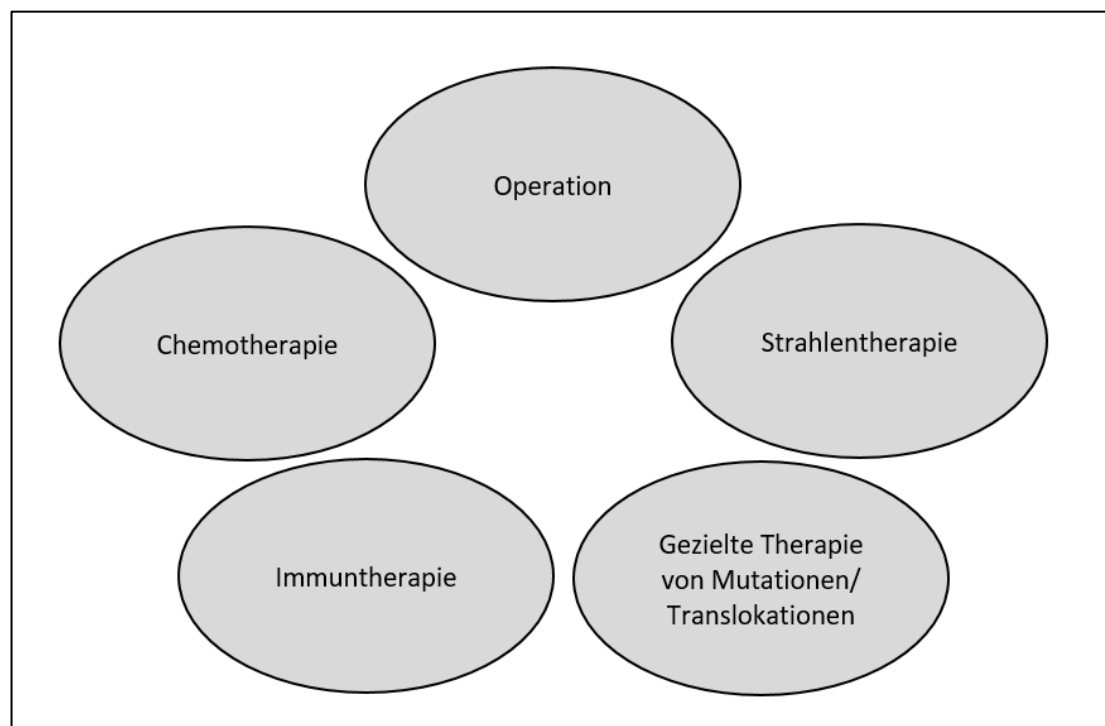


Abbildung 3: Therapieoptionen des NSCLC

---

### 1.5.1.2 Therapiestruktur für das NSCLC

#### **Operation**

In den Stadien I, II und IIIA ist die Operation der kurative Therapieansatz. Bei der Entscheidung für eine Operation sollten sowohl der Allgemeinzustand als auch die Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt werden. Entscheidend ist die kardiopulmonale Ausgangssituation des Patienten (32). Ein Standardverfahren ist die Lobektomie mit Entfernung ipsilateraler Lymphknoten, aber auch eine Manschettenresektion oder Pneumonektomie ist bei entsprechender Tumorlokalisation zu diskutieren (19). Ausgedehntere Resektionen benötigen etwa 10% der operablen NSCLC, bei Tumor-Infiltration der Brustwand oder anderer benachbarter Strukturen wie Zwerchfell oder Perikard (36).

#### **Strahlentherapie**

Die Radiatio ist die älteste zusätzliche Therapie nach operativer Entfernung des Tumors, zur Senkung des lokalen Rezidivrisikos (19). Erst mit moderner Strahlentherapietechnik zeigte sich zuletzt eine Signifikanz bezüglich des rezidivfreien Überlebens im Stadium I. Keine negative Beeinflussung gab es im Stadium III (37). Zusammenfassend wird eine adjuvante Strahlentherapie nach R0-Resektion in Stadium I und II nicht empfohlen (19).

Bei Patienten, die aufgrund der Lungenfunktionseinschränkung oder bestehender Komorbiditäten nicht operabel sind, ist die Strahlentherapie die effektivste Therapie im Stadium I und II (19). In diesen Stadien erzielt eine hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung eine Verlängerung der Überlebenszeit im Gegensatz zur konventionellen Bestrahlung (38). Bei gleichzeitiger Chemotherapie führen höhere Strahlendosen zu kürzeren Überlebenszeiten. Bei alleiniger Strahlentherapie konnte bei schrittweise höheren Dosen ein längeres Überleben nachgewiesen werden, ohne das eine Höchstdosis gefunden wurde (39).

Im Stadium III nach Resektion, aber bei Kontraindikationen bzgl. einer Chemotherapie, ist eine definitive Strahlentherapie empfohlen, zudem auch als palliatives Konzept für Patienten mit Schmerzsymptomatik, bei denen ein kurativer Therapieansatz nicht möglich ist (19).

---

### **Chemotherapie**

Da das NSCLC im Vergleich zum SCLC durch ein langsames Wachstum und eine niedrige Proliferationsrate gekennzeichnet ist, kann eine initiale Chemotherapie weniger effizient sein als beim SCLC (40). Die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie ist abhängig vom Tumorstadium (41). Allgemein zur Behandlung des NSCLC ist eine platinbasierte Chemotherapie etabliert, oft in Kombination mit einer Immuntherapie. In verschiedenen Studien (zum Beispiel REVEL-Studie, LUME-Lung 1-Studie) wurde so eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit nachgewiesen (16). Die postoperative Chemotherapie dient hauptsächlich zur systemischen Behandlung von Mikrometastasen und zur Senkung der Rezidivrate. Der Beginn der Chemotherapie sollte innerhalb von 60 Tagen nach Operation liegen (19).

Für die Frage einer Erstlinien-Chemotherapie ist die Tumorexpression von PD-L1 entscheidend: nur bei einer Expression von < 50% oder einer hohen Tumorlast wird keine Immun-Monotherapie in der Erstlinientherapie durchgeführt. Bei der First-line-Therapie des Plattenepithelkarzinoms werden diverse Chemotherapeutika (z.B. Gemcitabine, Cisplatin), oft in Kombination mit einer Immuntherapie (z.B. Pembrolizumab) verwendet. Für die Second-line-Therapie werden z.B. Kombinationen aus einem Taxan (Doxetacel) und einem Angiogenesehemmer (z.B. Ramucirumab) empfohlen. In der First-line-Therapie des Adenokarzinoms mit weniger als 50%-PD-L1-Expression kommen platinbasierte Chemotherapien in Kombination mit dem Multi-Folat-Inhibitor Pemetrexed zum Einsatz, oft in Kombination mit einer Immuntherapie (z.B. Pembrolizumab) und/oder einem Angiogenesehemmer (Bevacizumab) (16).

### **Immuntherapie**

Tumore nutzen oft den hemmenden PD-1/PD-L1-Signalweg, um der Abtötung durch das Immunsystem zu entkommen. T-Lymphozyten verlieren die Fähigkeit, tumorspezifische Antigene zu erkennen, so dass es zum Tumorprogress kommt und die Metastasierung möglich ist (52). Die Immuntherapie basiert auf einer Enthemmung dieses PD-1/PD-L1-Signalweges. Zur Therapie genutzt werden 2 PD-1-Hemmer (Nivolumab und Pembrolizumab) und 2 PD-L1-Hemmer (Atezolizumab und Durvalumab) (16;53).

---

### **Gezielte Therapie von Mutationen/Translokationen**

Bei Patienten mit singulären und therapierbaren Einzel-Treiber-Mutationen bzw. -Translokationen können spezifische, oral applizierte Inhibitoren eingesetzt werden. Es treten weniger Nebenwirkungen auf, die progressionsfreie Zeit und das Überleben ist deutlich besser als unter einer Chemotherapie (51). Beispiele für gezielte Therapie sind Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib (zur Behandlung von NSCLC mit EGFR-Mutationen), Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib (zur Behandlung von NSCLC mit ALK- oder ROS-1-Translokationen), Trametinib und Dabrafenib (zur Behandlung von NSCLC mit V600E-Mutationen) (16).

## **1.5.2 SCLC**

Das SCLC hat weiterhin eine schlechtere Prognose als das NSCLC, das Langzeitüberleben liegt im Stadium „extensive disease“ unter 1% nach 5 Jahren, im Stadium „limited disease“ zwischen 10 bis 20%. Ein kurativer Behandlungsansatz ist selten (19).

### **1.5.2.1 Therapie-Optionen beim SCLC**

Das Stadium „Limited disease“ beinhaltet die TNM-Stadien I bis III. Ist eine Resektion des Tumors möglich, erfolgt nach chirurgischer Intervention eine adjuvante Chemotherapie und ggf. eine Bestrahlung. Tumore im Stadium T3 oder N+ werden mit Radiochemotherapie behandelt. Grundsätzlich beinhaltet die Therapie von Patienten im Stadium „Limited disease“ eine prophylaktische Hirn-Bestrahlung. Im Stadium „Extensive disease“ wird eine kombinierte systemische Chemotherapie oder Immunchemotherapie empfohlen. Zusätzlich können Bestrahlungen indiziert sein (z.B. von Hirnmetastasen), bei fehlender Hirnmetastasierung wird eine prophylaktische Bestrahlung des Gesamthirns im Verlauf empfohlen (35).

#### ***Limited Disease***

Ungefähr 30% können in dieses Stadium eingeordnet werden (42). Die Therapie setzt sich aus systemischer Chemotherapie mit einer Kombination von Etoposid und Cisplatin und einer gleichzeitigen Thoraxbestrahlung zusammen. Möglich bei sehr begrenztem Tumor ohne Lymphknotenbeteiligung ist zudem eine chirurgische Entfernung des Tumors gefolgt von adjuvanter platinbasierter Chemotherapie (35). Ein erhöhter Nutzen einer operativen Entfernung im Stadium Ia und Ib unabhängig vom Alter des Patienten wurde nachgewiesen (43). Es besteht kein Unterschied in



der Effektivität zwischen Operation mit nachfolgender Chemotherapie und neoadjuvanter Chemotherapie mit nachfolgender Operation. Bei in Remission befindlichen Patienten nach Induktionstherapie ist eine Schädelbestrahlung empfohlen (19).

### ***Extensive disease***

Zum Diagnosezeitpunkt befinden sich etwa 70% der Patienten im Stadium „Extensive disease“. Behandlungsstandard war seit den 1980er Jahren bis 2019 (über mehr als 30 Jahre) eine kombinierte Chemotherapie mit Etoposid und einem platinbasierten Chemotherapeutikum (44). Seit 2020 hat sich der Therapie-Standard des SCLC geändert. Es wird seit kurzem eine Immunchemotherapie empfohlen, basierend auf der „IMPower 133“- Studie (Carboplatin / Etoposid / Atezolizumab) und der „Caspian“ – Studie (Platinbasiertes Chemotherapeutikum / Etoposid / Durvalumab), die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2 bis 3 Monate im Vergleich zu einer klassischen Chemotherapie zeigten (56, 57). Gegenstand aktueller Forschung ist die weitere genomische Profilierung des SCLC zur Entwicklung neuer medikamentöser Therapie-Optionen (35).

## **1.6 Fragestellung und Zielsetzung**

In den letzten Jahren steigt die Prävalenz des Bronchialkarzinoms, u.a. aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung und der Exposition mit Noxen (wie Zigarettenrauchen). Gleichzeitig haben in den letzten 15 Jahren die Therapieoptionen des Bronchialkarzinoms deutlich zugenommen, parallel hat sich die Prognose der Erkrankung verbessert. Es fehlen aktuelle Daten zur Demographie des Bronchialkarzinoms in Mecklenburg-Vorpommern und zu deren Veränderung seit 2005. Daher wurden die Daten der in der Abteilung der Pneumologie am Zentrum Inneren Medizin der Universität Rostock in den Jahren 2005, 2009, 2014 und 2019 erstdiagnostizierten Bronchialkarzinome verglichen und analysiert.

---

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientengut und Selektion

Die anonymisierte retrospektive Studie umfasst die Datenanalyse von insgesamt 327 Patienten. Diese wurden mit der Erstdiagnose eines pulmonalen Tumors in der Abteilung für Pneumologie des Zentrums für Innere Medizin der Universität Rostock behandelt und anhand der Datenbank der Entlassungsberichte der Jahre 2005, 2009, 2014 und 2019 identifiziert. Weitere, zur Erstellung der Statistik notwendige Daten, wurden anhand der Patientenakten und der vorliegenden Berichte von Haus- oder Fachärzten vervollständigt. Hierfür wurden die Akten aus dem Archiv angefordert.

Die Selektion der Patienten erfolgte aufgrund der an der Universität Rostock in der Abteilung Pneumologie gestellten Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms (nur histologisch oder zytologisch gesicherte Karzinome wurden eingeschlossen). Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Diagnose aufgrund einer ambulant oder in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführten Histologie oder Zytologie bereits gesichert und der Patient lediglich zur Vervollständigung des Stagings und zur Festlegung der Therapie stationär aufgenommen worden war. Die Patienten wurden in vier Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe entsprach dem jeweiligen Jahr der Erstdiagnose (2005, 2009, 2015 und 2019). Ein UICC/TNM-Klassifikation war bei vielen Patienten retrospektiv nicht möglich, da entweder die Daten in den Akten und Arztbriefen nicht vermerkt waren und/oder die zugehörigen CT-Thorax-Bilder (aus denen diese bestimmt werden könnten) nicht mehr vorlagen. Daher musste auf eine Auswertung der UICC/TNM-Stadien verzichtet werden.

In Bezug auf die Raucheranamnese wurden die Anzahl der Packungsjahre (pack years, PY) erfasst. Zwischen aktuellen Rauchern und Exrauchern konnte nicht unterschieden werden, da die Daten hierzu unvollständig waren. Es konnte lediglich zwischen Rauchern/Ex-Rauchern und Nierauchern unterschieden werden.

### 2.2. Parameter

In einer Tabelle wurden die patientenbezogenen Informationen der Patienten anonymisiert erfasst. Die Dateneinteilung erfolgte dabei in vier Kategorien (Patientencharakteristika, Tumortyp, Tumorausbreitung und Erstlinientherapie bzw.

Therapieempfehlung). Zunächst waren die allgemeinen Informationen über den Patienten von Interesse. Diese wurden anhand der Entlassungsberichte bzw. nach Akteneinsicht erfasst und unter der Kategorie Patientencharakteristika dokumentiert (**Tab. 12**).

Patientencharakteristika
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsdatum</li> <li>• Geschlecht (männlich / weiblich)</li> <li>• Raucher (ja / nein)</li> <li>• Anzahl der Packungsjahre bei Rauchern bzw. Ex-Rauchern (PY)</li> <li>• Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)</li> </ul>

*Tabelle 12: Datenerfassung der Patientencharakteristika*

Die zweite Kategorie betrifft den histologisch oder zytologisch gesicherten Befund der Tumorart bei Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms in der Abteilung für Pneumologie des Zentrums für Innere Medizin der Universität Rostock. Die Art des Tumors bzw. der Tumortyp wurde ebenfalls anhand der Entlassungsberichte bzw. anhand der Befunde der Pathologie der Universität Rostock erfasst (**Tab. 13**).

Tumortyp
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCLC: Kleinzelliges Karzinom</li> <li>• NSCLC: Adenokarzinom</li> <li>• NSCLC: Plattenepithelkarzinom</li> <li>• NSCLC: Großzellig-neuroendokrines Karzinom</li> <li>• NSCLC: ohne Zuordnung</li> <li>• Unklare Tumore</li> </ul>

*Tabelle 13: Datenerfassung des Tumortyps der Bronchialkarzinome*

Weiterhin wurden die Tumorausbreitung und die Komorbiditäten bei Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms erfasst. Die Daten hierfür ließen sich mittels der Entlassungsberichte, der Befunde der Pathologie der Universität Rostock, nach

Akteneinsicht bzw. anhand der Berichte der Haus- und Fachärzte zusammenstellen (**Tab. 14**).

Tumorausbreitung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrathorakale Metastasen (ja / nein)</li> <li>• Anzahl der Komorbiditäten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erkrankungen des Her-Kreislaufsystems</li> <li>○ Chronisch obstruktive Bronchitis</li> <li>○ Stoffwechselerkrankungen</li> <li>○ Nierenerkrankungen</li> <li>○ Krankheiten des zentralen Nervensystems</li> <li>○ Gefäßerkrankungen</li> </ul> </li> </ul>

*Tabelle 14: Datenerfassung zur Tumorausbreitung und Komorbidität*

Zuletzt wurde die Erstlinientherapie erfasst. Die hierzu notwendigen Informationen ergaben sich aus dem Studium der Entlassungsberichte bzw. aus den Beschlüssen der interdisziplinären Tumorkonferenz der Universität Rostock. In der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde die Therapieempfehlung nach Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms festgelegt. Die Durchführung der Therapie selbst erfolgte größtenteils in unserer Abteilung, zu einem geringeren Teil aber auch ambulant (**Tab. 15**).

Erstlinientherapie bzw. Therapieempfehlung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operation</li> <li>• Chemotherapie</li> <li>• Gezielte Therapie von Treibermutationen</li> <li>• Immunchemotherapie</li> <li>• Alleinige Immuntherapie</li> <li>• Radiochemotherapie</li> <li>• Radiotherapie</li> <li>• Neoadjuvante Therapie</li> <li>• Reine Palliativtherapie (best supportive care)</li> </ul>

*Tabelle 15: Parameter zur Erfassung der Erstlinientherapie*

---

## 2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der retrospektiven Studie erfolgte mit dem SPSS-Statistik-Programm (SPSS, IBM, Armonk, New York, USA). Die deskriptiven Daten wurden mittels Median-, Minimum- und Maximalwerten dargestellt. Der Großteil der Parameter war nicht normalverteilt. Für die unabhängigen Proben zum Vergleich der vier Gruppen (umfasst die Jahre 2005, 2009, 2014 und 2019) wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurden alle  $p$  – Werte  $<0,05$  angesehen. Viele Parameter wurden als Boxplots dargestellt. Die Box stellte hier den Interquartil-Abstand dar, der Median wird durch einen schwarzen Strich innerhalb der Box markiert. Die beiden vertikalen Striche umfassen die Extremwerte jenseits des Interquartil-Abstandes. Die Darstellung von prozentualen Anteilen erfolgte überwiegend in Balkendiagrammen, zur bessern Anschaulichkeit aber auch in Tortendiagrammen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Anzahl der erfassten Patienten und ihre geschlechtsspezifische Verteilung

Nach vollständiger Akteneinsicht aller Tumorpatienten der Jahre 2005, 2009, 2014 und 2019 wurden insgesamt 327 Patienten in die Studie eingeschlossen. Darunter befanden sich 219 Männer und 108 Frauen. Der Einschluss erfolgte nach den im Material- und Methodenteil genannten Kriterien. Es wurden pro Jahr weniger als 100 Patienten in unserer Abteilung mit der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms diagnostiziert (**Tab. 16**). Tendenziell war der Anteil der Frauen im untersuchten Zeitraum zunehmend. Der prozentuale Anteil der Frauen stieg von 25,6% im Jahr 2005 auf 38,1% im Jahr 2019 (**Abb. 4**).

Jahr	Gesamtanzahl	Frauen	Anteil in %	Männer
2005	82	21	25,6%	61
2009	71	27	38,0%	44
2014	77	23	29,9%	54
2019	97	37	38,1%	60

Tabelle 16: Gesamtanzahl der eingeschlossenen Patienten; Anzahl der Frauen und Männer in den Jahren 2005, 2009, 2014 und 2019 sowie der prozentuale Anteil der Frauen an der Gesamtzahl

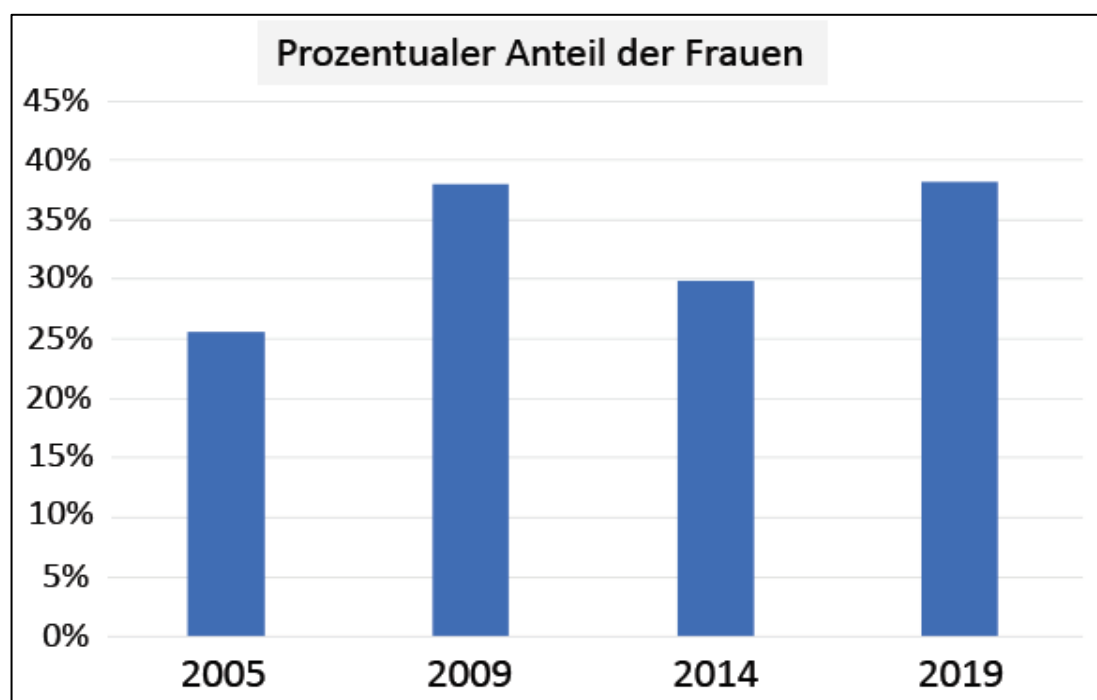


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Frauen an allen Patienten mit Bronchialkarzinom

## 3.2. Raucheranamnese

Für die Daten zur Raucheranamnese wurde zunächst erfasst, ob die Patienten jemals in ihrem Leben geraucht haben. Eine Unterscheidung, ob sie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Raucher oder Ex-Raucher sind, wurde nicht getroffen. In den Jahren 2009 und 2014 stieg der Prozentsatz der Patienten, die geraucht haben, an. Im Jahr 2019 war die Tendenz wieder fallend (**Abb. 5**).

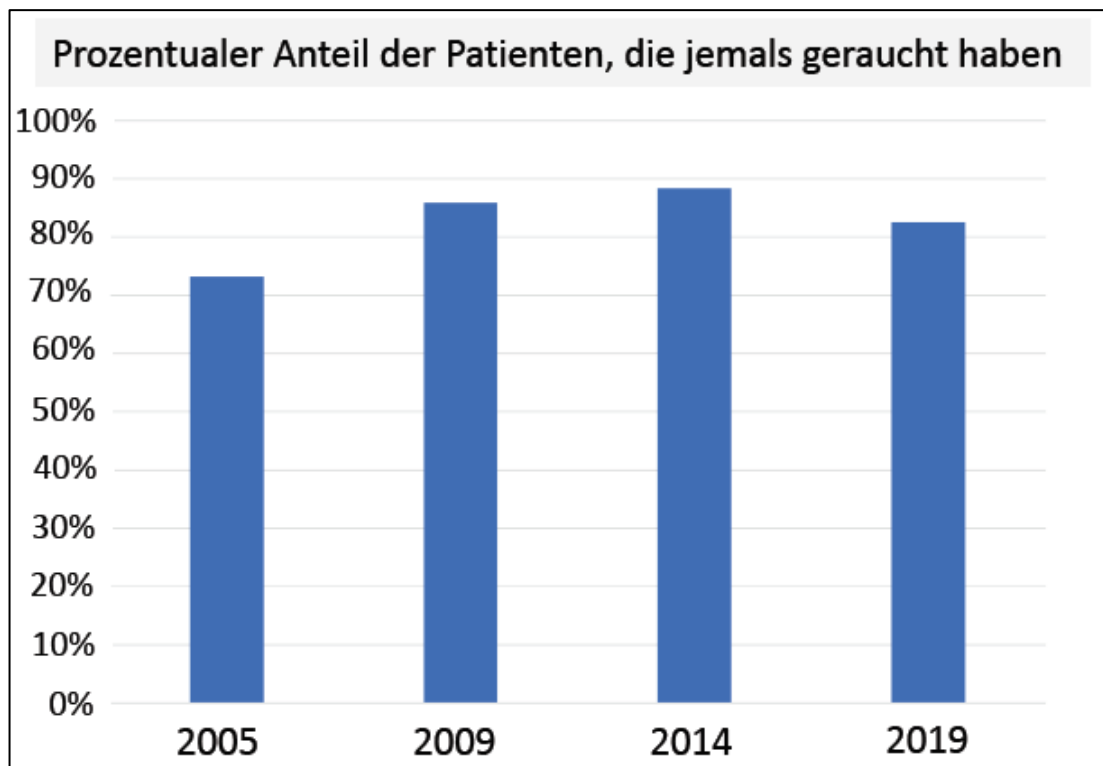


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Raucher/Exraucher an allen Patienten mit der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms

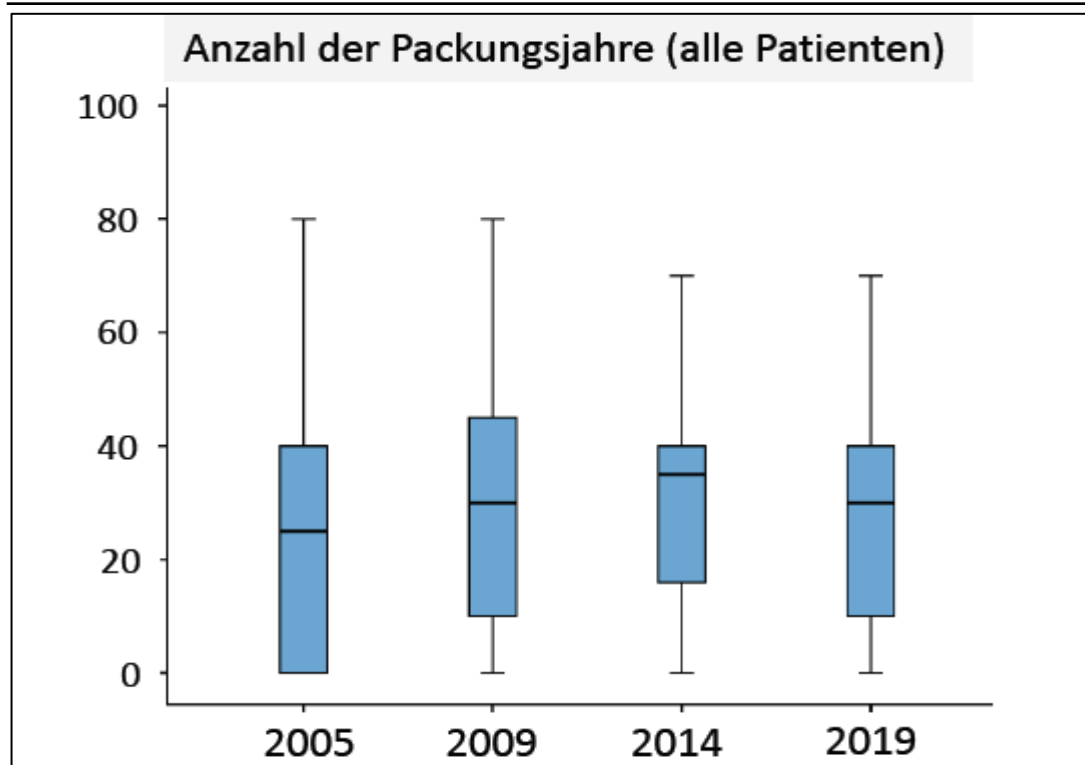


Abbildung 6: Anzahl der Packungsjahre aller Patienten mit Bronchialkarzinom (Boxplots). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Unter allen Patienten (einschließlich der Nieraucher) fand sich zwischen den Jahren 2005 und 2019 kein signifikanter Unterschied bezüglich der Packungsjahre (**Abb. 6**). Die mediane Anzahl der Packungsjahre schwankte zwischen 30 und 40 PY (**Tab. 17**). Unter den Patienten, die jemals geraucht hatten, ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Packungsjahre nachweisen, es zeigte sich aber seit 2009 ein Trend zur Abnahme der Packungsjahre (**Abb. 7**).

Jahr	Median	Minimum	Maximum
2005	30	5	80
2009	35	1	80
2014	40	1	80
2019	30	4	90

Tabelle 17: Anzahl der Packungsjahre mit Median, Minimum und Maximum in den erfassten Jahren 2005, 2009, 2014 und 2019

Die mediane Anzahl der Packungsjahre bei Männern stellte sich im untersuchten Zeitraum eine abnehmende Tendenz dar, während bei den Frauen zunächst bis zum



Jahr 2014 eine Tendenz zu weniger Packungsjahren nachgewiesen werden konnte. Im Jahr 2019 fiel dann aber wieder eine leichte Zunahme auf. Insgesamt ließ sich aber nachweisen, dass die Frauen im Median insgesamt weniger rauchen als die Männer (**Tab. 18**). Ein Mann–Whitney-U-Test wurde berechnet um zu überprüfen, ob sich die Anzahl der Packungsjahre bei Männern und Frauen unterscheidet. Es gab einen signifikanten Unterschied in allen untersuchten Jahren ( $p < .05$ ).

Jahr	Männer (Median)	Frauen (Median)
2005	30	20
2009	40	20
2014	40	16
2019	30	19

Tabelle 18: Mediane Anzahl an Packungsjahren ( PY) bei Männern und Frauen in den Jahren 2005, 2009, 2014 und 2019

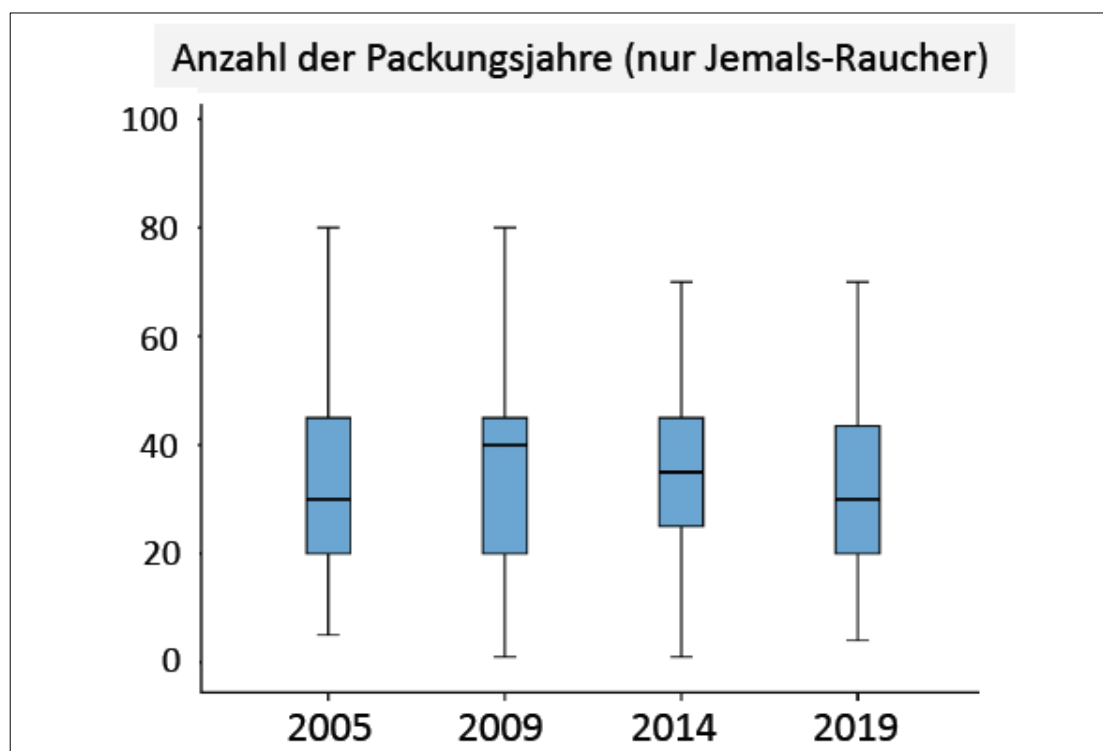


Abbildung 7: Anzahl der Packungsjahre aller Patienten, die jemals geraucht haben (Boxplots). Zwischen den 4 Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

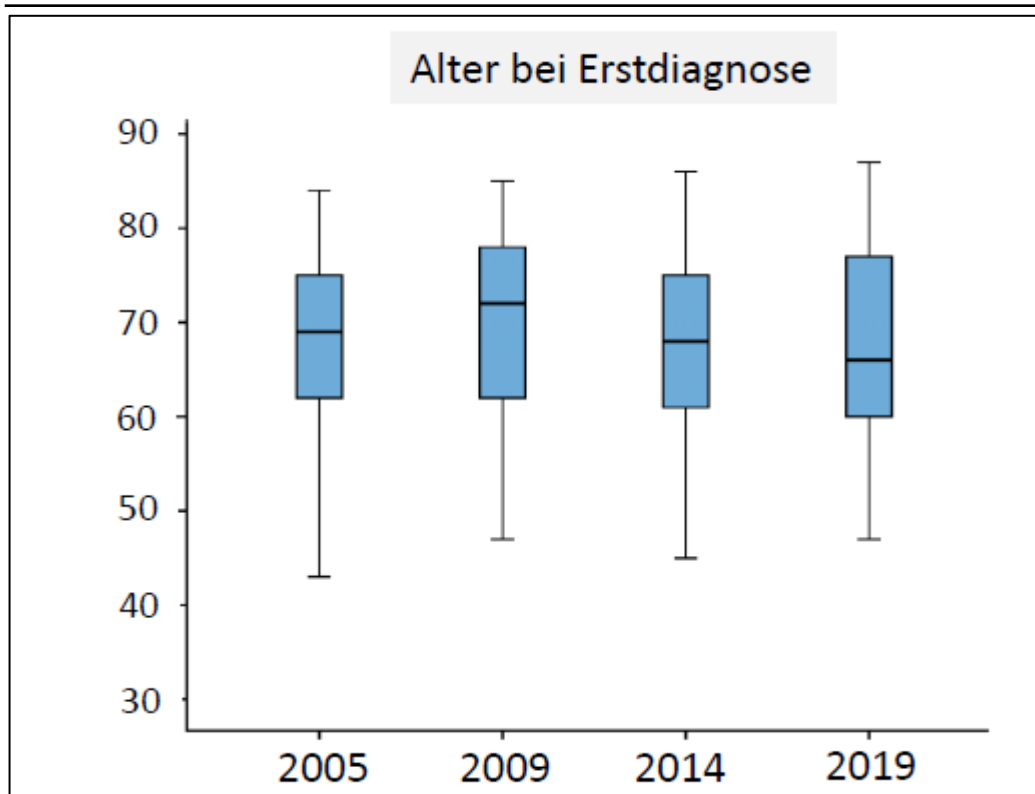


Abbildung 8: Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms (Boxplots). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 4 Gruppen.

### 3.3. Verteilung des Alters und der Komorbiditäten

Bei Betrachtung des Alters aller Patienten bei Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms fand sich kein signifikanter Unterschied in den vier Gruppen von 2005, 2009, 2014 und 2019 (**Abb. 8**). Allerdings zeigte sich seit 2009 ein Trend zum Abfall des medianen Alters bei Erstdiagnose (**Tab. 19**).

Jahr	Medianes Alter	Minimum	Maximum
2005	69	32	84
2009	72	34	85
2014	68	38	86
2019	66	47	87

Tabelle 19: Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms mit Median, Minimum und Maximum in den 4 Gruppen 2005, 2009, 2014 und 2019

Das mediane Alter nahm im untersuchten Zeitraum sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen tendenziell ab. Beide Geschlechter waren im Jahr 2019 bei der

Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms jünger als im Jahr 2005 (**Tab. 20**). Ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bezogen auf das Alter bei Erstdiagnose konnte in einem Mann-Whitney-U-Test (2005 p ,479, 2009 p ,808, 2014 p ,172 und 2019 p ,077) nicht festgestellt werden.

Jahr	Männer (Medianes Alter)	Frauen (Medianes Alter)
2005	69	67
2009	72	70
2014	69,5	65
2019	67,5	65

*Tabelle 20: Medianes Alter der Männer und Frauen bei Erstdiagnose in den Jahren 2005, 2009, 2014 und 2019*

Die Komorbiditäten wurden eingeteilt in die Obergruppen Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Erkrankungen des Gehirns bzw. des zentralen Nervensystems, Gefäßerkrankungen, Diabetes mellitus und chronisch obstruktive Bronchitis. Somit wurden maximal 6 Komorbiditäten-Gruppen erfasst. In allen untersuchten Jahren 2005, 2009, 2014, 2019 und bei der Gesamtzahl der Patienten ergab sich ein Medianwert von 2 Komorbiditäten und somit kein Unterschied in den untersuchten Jahren (**Tab. 21**).

Jahr	Median	Minimum	Maximum
2005	2	0	5
2009	2	0	5
2014	2	0	6
2019	2	0	5

*Tabelle 21: Anzahl der Komorbiditäten in den 4 Gruppen*

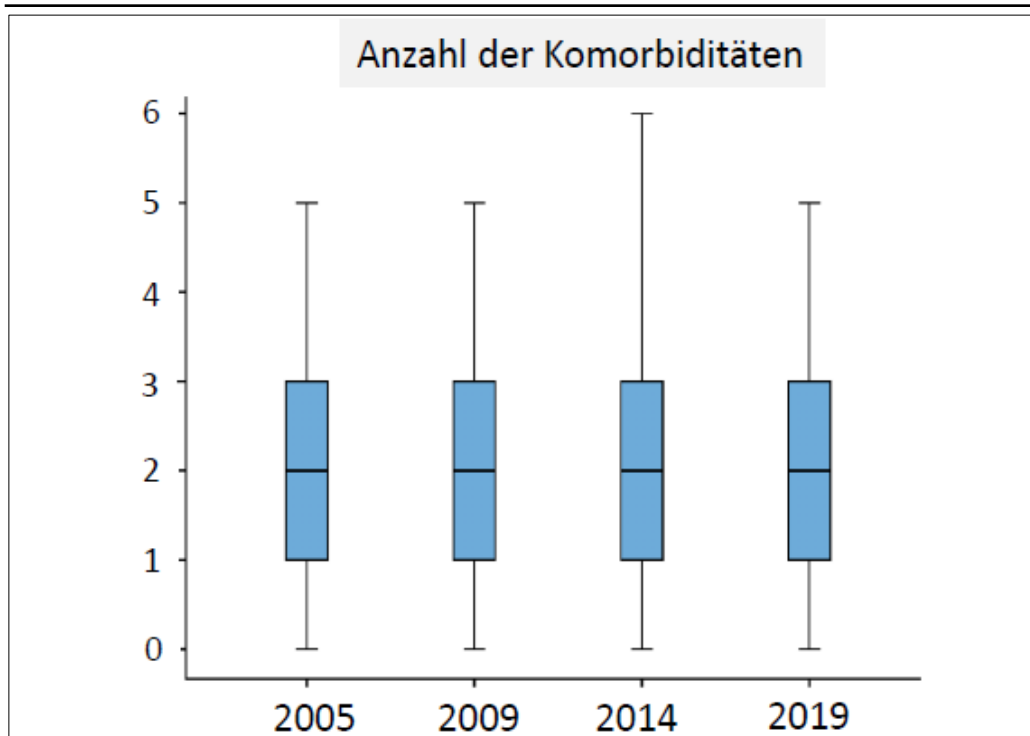


Abbildung 9: Anzahl der Komorbiditäten bei Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms (Boxplots). Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

### 3.4. Extrathorakale Metastasierung

Der Anteil der Patienten mit extrathorakaler Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms nahm im Verlauf stetig zu. Im Jahr 2019 hatten über 60% der Patienten eine extrathorakale Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (**Abb. 10a**).

Mutationsanalysen (Bestimmung einer EGFR-Mutation, ALK-Translokation oder ROS1- Mutation) erfolgten im Jahr 2005 noch nicht. Seit dem Jahr 2009 fand sich eine zunehmende Anzahl von Patienten mit Mutationsanalyse. Im Jahr 2019 wurde das Vorhandensein von Einzelmutationen bei fast 50% der Patienten mit Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms getestet. Hierbei handelt es sich fast ausschließlich um Patienten, die als Karzinomtyp ein histologisch gesichertes Adenokarzinom diagnostiziert bekommen hatten (**Abb. 10b**). Bei SCLC – Patienten erfolgte keine Mutationsanalyse.

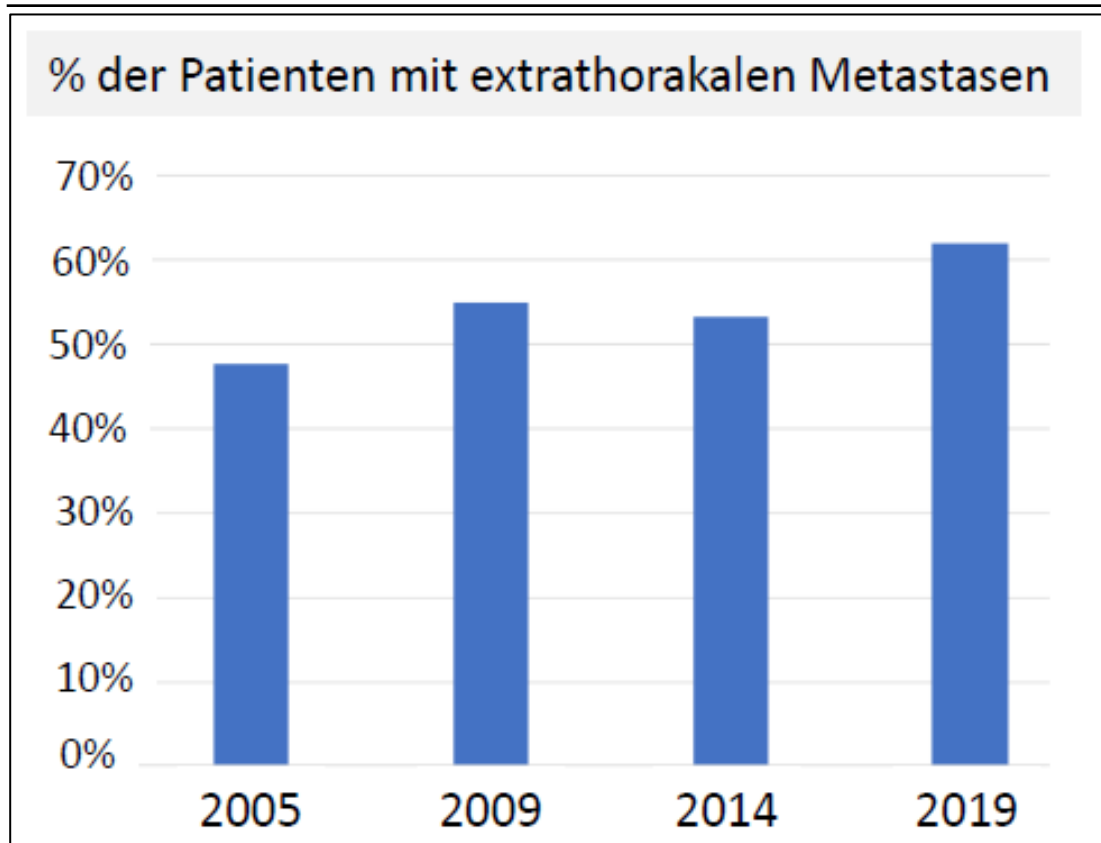


Abbildung 10: Anteil der Patienten mit extrathorakalen Metastasen im Zeitverlauf

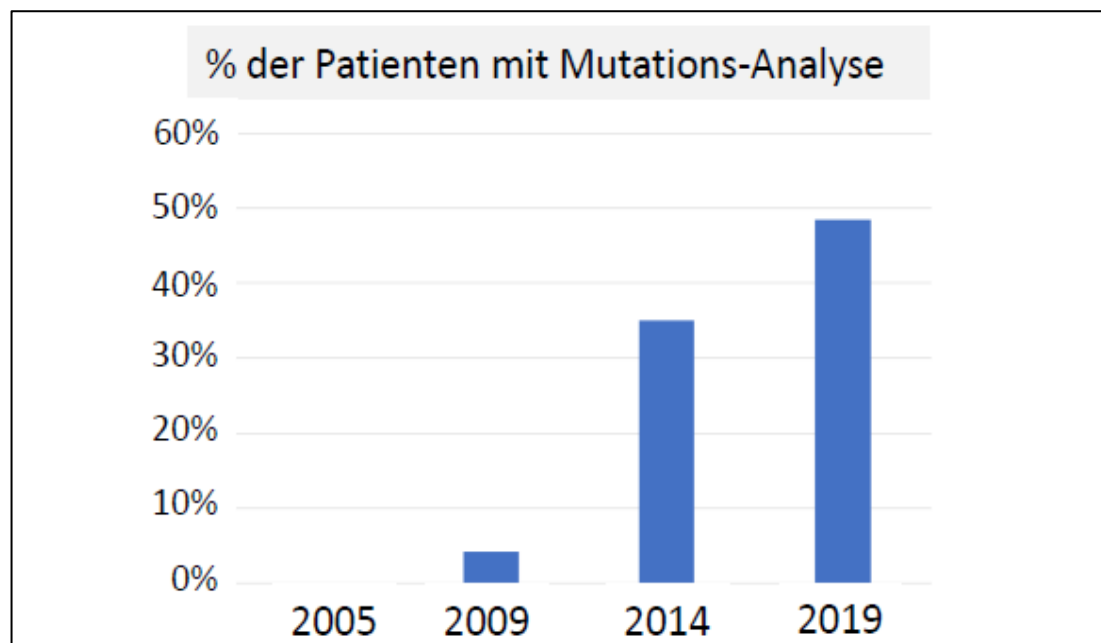


Abbildung 11: Anteil der Patienten mit Mutationsanalyse

### 3.5. Verteilung der Erstlinientherapie

Für die Jahre 2005, 2009 teilten sich die prozentualen Anteile der Erstlinientherapien auf in Operation, inklusive der Patienten mit neoadjuvanter Therapie, in Chemotherapie oder gezielte Tumorthherapie, in Radiochemotherapie, in alleinige Radiotherapie und rein palliative Therapie (best supportive care). Seit 2014 wurden einige Patienten zudem mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) behandelt. Seit Jahr 2019 kamen die seit wenigen Jahren zugelassene kombinierte Immunchemotherapie und die alleinige Immuntherapie hinzu.

Der Anteil der Radiochemotherapie nahm im untersuchten Zeitraum kontinuierlich zu, sodass im Jahr 2019 fast jeder dritte Patient mit einer Radiochemotherapie als Erstlinientherapie behandelt wurde. Zudem spielte die reine Chemotherapie im Jahr 2019 kaum noch eine Rolle. Hinzugekommen waren neue Therapieansätze mit der kombinierten Immun-Chemotherapie und der alleinigen Immuntherapie. Der Anteil der Patienten mit primärer operativer Therapie inklusive neoadjuvanter Therapie nahm tendenziell ab. Bei den Patienten mit Radiotherapie oder rein palliativer Therapie war kein klarer Trend zu erkennen. Im Vergleich zum Jahr 2005, wurden im Jahr 2019 mehr als ein Drittel der Patienten mit einer Erstlinientherapie behandelt, die es 2005 überhaupt noch nicht gab (Immuntherapie, Immunchemotherapie, TKI-Therapie) (**Tab. 22**).

Mit einer gezielten Tumorthherapie (orale Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor) wurden in der Erstlinientherapie im Jahre 2014 insgesamt 4 Patienten, und im Jahre 2019 insgesamt 7 Patienten behandelt (**Abb. 13**).

	2005	2009	2014	2019
OP / Neo	24,4%	7%	23,4%	16,5%
Chemo	39%	46,5%	23,4%	1,1%
RCT	24,4%	26,8%	28,6%	32%
RT	6,1%	7%	16,9%	4,1%
TKI	0%	0%	5,2%	7,2%
IT	0%	0%	0%	20,6%
ICT	0%	0%	0%	11,3%
BSC	6,1%	14,1%	7,8%	7,2%

Tabelle 22: Prozentualer Anteil der Therapien in den 4 untersuchten Gruppen. OP: Operation, Neo: neoadjuvante Therapie, Chemo: alleinige Chemotherapie, RCT: Radiochemotherapie, RT: alleinige Radiotherapie, TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren, IT: Immuntherapie, ICT: Immun-Chemotherapie, BSC: Best supportive care (rein palliative Therapie)

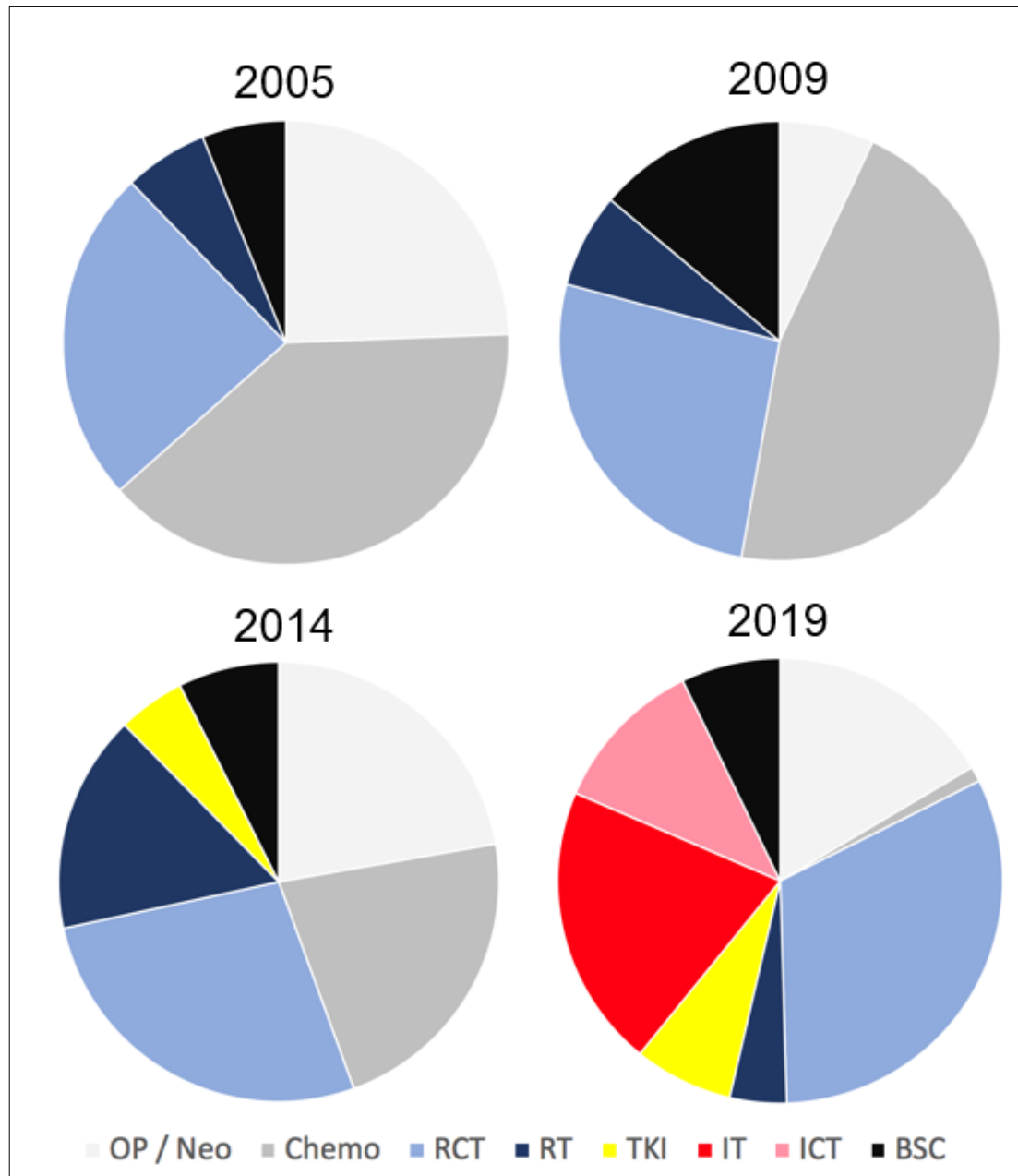


Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Erstlinientherapien im Zeitverlauf. OP: Operation (inklusive Patienten mit neoadjuvanter Therapie), Chemo: alleinige Chemotherapie, RCT: Radiochemotherapie, RT: alleinige Radiotherapie, TKI: orale Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (bei Nachweis einer behandelbaren Mutation), ICT: Kombinierte Immun-Chemotherapie, IT: alleinige Immuntherapie, BSC: Best supportive care (reine palliative Therapie).

### 3.6. Bronchialkarzinom-Subtypen im Zeitverlauf

Im Zeitraum zwischen 2005 und 2019 nahm der prozentuale Anteil der Adenokarzinome kontinuierlich zu, und machte 2019 fast 50% aller diagnostizierten Bronchialkarzinome aus (**Tab. 23**). Im Gegenzug sank im gleichen Zeitraum der Anteil der Plattenepithelkarzinome, auf unter 20% im Jahr 2019. Der Anteil der SCLC nahm im Zeitraum zwischen 2005 und 2014 zunächst ab, im Jahre 2019 kam es zu keinem weiteren Abfall, der Anteil der SCLC an allen Bronchialkarzinomen blieb aber unter 20% (**Tab. 23**). Der prozentuale Anteil der NSCLC ohne Zuordnung und der unklaren Tumore blieb im Zeitraum zwischen 2005 und 2019 weitgehend konstant (**Tab. 23**).

Jahr der Erstdiagnose (Anzahl der Patienten)	2005 (n = 82)	2009 (n = 70)	2014 (n = 73)	2019 (n = 97)
NSCLC: Adenokarzinom (% aller Tumore)	24 (29,3%)	27 (38,6%)	31 (42,5%)	48 (49,5%)
NSCLC: Plattenepithelkarzinom (% aller Tumore)	26 (31,7%)	20 (28,6%)	22 (30,1%)	19 (19,6%)
NSCLC: Großzellig-neuroendokrin (% aller Tumore)	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)
NSCLC: ohne Zuordnung (% aller Tumore)	6 (7,3%)	5 (7,1%)	5 (6,8%)	10 (10,3%)
SCLC (% aller Tumore)	23 (28,0%)	15 (21,4%)	10 (13,7%)	17 (17,5%)
Unklar (% aller Tumore)	3 (3,7%)	2 (2,9%)	5 (6,8%)	4 (4,1%)

Tabelle 23: Prozentualer Anteil der Bronchialkarzinom-Subtypen im Zeitverlauf (nach den neuen Kriterien der 4. Auflage der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2015). NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom

In einer Subgruppen-Analyse wurde ferner untersucht, anhand welcher Präparate die Diagnose gestellt wurde (Diagnose nur per Zytologie, Diagnose nur per Biopsie oder Diagnose am OP-Präparat)(**Tab. 24**). Die Zahl der allein durch Zytologie diagnostizierten Bronchialkarzinome war gering, und sank zudem im Zeitraum zwischen 2005 und 2019 kontinuierlich (im Jahr 2019 nur noch 1 Fall). Die Mehrheit der Diagnosen wurde nur per Biopsie gestellt: hier zeigte sich eine prozentuale Zunahme der Adenokarzinome und eine prozentuale Abnahme der Plattenepithelkarzinome im Zeitverlauf (**Tab. 24**). Auch bei den anhand von OP-Präparaten diagnostizierten Bronchialkarzinomen nahm im Zeitraum zwischen 2005



und 2019 der prozentuale Anteil der Adenokarzinome zu und der prozentuale Anteil der Plattenepithelkarzinome ab (**Tab. 24**).

	2005	2009	2014	2019
<b>Diagnose nur per Zytologie:</b>	<b>n = 6</b>	<b>n = 5</b>	<b>n = 3</b>	<b>n = 1</b>
NSCLC: Plattenepithelkarzinom (PEC) favorisiert	1	0	0	0
NSCLC: Adenokarzinom favorisiert	3	4	2	1
NSCLC: ohne Zuordnung	1	0	0	0
SCLC	1	0	1	0
Unklar	0	1	0	0
<b>Diagnose nur per Biopsie:</b>	<b>n = 63</b>	<b>n = 59</b>	<b>n = 57</b>	<b>n = 73</b>
Adenokarzinom	19	17	5	23
Plattenepithelkarzinom (PEC)	19	20	13	12
NSCLC mit Immunhistologie:				
- Immunphänotyp: Adenokarzinom	2	3	19	11
- Immunphänotyp: PEC	0	0	4	3
- Großzellig-Neuroendokrin	0	1	0	0
- Null-Immunphänotyp	3	2	1	2
NSCLC ohne Immunhistologie: ohne Zuordnung	2	2	4	6
SCLC	18	13	9	16
Unklar	0	1	2	0
<b>Diagnose am OP-Präparat:</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 6</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 23</b>
Adenokarzinom	0	3	5	13
Plattenepithelkarzinom (PEC)	6	0	5	4
Großzellig/Null-Phänotyp	0	1	0	1
Großzellig-Neuroendokrin	0	0	0	0
SCLC	4	2	0	1
Unklar	3	0	3	4

*Tabelle 24: Prozentualer Anteil der Bronchialkarzinom-Subtypen im Zeitverlauf (nach den neuen Kriterien der 4. Auflage der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2015) je nach Präparat, anhand dessen die Diagnose gestellt wurde. NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom, PEC: Plattenepithelkarzinom.*

Der PD-L1-Status wurde in den Jahren 2005, 2009 und 2014 bei keinem Patienten erhoben (**Tab. 25**). Im Jahr 2019 wurde der PD-L1-Status hingegen bei über 70% der Fälle erhoben (**Tab. 25**). In fast 30% aller PD-L1-Bestimmungen im Jahr 2019 fand sich eine Expression von PD-L1 in mindestens 50% der Tumorzellen (**Tab. 25**), bei diesen Patienten bestand also formal die Zulassung einer Erstlinientherapie mit einer alleinigen Immuntherapie.

---

<b>Jahr</b>	<b>2005</b>	<b>2009</b>	<b>2014</b>	<b>2019</b>
PD-L1-Status erfasst (% aller Proben)	0%	0%	0%	71/97 (73,2%)
PD-L1 > oder = 50% (% aller Proben)	0%	0%	0%	20/71 (28,2%)

*Tabelle 25: Prozentualer Anteil der Fälle, in denen der PD-L1-Status erhoben wurde, je nach Jahr. PD-L1: Programmed death ligand 1.*

### 3.7. Zusatzanalyse: Einfluss des Geschlechtes auf die Tumorcharakteristika

Die Daten aller Patienten mit Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms der untersuchten Jahre 2005, 2009, 2014 und 2019 wurden zusammengefasst und explorativ bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf das Auftreten der häufigsten Karzinomtypen untersucht (**Tab. 26**).

Karzinomtyp	Männer	Frauen
SCLC	20,1%	20,4%
Adenokarzinom	33,8%	54,6%
Plattenepithelkarzinom	31,5%	15,7%

*Tabelle 26: Prozentualer Anteil an den einzelnen Karzinomtypen bei Männern und Frauen*

Hierbei zeigt sich bezüglich des SCLC keinerlei Unterschied zwischen den Geschlechtern (**Tab. 26**). Im Gegensatz dazu fand sich bei den Frauen im Vergleich zu den Männern ein deutlich höherer Anteil an Adenokarzinomen und ein deutlich niedrigerer Anteil an Plattenepithelkarzinomen (**Tab. 26**).

### 3.8. Zusatzanalyse: Einfluss des Rauchens auf die Tumorcharakteristika

Auch in dieser Zusatzanalyse wurden die Daten aller Patienten der untersuchten Jahre 2005, 2009, 2014 und 2019 explorativ analysiert. In beiden Gruppen wurden die Daten von Männern und Frauen zusammen erfasst. Unterschieden wurden die zwei Patientengruppen anhand der Anzahl der Packungsjahre. Die erste Gruppe beinhaltet alle Patienten mit einer Packungsjahr - Anzahl < 30 PY (inkl. Nieraucher) (Gruppe 1: 154 Patienten). In die zweite Gruppe (Gruppe 2) wurden 173 Patienten mit  $\geq 30$  Packungsjahren eingeschlossen. In dieser Zusatzanalyse wurde die Aufteilung auf die häufigsten Karzinomtypen analysiert (**Tab. 27**).

Karzinomtyp	Gruppe 1 (<30 PY)	Gruppe 2 ( $\geq 30$ PY)
SCLC	18,2 %	22,0 %
Adenokarzinom	45,5 %	36,4 %
Plattenepithelkarzinom	24,0 %	28,3 %

*Tabelle 27: Einfluss der Anzahl der Packungsjahre auf das Auftreten bestimmter Karzinom-Subtypen.*

In der Gruppe der Patienten mit weniger als 30 PY war das Adenokarzinom deutlich häufiger, in der Gruppe der Patienten mit mindestens 30 PY war das SCLC und das Plattenepithelkarzinom häufiger (**Tab. 27**).

---

## 4. Diskussion

Als Ursachen der steigenden Inzidenz des Bronchialkarzinoms werden vor allen ein stärkerer Tabakkonsum und die steigende Lebenserwartung angenommen. Die vorliegende Analyse der Patienten mit einer Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms in der Abteilung für Pneumologie der Universitätsmedizin Rostock in den Jahren 2005 bis 2019 zeigt das Gegenteil: In den letzten 15 Jahren sank das Alter bei Erstdiagnose zudem nahm die Rauchexposition ab. Zu vermuten sind ursächlich andere Faktoren wie z.B. der höhere Anteil und das veränderte Rauchverhalten der (suszeptibleren) Frauen, Änderungen des Mikrobioms und eine zunehmende Feinstaubexposition zur Zunahme der Bronchialkarzinome beitragen. Zudem vollzog sich ein starker Wandel in der Erstlinientherapie des Bronchialkarzinoms in den letzten 15 Jahren, weg von einer alleinigen Chemotherapie, hin zur immuntherapeutischen oder auf Treibermutationen ausgerichteten Präzisionstherapie.

### 4.1. Zunahme des Bronchialkarzinoms bei Frauen

In der Abteilung für Pneumologie der Universitätsmedizin Rostock ließ sich im untersuchten Zeitraum (2005 bis 2019) eine Tendenz zur Zunahme des Anteils an Frauen an allen Patienten mit Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms nachweisen. Dies ist in Übereinstimmung mit aktuell publizierten Daten (58, 59) (**Abb. 14**).

Hierfür gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Einerseits haben Frauen generell eine höhere Suszeptibilität (59) bezüglich typischer Noxen, die ein Bronchialkarzinom auslösen können (60). Andererseits könnte ein zunehmender Tabakkonsum unter Frauen für diesen Anstieg verantwortlich zeichnen (64; 61). Im Jahr 2019 zeigte sich aber wieder ein Rückgang des Tabakkonsums bei den Patienten. Dies bestätigen auch internationale Analysen, die eine Abnahme der Bronchialkarzinome aufgrund eines Rauchens beschreiben, bei gleichzeitig steigender Zahl an Todesfällen aufgrund eines Bronchialkarzinoms (62). Der allgemeine Anstieg an Bronchialkarzinomen könnte auch mit der gestiegenen Lebenserwartung zusammenhängen. Die durchschnittliche Lebenserwartung lag im Zeitraum 2006/2008 bei Männern bei 77,2 Jahren und bei Frauen bei 82,4 Jahren. In 10 Jahren (2016/2018) stieg die Lebenserwartung bei Männern um 1,3 Jahre auf 78,5 Jahre und bei Frauen um 0,9 Jahre auf 83,3 Jahre (78) (**Abb. 15**). Allerdings ergab sich in

unseren Analysen im Zeitverlauf ein klarer Trend zur Abnahme des Alters bei Erstdiagnose.

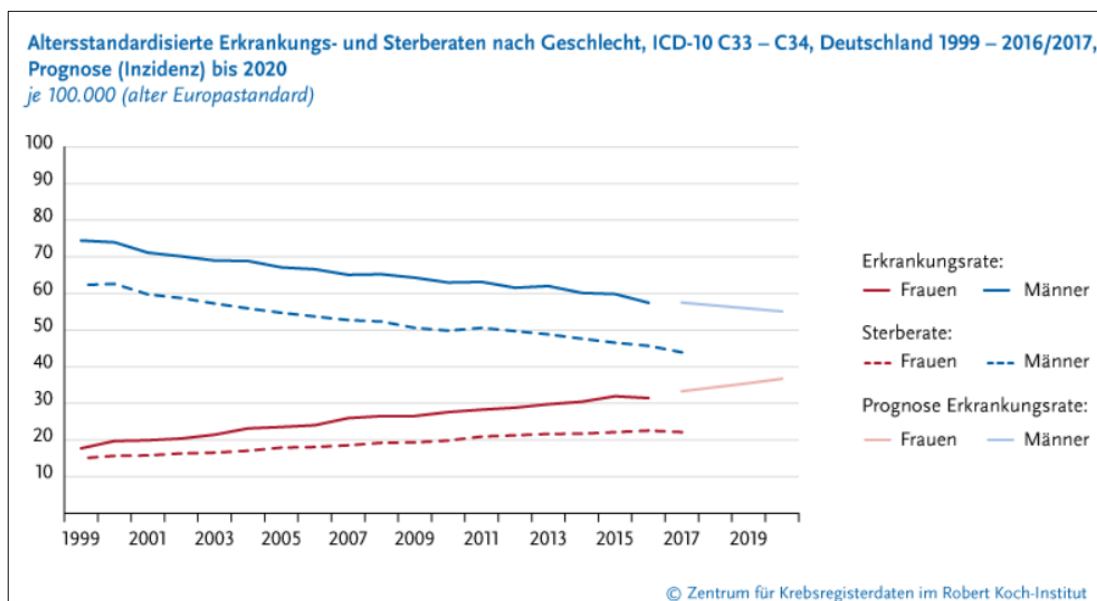


Abbildung 13: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, Bösartige Neubildung der Trachea, der Bronchien und der Lunge, Deutschland 1999 - 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100 000 (64)

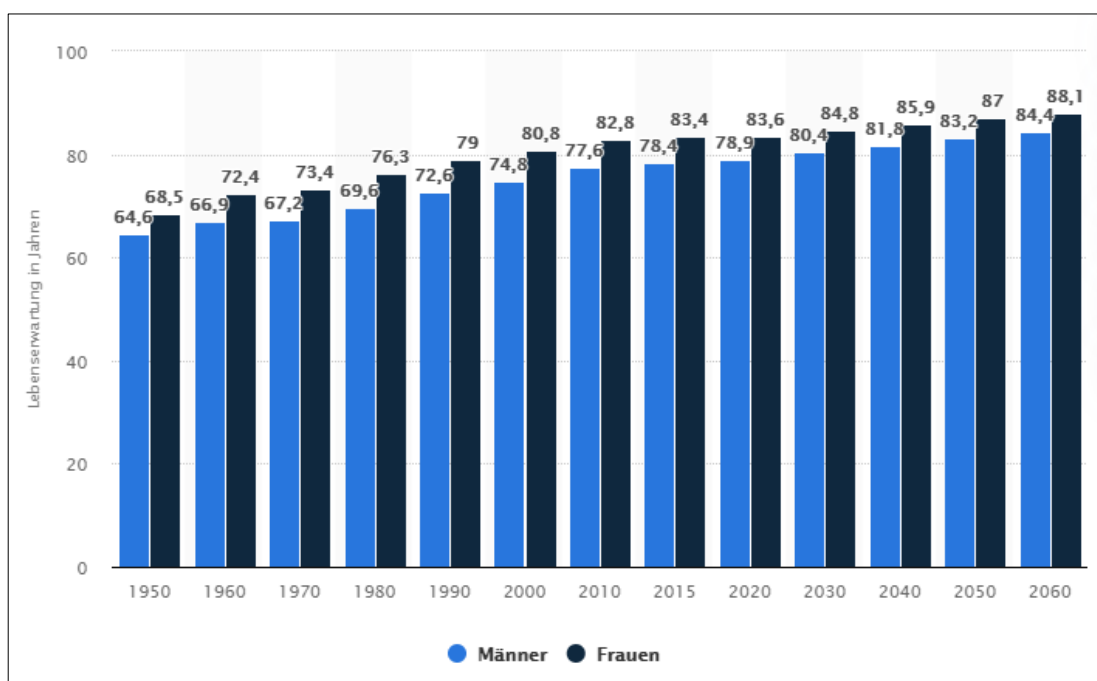


Abbildung 14: Entwicklung der Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland nach Geschlecht, entnommen aus (78)

## 4.2. Gesamtrauchexposition der Patienten

In den ersten drei untersuchten Gruppen (2005, 2009 und 2014) zeigt sich ein zunehmender prozentualer Anteil der Patienten, die jemals geraucht haben. Im Jahr 2019 fiel dieser Anteil aber wieder ab. Ähnlich verhält sich die Anzahl der Packungsjahre bei allen Patienten der untersuchten Gruppen. Zunächst nahm die Zahl der Packungsjahre bis 2014 zu, im Jahr 2019 dann wieder ab. Bei den Patienten mit der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms, die jemals geraucht haben, ist die fallende Tendenz bereits im Jahr 2014 sichtbar. Passend dazu nimmt in Deutschland die Anzahl der rauchenden Menschen schrittweise ab (65) (**Abb. 16**), dazu könnten die Beschränkung der Werbung von Tabakwaren, Warnhinweise und Steuererhöhungen beigetragen haben (**Abb. 17**) (85).

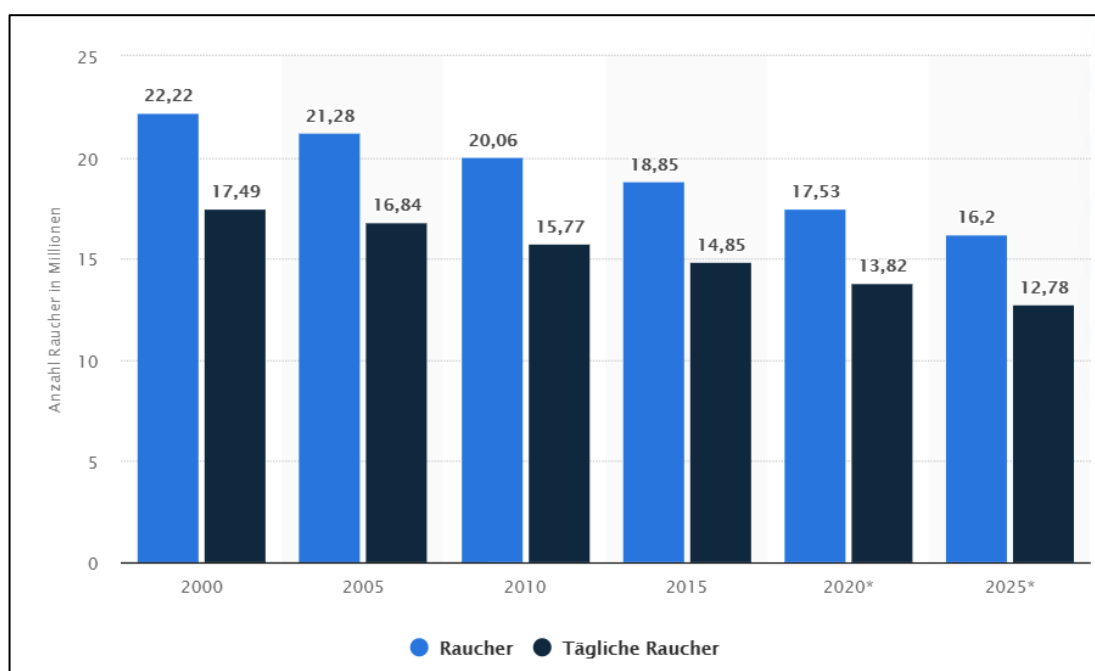


Abbildung 15: Anzahl der Raucher in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2025 (in Millionen). Entnommen aus (65)

Trotz der Abnahme des Rauchens nimmt die Häufigkeit der Diagnose eines Bronchialkarzinoms stetig zu (63, 64). Ein Grund hierfür könnte die Zunahme des Frauenanteils an den Erstdiagnosen eines Bronchialkarzinoms (aufgrund eines vermehrten und früheren Tabakkonsums und einer höheren Suszeptibilität) sein (60, 61).

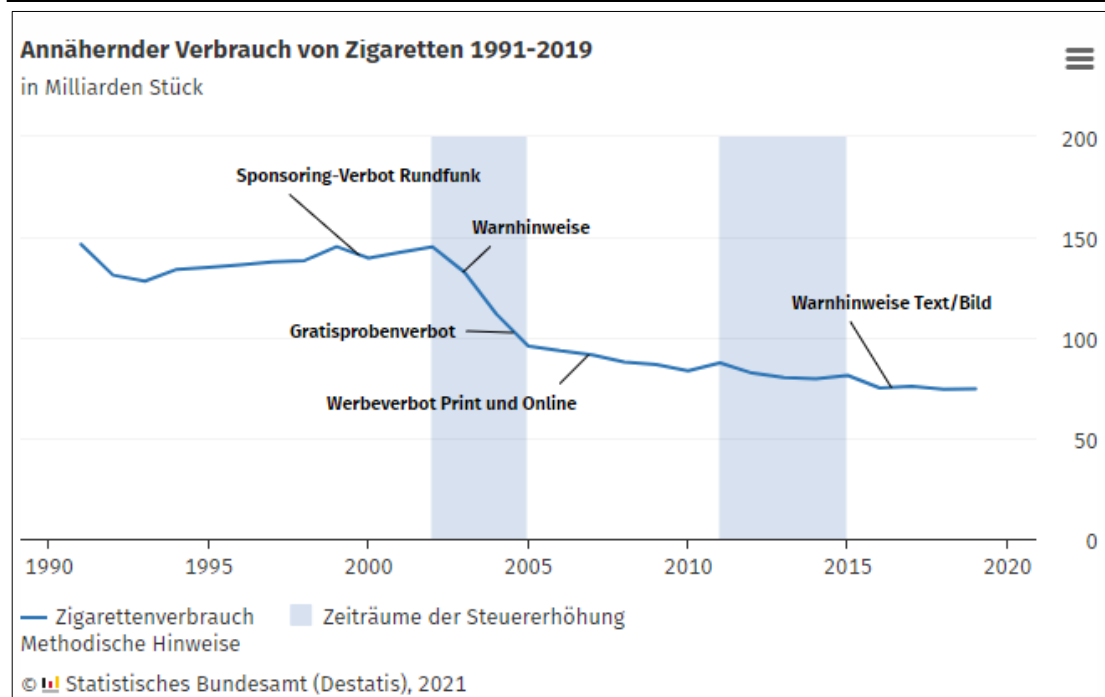


Abbildung 16: Verbrauch von Zigaretten in Deutschland. Entnommen aus (85)

Auch die Feinstaubbelastung wird als mitursächlich für die steigende Zahl der Bronchialkarzinome angesehen (66). Der zunehmenden Belastung mit Feinstaub (Particulate Matter, PM) mit einem maximalen Durchmesser von  $2,5 \mu\text{g}$  Durchmesser wird ein Anstieg der Gesamtmortalität um 6% und der Lungenkrebsmortalität um 14% angelastet (68, 70). Feinstaub kann genetische Veränderungen verursachen, die eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des Bronchialkarzinoms spielen (84). Andere Risikofaktoren, die die Entstehung eines Bronchialkarzinoms begünstigen können, sind z.B. berufliche Expositionen, chronische Lungenerkrankungen (81) und der sich ändernde Lebensstil (63). Passend zum letzteren Punkt wurde eine Rolle des sich ändernden Mikrobioms (71) bezüglich der steigenden Prävalenz des Bronchialkarzinoms postuliert (72, 87).

### 4.3. Alter bei Erstdiagnose und Metastasierung

Wir fanden einen Trend zur Abnahme des medianen Alters bei Erstdiagnose und einen Trend zu vermehrter extrathorakaler Metastasierung bei Erstdiagnose im Zeitverlauf. Da der Frauenanteil bei den erstdiagnostizierten Bronchialkarzinomen zunehmend ist und Frauen früher an einem Bronchialkarzinom erkranken, ist hier ein Zusammenhang zum abnehmenden Alter wahrscheinlich (58, 59, 60, 95). Wir fanden zudem heraus, dass der prozentuale Anteil der Frauen steigt. Da diese bei



Erstdiagnose jünger sind (96), lässt sich auch hiermit das abnehmende Alter erklären. Weiterhin ließ sich in dieser Studie auch bei den Männern ein Trend zum jüngeren Alter bei der Erstdiagnose nachweisen.

Weitere mögliche Ursachen für das sinkende Alter bei Erstdiagnose sind Zufallsbefunde eines Bronchialkarzinoms, die bei der Diagnostik im Rahmen anderer Erkrankungen gefunden werden. Passend dazu gibt es aktuell Bestrebungen, ein Lungenkrebs-Screening bei Risikopatienten nicht nur in den USA, sondern auch in Europa durchzuführen (73, 74, 79). Dies könnte das Alter bei Erstdiagnose weiter senken. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass aktuelle Raucher zu einem früheren Lebens-Zeitpunkt mit dem Rauchen anfangen als frühere Generationen (80): dies könnte das Tumor-Risiko steigern.

Die Zunahme der extrathorakalen Metastasierung könnte u.a. auf eine umfangreichere und technisch hochwertigere Diagnostik, z. B. Staging mittels FDG-PET-CT, zurückzuführen sein (75,76,77,82). Andererseits ist es aber nicht ausgeschlossen, dass die Tumore eine höhere Metastasierungs-Neigung aufweisen: so könnte z.B. ein Zusammenhang mit dem zunehmenden Anteil an Adenokarzinom und dem abnehmenden Anteil an Plattenepithelkarzinomen postuliert werden.

#### **4.4. Änderungen der Karzinomarten im Zeitverlauf**

Auffällig war in unserer Analyse der stetig steigende Anteil der Adenokarzinome im Zeitverlauf. Der prozentuale Anteil der Plattenepithelkarzinome und der SCLC nahm parallel ab. In der Zusatzanalyse des Einflusses des Rauchens auf die Tumorcharakteristika wurden in der Gruppe mit der höheren Anzahl an Packungsjahren prozentual mehr Plattenepithelkarzinome nachgewiesen als in der Gruppe mit der geringeren Anzahl an Packungsjahren. Weiterhin zeigte sich in der Zusatzanalyse des Einflusses des Geschlechtes auf die Tumorcharakteristika, dass Frauen prozentual häufiger an Adenokarzinomen und Männer prozentual häufiger an Plattenepithelkarzinomen erkranken. Plattenepithelkarzinome werden häufiger bei Rauchern bzw. Rauchern mit hohem Tabakkonsum nachgewiesen, während Adenokarzinome häufiger bei Nierauchern bzw. Rauchern mit niedrigem Tabakkonsum nachgewiesen werden (86, 88). Somit könnte die Zunahme der Adenokarzinome und die Abnahme der Plattenepithelkarzinome u.a. in Zusammenhang mit einer geringeren Rauchexposition stehen. Die steigende

Inzidenz von Adenokarzinomen könnte bei Frauen auch geschlechtsspezifische hormonelle Ursachen haben (83). Auch der Wechsel der WHO-Klassifikation der Bronchialkarzinome im Jahr 2015 und damit die Änderung der Kriterien für die Festlegung des histologischen Typs des Bronchialkarzinoms ist zum Teil mitverantwortlich für die Veränderung der Anteile der Karzinomarten (19).

## 4.5. Umbruch der Erstlinientherapien im Zeitverlauf

Auffällig in unseren Analysen war die starke Änderung der Erstlinientherapien im Zeitverlauf. Während sich 2005 und 2009 die Erstlinientherapien auf Operation, Chemotherapie, Radiochemotherapie und alleinige Radiotherapie beschränkte, wurden 2019 mehr als ein Drittel aller Patienten entweder mit gezielten oralen Medikamenten zur Behandlung von Treibermutationen oder mit einer Immuntherapie in der Erstlinien-Therapie behandelt. Einen relativ konstanten Anteil an der Erstlinientherapie hatte in den genannten Jahren die rein palliative Therapie. Im Untersuchungszeitraum nahm der Anteil der primären operativen Therapie inklusive der neoadjuvanten Chemotherapie tendenziell ab. Die alleinige Chemotherapie, die im Jahr 2005 die Erstlinientherapie noch dominierte, war im Jahr 2019 kaum noch von Bedeutung. Interessant ist, dass die kombinierte Radiochemotherapie im Zeitverlauf schrittweise an Bedeutung zunahm: dies könnte einerseits auf einem erhöhten Bewusstsein für diese Therapie-Option beruhen, andererseits aber auch an der zunehmenden Evidenz und Qualität dieser Therapieoption.

In der Behandlung der Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom wurden Treibermutationen identifiziert, speziell die EGFR-Mutation. Die nachgewiesenen Mutationen schafften Ansatzpunkte für eine gezielte Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (90). In der vorliegenden Studie, wurden erstmals 2014 insgesamt 4 Patienten mit einem Tyrosinkinaseinhibitor in der Erstlinientherapie behandelt. Dies entsprach 5,2% der insgesamt erstdiagnostizierten Bronchialkarzinome in der Pneumologie des Zentrums der Inneren Medizin der Universität Rostock. Im Jahr 2019 waren es dann 7 Patienten mit einem prozentualen Anteil von 7,2% der Erstdiagnosen. Bereits seit 2009 ist der prognostische Vorteil einer Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren bei EGFR-Mutationen nachgewiesen worden (91). Weitere Studien folgten mit ähnlichen Ergebnissen, wie z. B. EURTAC-Studie 2012 (92). Seit März 2017 ist mit Osimertinib die 3. Generation der Tyrosinkinaseinhibitoren für die NSCLC-Behandlung zugelassen worden (93).

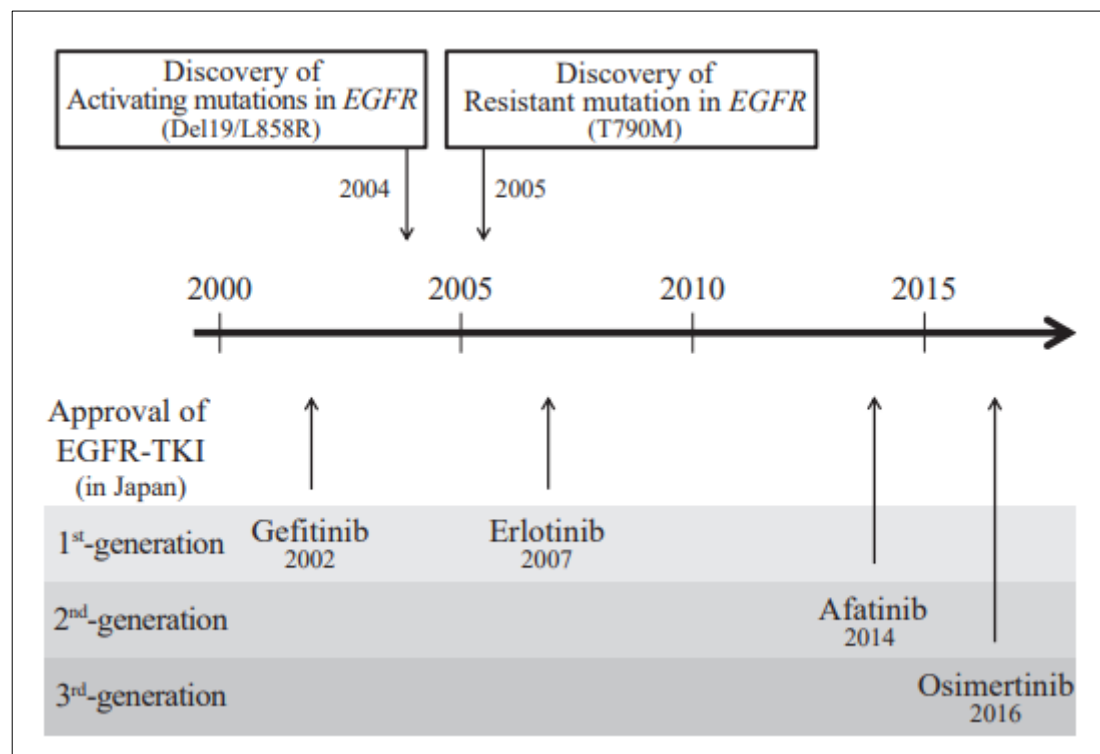


Abbildung 17: Entwicklung der Tyrosinkinaseinhibitoren zur Therapie von NSCLC mit EGFR-Mutationen. Entnommen aus (90)

Im Jahre 2019 wurden die Patienten mit der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms an der Universität Rostock mit den neuen Therapieansätzen einer kombinierten Immunchemotherapie und der alleinigen Immuntherapie behandelt (11,3% der Patienten erhielten eine kombinierte Immunchemotherapie und 20,6% der Patienten eine alleinige Immuntherapie). Dies spiegelt die starke Datenlage und die Zulassungen für diese Therapie in den letzten Jahren wieder (89). PD-L1-Inhibitoren werden als Immuntherapie bei Nachweis einer hohen PD-L1-Expression ( $>$  oder  $=$  50%) verabreicht. Als Erstlinientherapie kommen sie zum Einsatz bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab in der offenen Phase-III-Studie KEYNOTE-024 wurde ein verbessertes progressionsfreies Überleben nachgewiesen (97). Auffällig ist, dass nur 20,6 % der Patienten eine alleinige Immuntherapie bekamen, wenngleich bei fast 30% der Patienten eine hohe PD-L1-Expression (mindestens 50% der Tumorzellen) und somit die formale Zulassung einer alleinigen Immuntherapie-Erstlinien-Therapie vorlag. Ursache hierfür ist der Umstand, dass bei hoher Tumorlast bzw. hohem Therapie-Druck auch bei hoher PD-L1-Expression oft eine kombinierte Immunchemotherapie als Erstlinientherapie gewählt wird. Die kombinierte

---

Immunchemotherapie als Erstlinien-Behandlung des SCLC wurde erst 2020 als neuer Standard eingeführt, so dass dies noch keinen Einfluss auf unsere Daten hatte (56,94).

## 4.6. Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Limitationen:

- Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit war retrospektiv. Alle Daten beruhen auf den Dokumentationen der Entlassungsberichte und in den Krankenakten. Somit kann hier eine Verzerrung der Ergebnisse durch inkorrekte oder unvollständige Dokumentationen nicht ausgeschlossen werden. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten sich nicht vollständig an alle Ereignisse in ihrem Leben (z.B. Anzahl der Packungsjahre) erinnerten.
- Aufgrund unvollständiger Angaben in den Akten und fehlender CT-Bilder aus den Jahren 2005 und 2009 konnte eine durchgehende Klassifikation aller Patienten nach UICC/TNM-Kriterien nicht vorgenommen werden. Eine Korrelation mit den Veränderungen der histologischen Subtypen war daher nicht möglich.
- Durch die Änderung der Diagnostik-Kriterien durch die WHO im Jahre 2015 kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die histologische Bewertung der Präparate an den verschiedenen Zeitpunkten unterschied. Insbesondere kann nicht ausgeschlossen werden, dass die histologische Bewertung im Jahr 2019 sich im Einzelfall von den histologischen Bewertungen an den anderen 3 Zeitpunkten (2005, 2009, 2014) unterschied.
- Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Universitätsklinik Rostock die Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms erhielten. Hier kann ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden, da möglicherweise ambulant diagnostizierte Patienten andere Tumor- und Erkrankungs-Charakteristika aufwiesen.
- Eine weitere Limitation besteht in der Kapazität der Betten auf der pneumologischen Station im Zentrum der Inneren Medizin der Universität Rostock. Aufgrund des chronischen Bettenmangels können nicht alle Patienten mit dem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom aufgenommen werden. Somit könnte hier ein Selektions-Bias zugunsten von schwerer erkrankten bzw. schon stärker metastasierten Patienten aufgetreten sein.

---

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Entwicklung des Bronchialkarzinoms über einen Zeitraum von 15 Jahren anhand von ausgewählten Jahren (2005, 2009, 2014 und 2019) hinsichtlich der epidemiologischen und tumorspezifischen Daten zu analysieren und die Änderungen in der Erstlinien-Therapie zu dokumentieren. Es wurden retrospektiv Daten der Patienten ausgewertet, bei denen die Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms in der Abteilung Pneumologie der Universitätsmedizin Rostock gestellt wurde. Ausgewertet wurden epidemiologische Daten wie das Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose und die Anzahl der Packungsjahre. Zudem wurden Daten wie die Histologie, extrathorakale Metastasierung und Komorbiditäten erfasst. Schließlich wurde die Art der Erstlinientherapie analysiert.

Es wurden insgesamt 328 Patienten mit der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms eingeschlossen. Es zeigte sich ein zunehmender Anteil an Frauen, und ein Trend zum jüngeren Alter bei der Erstdiagnose. Interessanterweise zeigte sich im Zeitverlauf ein Trend zu einer geringeren Rauchexposition der Patienten. Bezüglich des Tumortyps war die deutliche und stetige Zunahme der Adenokarzinome am auffälligsten (von ca. 30% im Jahr 2015 auf über 50% im Jahr 2019). Auffallend war zudem ein zunehmender Anteil an Patienten mit extrathorakalen Metastasen bei Erstdiagnose. Bezüglich der Erstlinientherapien zeigte sich ein fundamentaler Wandel im Zeitverlauf: die alleinige Chemotherapie, die im Jahr 2005 noch die Erstlinientherapie dominierte, verlor fast vollständig an Bedeutung, derweil der Anteil an Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie, Immuntherapie, kombinierter Immun-Chemotherapie und oraler Therapie von Treibermutationen deutlich zunahm.

Als Ursachen der steigenden Inzidenz des Bronchialkarzinoms werden gemeinhin ein stärkerer Tabakkonsum und die steigende Lebenserwartung angenommen. Unsere Analyse zeigt das Gegenteil: in den letzten 15 Jahren sank das Alter bei Erstdiagnose und die Patienten hatten eine abnehmende Rauchexposition. Wir haben daher die Hypothese aufgestellt, dass andere Faktoren wie z.B. der höhere Anteil und das veränderte Rauchverhalten der (suszeptibleren) Frauen, Änderungen des Mikrobioms und eine zunehmende Feinstaubexposition zur Zunahme der Bronchialkarzinome beitragen. Unsere Studie bestätigt zudem, dass sich ein fundamentaler Wandel in der Erstlinientherapie des Bronchialkarzinoms in den letzten 15 Jahren vollzogen hat.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Statistisches Bundesamt; Gesundheit. Todesursachen; letzter Zugriff 16.07.2020; URL: [www.destatis.de](http://www.destatis.de)
- (2) Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
- (3) Statistisches Bundesamt; Gesundheit. Häufigste Todesursachen männlich; letzter Zugriff 16.07.2020; URL: [www.destatis.de](http://www.destatis.de)
- (4) Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A.; *Cancer statistics, 2017.* CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017;67: 7-30
- (5) Statistisches Bundesamt; Gesundheit. Häufigste Todesursachen weiblich; letzter Zugriff 16.07.2020; URL: [www.destatis.de](http://www.destatis.de)
- (6) Statistisches Bundesamt; Gesundheit. Todesursachen. Sterbefälle 2015; letzter Zugriff 08.05.2017; URL: [www.destatis.de](http://www.destatis.de)
- (7) Spiro S et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer; Symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndroms. ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 132; 149S – 160S
- (8) Carbone PP et al; Lung cancer, perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73; 1003 – 1024
- (9) Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL; The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225 – 230
- (10) International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: World Health Organization, 2004

- (11) Schwartz A, Cote M. Epidemiology of Lung cancer. In: Ahmad A, Gadgeel SM, eds. Lung cancer and personalized medicine: current knowledge and therapies. New York: Springer, 2016:21-41
- (12) Butz M. Beruflich verursachte Krebserkrankungen, eine Darstellung der im Zeitraum 1978 – 2003 anerkannten Berufskrankheiten. St. Augustin: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 2005
- (13) Peschel B, Jöckel KH, Wichmann HE. Luftverunreinigung und Lungenkrebs. *Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie* 1995; 26: 134 – 153
- (14) Travis WD, et al., The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(9): p. 1243-60
- (15) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:668-84
- (16) Reck M, Rabe KF, Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer; *N Engl J Med* 2017;377:849-61
- (17) Chennagiri, N. et al. Orthogonal NGS for High Throughput Clinical Diagnostics. *Sci. Rep.*6, 24650
- (18) Volckmar AL, Leichsenring J, Kirchner M, Christopoulos P, Neumann O, Budczies J, de Oliveira CMM, Rempel E, Buchhalter I, Brandt R, Allgäuer M, Talla SB, von Winterfeld M, Herpel E, Goeppert B, Lier A, Winter H, Brummer T, Fröhling S, Faehling M, Fischer JR, Heußel CP, Herth F, Lasitschka F, Schirmacher P, Thomas M, Endris V, Penzel R, Stenzinger A, Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. *Int J Cancer*. 2019 Jan 17.
- (19) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Lang-version 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff am: 05.07.2020)

- (20) Deutsche Krebsgesellschaft, Krebsarten/Lungenkrebs/Therapie/Therapie-nichtkleinzelliger-Lungenkarzinome-NSCLC; letzter Zugriff 01.07.2020; URL: [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)
- (21) Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanism of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014;23:356-66
- (22) Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703
- (23) Pisapia P, Lozano MD, Vigliar E, Bellevicine C, Pepe F, Malapelle U, Troncione G. ALK und ROS1 testing on lung cancer cytologic samples: Perspectives. *Cancer Cytopathol.* 2017 Nov; 125(11):817-830
- (24) Savic S, Rothschild S, Bubendorf L, Lonely driver ROS1. *J Thorac Oncol.* 2017;12:776-777
- (25) Brosseau S, Oulkhair Y, Naltet C, et al. ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer (NSCLC): a new target for a small subset of patients but a giant leap in therapeutics. *Curr Pulmonol Rep.* 2016;5:57-62
- (26) Universimed. Medizin im Fokus; PD-L1-Immunhistochemie als Biomarker; letzter Zugriff 13.04.2020; URL: [www.universimed.com](http://www.universimed.com)
- (27) Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, Papotti M, Cassoni P. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch.* 2018 Apr;472(4):519-531.
- (28) Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. Eighth ed. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2017
- (29) Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017;151: 193-203
- (30) Feng SH, Yang ST. The new 8<sup>th</sup> TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn Interv Radiol* 2019; 25:270-279



- (31) Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10:1515-1522
- (32) onkopedia; Lungenkarzinom kleinzellig SCLC; letzter Zugriff 07.07.2020; URL: [www.onkopedia.com/de](http://www.onkopedia.com/de)
- (33) Ross JS, Wang K, Elkadi OR, et al. Next-generation sequencing reveals frequent consistent genomic alterations in small cell undifferentiated lung cancer. *J Clin Pathol.* 2014;67(9):772-776.
- (34) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(1):39-51.
- (35) Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA. Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc.* August 2019;94(8):1599-1622.
- (36) Detterbeck, F.C., General aspects of surgical treatment. In: *Diagnosis and treatment of lung cancer : an evidence-based guide for the practicing clinician* (Eds.Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Roseman JG.), 2001: p. 133-147.
- (37) Trodella, L., et al., Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother.Oncol.*, 2002. 62(1): p. 11-19.
- (38) Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax.* 2001 Aug;56(8):628-38.
- (39) Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC, Higgins GS, McGale P, Partridge M, Taylor CW. Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Nov 15;96(4):736-747.
- (40) Stewart LA, Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* (1995); 311(7010): 899-909

- (41) Nicolson, M., et al., Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomised trial. *J Clin Oncol*, 2007. 25(18S): p. 7518.
- (42) Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 2009;115(12):2721-2731.
- (43) Du X, Tian D, Liu L, Tang Z, Xiao J, Liu W, Yuan S, Cao X, Zhou H, Zhang J. Surgery in patients with small cell lung cancer: A period propensity score matching analysis of the Seer database, 2010-2015. *Oncol Lett*. 2019 Nov;18(5):4865-4881.
- (44) Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for smallcell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1985;3(11):1471-1477.
- (45) Zhang Y, Shen WX, Zhou LN, Tang M, Tan Y, Feng CX, Li P, Wang LQ, Chen MB. The Value of Next-Generation Sequencing for Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: The Observational, Real-World Evidence in China. *Biomed Res Int*. 2020 Jan 24;2020:9387167.
- (46) Pötschke-Langer M, Kahnert S, Schaller K, Viarisio V. *Tabakatlas Deutschland 2015*. 88 – 91
- (47) Wittersheim, M., Schallenberg, S. & Büttner, R. Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – Pathologie und Biologie. *Onkologie* 24, 958–966 (2018).
- (48) Neid, M., Wittekind, C. TTF-1 in der Differenzialdiagnose zwischen Lungenkarzinom und Lungenmetastase. *Onkologie* 13, 81–90 (2007).
- (49) Apa Yatabe, Yasushi M.D.; Mitsudomi, Tetsuya M.D.; Takahashi, Takashi M.D. TTF-1 Expression in Pulmonalen Adenokarzinomen, *The American Journal of Surgical Pathology*: June 2002 - Volume 26 - Issue 6 - P 767-773
- (50) Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, Mazieres J, Viteri S, Senellart H, Van Meerbeeck J, Raskin J, Reinmuth N, Conte P, Kowalski D, Cho BC, Patel JD, Horn L, Griesinger F, Han JY, Kim YC, Chang GC, Tsai CL, Yang JCH, Chen YM, Smit EF, van der Wekken AJ, Kato T, Juraeva D, Stroh C, Bruns R, Straub J, John A, Scheele J, Heymach JV, Le X; Tepotinib in Non-small-cell Lung

---

Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations; The New England journal of medicine, 10.1056/NEJMoa2004407. 29 May. 2020

(51) Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019 Dec 17;4:61.

(52) Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Sep 17;99(19):12293-7.

(53) Zhu C, Zhuang W, Chen L, Yang W, Ou WB. Frontiers of ctDNA, targeted therapies, and immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2020 Feb;9(1):111-138

(54) Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185]. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1976-1986.

(55) Kruglyak KM, Lin E, Ong FS. Next-Generation Sequencing and Applications to the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016;890:123-36.

(56) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9

(57) Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929-39

(58) Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer*. 2020 May 1;146(9):2376-2382.

(59) MacRosty CR, Rivera MP. Lung cancer in Women: A Modern Epidemic. *Clin Chest Med*. 2020 Mär;41(1):53-65.

(60) Kindler-Röhrborn A. Krebsrisiko: Bei Frauen und Männern unterschiedlich ausgeprägt. *Dtsch Ärztebl* 2020;117(11):(12)

- (61) Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, Ferlay J, Jemal A. Lung cancer incidence in young women vs. young men: A systematic analysis in 40 countries. *Int. J. Cancer*:147,811-819(2020)
- (62) Yang X, Man J, Chen H, Zhang T, Yin X, He Q, Lu M. Temporal trends of the lung cancer mortality attributable to smoking from 1990 to 2017: A global, regional and national analysis. *Lung Cancer*. 2020 Dec 9;152:49-57.
- (63) Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1-24.
- (64) Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, Bösartige Neubildung der Trachea, der Bronchien und der Lunge, Deutschland 1999 - 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100 000, Robert Koch – Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten; URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/Lungenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/Lungenkrebs_node.html) (letzter Zugriff 22.01.2021)
- (65) Anzahl der Raucher in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2025 (in Millionen). statista, Pharma und Gesundheit, Gesundheitszustand URL: <https://de.statista.com/statistik/Daten/studie/596628/umfrage/anzahl-raucher-in-deutschland/> (letzter Zugriff 22.01.2021)
- (66) Ge C, Peters S, Olsson A, Portengen L, Schüz J, Almansa J, Ahrens W, Bencko V, Benhamou S, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Caporaso N, Consonni D, Demers P, Fabiánová E, Fernández-Tardón G, Field J, Forastiere F, Foretova L, Guénel P, Gustavsson P, Janout V, Jöckel KH, Karrasch S, Teresa Landi M, Lissowska J, Luce D, Mates D, McLaughlin J, Merletti F, Mirabelli D, Pándics T, Parent MÉ, Plato N, Pohlman H, Richiardi L, Siemiatycki J, Świątkowska B, Tardón A, Wichmann HE, Zaridze D, Straif K, Kromhout H, Vermeulen R. Diesel Engine Exhaust Exposure, Smoking, and Lung Cancer Subtype Risks. A Pooled Exposure-Response Analysis of 14 Case-Control Studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):402-411
- (67) Olsson AC, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol 183.pp 941-948.

- (68) Grunert D, Schmitt A. Feinstaub und Stickoxide: Gefährdung nicht unterschätzen. *Dtsch Arztebl* 2017;114 (50): (34)
- (70) Wang N, Mengersen K, Kimlin M, Zhou M, Tong S, Fang L, Wang B, Hu W. Lung cancer and particulate pollution: A critical review of spatial and temporal analysis evidence. *Environ Res.* 2018 Jul;164:585-596.
- (71) Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014 Mar 27;157(1):121-41.
- (72) Sommariva, M., Le Noci, V., Bianchi, F. et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell. Mol. Life Sci.* 77,2739–2749 (2020)
- (73) Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, Čepická B, Comanescu A, Couraud S, Devaraj A, Jespersen V, Morozov S, Agmon IN, Peled N, Powell P, Prosch H, Ravara S, Rawlinson J, Revel MP, Silva M, Snoeckx A, van Ginneken B, van Meerbeeck JP, Vardavas C, von Stackelberg O, Gaga M; European Society of Radiology (ESR) and the European Respiratory Society (ERS). ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2020 Jun;30(6):3277-3294.
- (74) Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, Remy-Jardin M, von Stackelberg O, Sculier JP; European Society of Radiology (ESR); European Respiratory Society (ERS). ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2015 Sep;25(9):2519-31.
- (75) Lococo F, Muoio B, Chiappetta M, Nachira D, Petracca Ciavarella L, Margaritora S, Treglia G. Diagnostic Performance of PET or PET/CT with Different Radiotracers in Patients with Suspicious Lung Cancer or Pleural Tumours according to Published Meta-Analyses. *Contrast Media Mol Imaging.* 2020 Apr 25;2020:5282698.
- (76) Deppen S. A., Blume J. D., Kensinger C. D., et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease. *JAMA.* 2014;312(12):1227–1236.

- (77) Wang H.-Q., Zhao L., Zhao J., Wang Q. Analysis on early detection of lung cancer by PET/CT scan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(6):2215–2217.
- (78) Entwicklung der Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland nach Geschlecht; URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/185394/umfrage/entwicklung-der-lebenserwartung-nach-geschlecht/>; letzter Zugriff 13.03.2021
- (79) de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503-513.
- (80) Campling BG, Ye Z, Lai Y, Li L, Bar-Ad V, Werner-Wasik M, Lu B, Cowan SW, Evans NR, Chervoneva I, Wang C. Disparity in age at lung cancer diagnosis between current and former smokers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 May;145(5):1243-1251.
- (81) Schuller HM. The impact of smoking and the influence of other factors on lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Aug;13(8):761-769.
- (82) Wang X, Wang Z, Pan J, Lu ZY, Xu D, Zhang HJ, Wang SH, Huang DY, Chen XF. Patterns of Extrathoracic Metastases in Different Histological Types of Lung Cancer. *Front Oncol*. 2020 May 19;10:715.
- (83) Domagala-Kulawik J, Trojnar A. Lung cancer in women in 21th century. *J Thorac Dis*. 2020 Aug;12(8):4398-4410.
- (84) Li J, Li WX, Bai C, Song Y. Particulate matter-induced epigenetic changes and lung cancer. *Clin Respir J*. 2017 Sep;11(5):539-546.
- (85) Verbrauch von Zigaretten in Deutschland; URL: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilung/2020/01/PD20\\_016\\_799.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilung/2020/01/PD20_016_799.html); letzter Zugriff 10.04.2021
- (86) Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1367-80.

- (87) Maddi A, Sabharwal A, Violante T, Manuballa S, Genco R, Patnaik S, Yendamuri S. The microbiome and lung cancer. *J Thorac Dis.* 2019 Jan;11(1):280-291.
- (88) Myers DJ, Wallen JM. Lung Adenocarcinoma. 2020 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
- (89) Huang W, Chen JJ, Xing R, Zeng YC. Combination therapy: Future directions of immunotherapy in small cell lung cancer. *Transl Oncol.* 2021 Jan;14(1):100889.
- (90) Ferrara MG, Di Noia V, D'Argento E, Vita E, Damiano P, Cannella A, Ribelli M, Pilotto S, Milella M, Tortora G, Bria E. Oncogene-Addicted Non-Small-Cell Lung Cancer: Treatment Opportunities and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2020 May 8;12(5):1196.
- (91) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):947-57.
- (92) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46.
- (93) Murtuza A, Bulbul A, Shen JP, Keshavarzian P, Woodward BD, Lopez-Diaz FJ, Lippman SM, Husain H. Novel Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors and Strategies to Overcome Therapeutic Resistance in Lung Cancer. *Cancer Res.* 2019 Feb 15;79(4):689-698.

- (94) Zimmerman S, Das A, Wang S, Julian R, Gandhi L, Wolf J. 2017-2018 Scientific Advances in Thoracic Oncology: Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019 May;14(5):768-783.
- (95) Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer*. 2020 May 1;146(9):2376-2382.
- (96) Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):8.
- (97) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.



---

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen 2018 bei Männern in Deutschland	1
Abbildung 2: Häufigste Todesursachen 2018 bei Frauen in Deutschland	2
Abbildung 3: Therapieoptionen des NSCLC	14
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Frauen an allen Patienten mit Bronchialkarzinom	23
Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Raucher/Exraucher an allen Patienten mit der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms	24
Abbildung 6: Anzahl der Packungsjahre aller Patienten mit Bronchialkarzinom	25
Abbildung 7: Anzahl der Packungsjahre aller Patienten, die jemals geraucht haben	26
Abbildung 8: Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms	27
Abbildung 9: Anzahl der Komorbiditäten bei Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms	29
Abbildung 10: Anteil der Patienten mit extrathorakalen Metastasen im Zeitverlauf	30
Abbildung 11: Anteil der Patienten mit Mutationsanalyse	30
Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Erstlinientherapien im Zeitverlauf	32
Abbildung 13: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten	39
Abbildung 14: Entwicklung der Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland nach Geschlecht	39
Abbildung 15: Anzahl der Raucher in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2025	40
Abbildung 16: Verbrauch von Zigaretten in Deutschland	41
Abbildung 17: Entwicklung der Tyrosinkinaseinhibitoren zur Therapie von NSCLC mit EGFR-Mutationen	44

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Todesursachenstatistik Deutschland 2015. Entnommen aus (6)	2
Tabelle 2: Einteilung der Lungentumore. Entnommen aus (14)	4
Tabelle 3: Einteilung der epithelialen Tumore. Entnommen aus (14)	5
Tabelle 4: T-Kategorie der TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms	9
Tabelle 5: N-Kategorie der TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms	10
Tabelle 6: M-Kategorie der TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms	10
Tabelle 7: Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms der 8. Auflage der TNM-Klassifikation	11
Tabelle 8: Genveränderungen beim SCLC	12
Tabelle 9: Einteilung des SCLC nach VALCSG	12
Tabelle 10: TNM-Klassifikation des SCLC	13
Tabelle 11: Stadieneinteilung des SCLC	14
Tabelle 12: Datenerfassung der Patientencharakteristika	20
Tabelle 13: Datenerfassung des Tumortyps der Bronchialkarzinome	20
Tabelle 14: Datenerfassung zur Tumorausbreitung und Komorbidität	21
Tabelle 15: Parameter zur Erfassung der Erstlinientherapie	21
Tabelle 16: Gesamtanzahl der eingeschlossenen Patienten	23
Tabelle 17: Anzahl der Packungsjahre	25
Tabelle 18: Mediane Anzahl an Packungsjahren	26
Tabelle 19: Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms	27
Tabelle 20: Medianes Alter der Männer und Frauen bei Erstdiagnose	28
Tabelle 21: Anzahl der Komorbiditäten in den 4 Gruppen	28
Tabelle 22: Prozentualer Anteil der Therapien in den 4 untersuchten Gruppen	32
Tabelle 23: Prozentualer Anteil der Bronchialkarzinom-Subtypen im Zeitverlauf NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom	33
Tabelle 24: Prozentualer Anteil der Bronchialkarzinom-Subtypen im Zeitverlauf je nach Präparat, anhand dessen die Diagnose gestellt wurde. NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom, PEC: Plattenepithelkarzinom.	34
Tabelle 25: Prozentualer Anteil der Fälle, in denen der PD-L1-Status erhoben wurde	35
Tabelle 26: Prozentualer Anteil an den einzelnen Karzinomtypen bei Männern und Frauen	36
	59

Tabelle 27: Einfluss der Anzahl der Packungsjahre auf das Auftreten bestimmter Karzinom-Subtypen.	37
---	----

---

## 9. Thesen

1. Die Häufigkeit des Bronchialkarzinoms nimmt weltweit zu. Es ist die häufigste Todesursache bei Krebserkrankungen bei Männern und gewinnt auch an Bedeutung bei den Frauen. Die Hauptursache für das Entstehen eines Bronchialkarzinoms ist das Rauchen.
2. Bronchialkarzinome werden in verschiedene Arten hinsichtlich der Histologie eingeteilt. Untersucht wurden das kleinzellige Bronchialkarzinom und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (insbesondere das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom).
3. In den letzten 10 Jahren wurden neue Methoden zur Diagnostik und Therapie von Bronchialkarzinomen entwickelt. Dies hat zu Veränderungen der Lebenserwartung und Lebensqualität von Patienten mit der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms geführt.
4. Aktuell fehlen Daten zur Demographie des Bronchialkarzinoms in Mecklenburg-Vorpommern. Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, die Entwicklung des Bronchialkarzinoms über einen Zeitraum von 15 Jahren anhand von ausgewählten Jahren (2005, 2009, 2014 und 2019) hinsichtlich der epidemiologischen und tumorspezifischen Daten zu analysieren und die Änderungen in der Erstlinien-Therapie zu dokumentieren.
5. Es wurden retrospektiv Daten (Demographie, Histologie, Tumorausbreitung, Komorbiditäten, Art der Erstlinientherapie) von 328 Patienten ausgewertet, bei denen die Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms in der Abteilung Pneumologie der Universitätsmedizin Rostock gestellt wurde.
6. Es zeigte sich ein zunehmender Anteil an Frauen, und ein Trend zum jüngeren Alter bei der Erstdiagnose, aber auch zu einer geringeren Rauchexposition der Patienten.
7. Bezüglich des Tumortyps war die deutliche und stetige Zunahme der Adenokarzinome im Zeitverlauf am auffälligsten. Zudem zeigte sich ein

zunehmender Anteil an Patienten mit extrathorakalen Metastasen bei Erstdiagnose.

8. Bezüglich der Erstlinientherapien zeigte sich ein fundamentaler Wandel im Zeitverlauf: Die alleinige Chemotherapie, die im Jahr 2005 noch die Erstlinientherapie dominierte, verlor fast vollständig an Bedeutung, derweil der Anteil an Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie, Immuntherapie, kombinierter Immun-Chemotherapie und oraler Therapie von Treibermutationen deutlich zunahm. Unsere Studie bestätigt somit, dass sich ein fundamentaler Wandel in der Erstlinientherapie des Bronchialkarzinoms in den letzten 15 Jahren vollzogen hat.
9. Im Gegensatz zur allgemeinen Vorstellung, dass die steigende Inzidenz des Bronchialkarzinoms auf einen stärkeren Tabakkonsum und eine steigende Lebenserwartung zurückzuführen ist, zeigt unsere Analyse das Gegenteil: in den letzten 15 Jahren hatten die Patienten eine abnehmende Rauchexposition und das Alter bei Erstdiagnose sank.
10. Wir haben daher die Hypothese aufgestellt, dass andere Faktoren für die Zunahme der Bronchialkarzinom-Inzidenz und auch des Subtyps der Adenokarzinome verantwortlich zeichnen, wie z.B. der höhere Anteil und das veränderte Rauchverhalten der suszeptibleren Frauen, die Änderungen des Mikrobioms und eine zunehmende Feinstaubexposition.

## 10. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Demographie, Histologie und Erstlinientherapie des Bronchialkarzinoms:  
Veränderungen im Zeitraum zwischen 2005 und 2019 an der Universitätsmedizin  
Rostock

Selbständig verfasst, mich außer den angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel  
bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd  
übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter  
Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Katrin Wiersbitzki

Rostock, im Juli 2021

## **11. Ergänzungen bezogen auf das Gutachten von Prof. Dr. med. F. Prall:**

### **Kommentar 1 von Prof. Prall:**

Mit dem Wechsel der WHO-Klassifikation der Bronchialkarzinome, die 2015 stattfindend innerhalb des Studienzeitraumes lag, haben sich auch die Kriterien für die Festlegung des Histotyps der Bronchialkarzinome sehr geändert, indem nunmehr immunhistologische Befunde die lichtmikroskopische Einordnung ergänzen oder sogar ersetzen können. So ist z. B. ein Adenokarzinom im Jahr 2005, 2009 und 2014 nicht unbedingt identisch mit einem Adenokarzinom im Jahr 2019. Auch gibt es seit 2015 den Typ des großzelligen Bronchialkarzinoms per definitionem nur noch, wenn der Tumor als komplettes Resektat pathomorphologisch bearbeitet wurde, was bei vielen Patienten gar nicht möglich ist, weil sie nicht operiert werden können. Die von der WHO vorgenommene Änderung war übrigens kein Spiel für Histologen, sondern trug einem dringlichen Bedarf der klinischen Kollegen Rechnung, für die nunmehr der Histotyp (nach ergänzender Diagnostik) zu sehr unterschiedlichen Therapien führt. Um diesen Wandel der Diagnosekriterien, der von der Verfasserin gar nicht thematisiert wird, in einer retrospektiven Studie abzubilden, hätte die Auswertung im Hinblick auf die pathomorphologischen Diagnosen deutlich differenzierter vorgenommen werden müssen. Die von der Verfasserin vorgenommene Einteilung in kleinzellige Karzinome, Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzellige Karzinome und „sonstige Krebsarten“, zu denen Mesotheliome und „Null-Phänotypkarzinome“ gehören sollen, ist so nicht korrekt. Mit „Null-Phänotyp-Karzinomen“ meint die Verfasserin (nur oder zum Zeitpunkt der Diagnose noch nur) in Biopsien vorliegende nichtkleinzellige Karzinome, bei denen auch durch Immunhistologie keine Einordnung als Adeno- oder Plattenepithelkarzinom möglich ist, die sich übrigens eventuell – so man einmal ein Resektat des Tumors hat – später auch als großzelliges Karzinom entpuppen können. Dies ist eine nicht ganz kleine, von der WHO für die „Biopsiesituation“ klar definierte, klinisch und therapeutisch ganz wichtige Gruppe, die eng mit dem Adenokarzinom verwandt ist und keinesfalls wie in einem Abfallkorb mit anderen Tumoren in einer Kategorie „Sonstige“ landen kann.

### **Antwort zu Kommentar 1:**

Die histologischen bzw. zytologischen Befunde der Patienten wurden gemäß der Vorgaben von Prof. Prall vollständig neu ausgewertet und zusammengefasst, die

## 11. Ergänzungen bezogen auf das Gutachten von Prof. Dr. med. F. Prall:

Daten wurden nun in den neuen Tabellen 23-25 dargestellt und entsprechend im Ergebnisteil besprochen (Seiten 33-35). Des Weiteren wird nun in der Einleitung auf die oben genannte Klassifikation der Bronchialkarzinome eingegangen (Seite 5). Die Diskussion wurde entsprechend angepasst.

### **Kommentar 2 von Prof. Prall:**

Wenn Krankenakten durchforstet werden, um ein Bild über das Patientenkollektiv zu gewinnen, würde ich doch sehr erwarten, daß bei einer gängigen Tumorerkrankung wie dem Bronchialkarzinom auch das UICC/TNM-Staging erfasst und berichtet wird, was hier nicht geschah. Dies verwundert umso mehr, weil das Stagingssystem in der Einleitung seitenweise erörtert wird. Die von der Klinik gewählten Therapien hätte man gern im Zusammenhang mit den Tumorstadien gesehen.

### **Antwort zu Kommentar 2:**

Es wird dem Gutachter vollständig zugestimmt, dass ein komplettes UICC/TNM-Staging hier wichtig wäre. Allerdings lagen diese Daten aus den Jahren 2005 und 2009 nicht vollständig in den Akten vor. Die zugehörigen CT-Bilder waren nicht mehr verfügbar, so dass auch im Nachhinein eine genaues UICC/TNM-Staging bei vielen Patienten nicht möglich war. Wir mussten uns daher auf die Frage der Fernmetastasierung beschränken. Dies wird nun im Methodenteil erwähnt (Seite 19) und in der Diskussion als Limitation diskutiert (Seite 45).

### **Kommentar 3 von Prof. Prall:**

Auch weitere Daten aus den Krankenakten hätten dazugehört: Die Bronchialkarzinomdiagnose ist doch sicherlich nicht bei allen Patienten an einer Bronchialbiopsie gestellt worden? Bei wie vielen Patienten wurde sie primär am Resektat, an (Fern-)Metastasen oder nur durch Zytologie gestellt? Es sind doch sicherlich nicht von allen Patienten alle Informationen in den Krankenakten auffindbar gewesen (das ist jedenfalls schwer vorstellbar) – eine Benennung der entsprechenden Lücken wäre in einer wissenschaftlichen Arbeit zu erwarten. Wie von der Verfasserin geschildert, hat die Immun- bzw. Immunchemotherapie ab 2019 einen raschen Einzug in die Klinik gefunden. Was war das für ein Patientengut (UICC-Stadien!), die so behandelt wurden, wie verhielt es sich dabei mit dem PD-L1-Status?



**Antwort zu Kommentar 3:**

Die Tumordiagnosen je nach Art der histologischen bzw. zytologischen Proben wurden gemäß den Vorgaben von Prof. Prall vollständig neu ausgewertet, die Daten wurden nun in der neuen Tabelle 24 dargestellt (Seite 34). Des Weiteren wird die Anzahl der Patienten mit PD-L1-Bestimmung und der Anteil an Pat. mit mindestens 50% PD-L1-Expression in einer neuen Tabelle 25 dargestellt (Seite 35). Die Diskussion wurde entsprechend angepasst.