

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Onkologisches Zentrum

II. Medizinische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. C. Bokemeyer

## **Analyse von 115 Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom in Bezug auf das Vorkommen von Mutationen des Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors-1 (EGFR-1) und von K-RAS**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Jördis Hendricks aus Berlin

Hamburg 2011

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg  
am: 22.08.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität Hamburg:**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Bokemeyer**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. H.-E. Laack**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. K. Pantel**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>7</b>
<b>2.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
2.1.	Epidemiologie	8
2.2.	Risikofaktoren	9
2.3.	Bisherige Therapieoptionen	10
2.4.	Neue Therapieoptionen	12
2.5.	Mutationen des EGFR-1	14
2.6.	Klinische Relevanz des EGFR-1	15
2.7.	Bisheriger Einsatz der EGFR-1-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-1-TKI) und Therapieerfolge	16
2.8.	Resistenzentwicklung gegen EGFR-1-TKI	18
2.9.	Mutationen des K-RAS-Gens	19
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>20</b>
3.1.	Patientencharakteristika	20
3.2.	Statistische Methoden	22
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1.	Patientencharakteristika	27
4.1.1.	Alter und Geschlecht	27
4.1.2.	Raucherstatus	28
4.2.	Histologischer Subtyp	29
4.2.1.	Differenzierungsgrad	30
4.3.	Tumorstadium	31
4.3.1.	Lokalisation des Primärtumors	32
4.3.2.	Lymphknotenmetastasen	32
4.3.3.	Fernmetastasen	32
4.4.	Mutationsstatus	34
4.4.1	EGFR-1-Mutationsstatus	34
4.4.2.	EGFR-1-Mutation und histologischer Subtyp	35
4.4.3.	EGFR-1-Mutation und Raucherstatus	36
4.4.4.	K-RAS-Mutationsstatus	37
4.4.5.	K-RAS-Mutation und histologischer Subtyp	38

4.4.6.	K-RAS-Mutation und Raucherstatus	39
4.4.7.	Zusammenfassung der Patientencharakteristika	40
4.5.	Tumor-Therapie	41
4.5.1	Chirurgische Therapie	42
4.5.2.	Strahlentherapie	43
4.5.3.	Systemische Therapie	43
4.5.3.1.	Verwendete Therapieschemata	44
4.5.3.2.	Therapieansprechen auf die systemische Therapie	46
4.5.3.3.	Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Geschlecht	48
4.5.3.4.	Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Raucherstatus	49
4.5.3.5.	Systemische Erstlinienchemotherapie in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationsstatus	50
4.5.3.6.	Systemische Erstlinienchemotherapie in Abhängigkeit vom K-RAS-Mutationsstatus	52
4.5.3.7.	Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI – alle Therapielinien	54
4.5.3.8.	Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationsstatus	55
4.5.3.9.	Therapie mit einem EGFR-1-TKI in Abhängigkeit von der Art der EGFR-1-Mutation	57
4.5.3.10.	Therapieansprechen der EGFR-1-Therapie in Abhängigkeit von der Art der EGFR-1-Mutation	57
4.5.3.11.	Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI in Abhängigkeit vom K-RAS-Mutationsstatus	58
4.6.	Überlebenszeitanalyse	60
4.6.1	Progressionsfreies Überleben	60
4.6.1.1.	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Raucherstatus	61
4.6.1.2.	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Mutationsstatus	62
4.6.2.	Gesamtüberleben	63
4.7.	Subgruppenanalyse der Nie-Raucher	64

4.7.1.	Patientencharakteristika	64
4.7.1.1.	Alter und Geschlecht	64
4.7.2.	Histologischer Subtyp	65
4.7.2.1.	Differenzierungsgrad	66
4.7.3.	Tumorstadium	66
4.7.3.1.	Lokalisation des Primärtumors	67
4.7.3.2.	Lymphknotenmetastasen	67
4.7.3.3.	Fernmetastasen	67
4.7.4.	Mutationsstatus	69
4.7.4.1.	EGFR-1-Mutationsstatus	69
4.7.4.2.	K-RAS-Mutationsstatus	69
4.7.4.3.	Zusammenfassung der Patientencharakteristika	70
4.7.5.	Tumorthherapie	71
4.7.5.1.	Chirurgische Therapie	72
4.7.5.2.	Strahlentherapie	72
4.7.5.3.	Systemische Therapie	72
4.7.5.3.1.	Verwendete Therapieschemata	74
4.7.5.3.2.	Therapieansprechen	75
4.7.5.3.3.	Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Geschlecht	76
4.7.5.3.4.	Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationsstatus	77
4.7.5.3.5.	Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom K-RAS-Mutationsstatus	78
4.7.5.3.6.	Therapieansprechen der Nie-Raucher in Abhängigkeit von der Art der systemischen Therapie	79
4.7.6.	Überlebenszeitanalyse	81
4.7.6.1.	Progressionsfreies Überleben	81
4.7.6.1.1.	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Mutationstatus der Nie-Raucher	82
4.7.6.2.	Gesamtüberleben	83
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>84</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>94</b>

<b>7.</b>	<b>Literatur</b>	<b>96</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>106</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>107</b>
<b>10.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>108</b>

## 1. Fragestellung

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom stellt im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung wegen seiner schlechten Prognose eine Herausforderung für den Onkologen dar.

Zunehmend gelingt es jedoch, durch molekulargenetische Untersuchungen die Patienten in prognostische Subgruppen einzuteilen sowie prädiktive Marker zu identifizieren, die ein Ansprechen auf bestimmte zielgerichtete Therapien voraussagen können.

Ziel dieser Arbeit ist es, Patienten, die an einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt waren und bei denen eine Mutationsanalyse für EGFR-1 und/oder K-RAS durchgeführt wurde, die im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Zeitraum von 2004 bis 2009 behandelt wurden, retrospektiv genauer zu analysieren.

Folgende Fragen sollen mit dieser Arbeit beantwortet werden:

Welche klinischen, histopathologischen und molekulargenetischen Charakteristika wiesen die Patienten auf?

Welche Therapien wurden eingesetzt?

Wie waren die Ansprechraten auf die verschiedenen Therapien, vor allem in Bezug auf das Vorhandensein von molekulargenetischen Merkmalen (EGFR-1-Mutationsstatus, K-RAS-Mutationsstatus)?

Wie waren die Überlebenszeiten der Patienten?

Ergaben sich aus den molekulargenetischen Merkmalen prädiktive Faktoren für ein Therapieansprechen sowie prognostische Faktoren?

## **2. Einleitung**

### **2.1. Epidemiologie**

Im Jahre 2000 hatten weltweit 22 Millionen Menschen eine Krebserkrankung. Es gab 10 Millionen neu diagnostizierte Krebserkrankungen sowie 6 Millionen Todesfälle infolge einer malignen Erkrankung. Die häufigsten malignen Neuerkrankungen weltweit waren der Lungenkrebs mit 1,2 Millionen Fällen, gefolgt von Brustkrebs mit 1,05 Millionen Fällen und dem kolorektalen Karzinom mit 945 000 Fällen. Die Häufigkeit des Auftretens ist dabei jedoch regional sehr unterschiedlich (Parkin 2001).

Die Prognose für zukünftig zu erwartende Krebsneuerkrankungen in Deutschland spielt eine große Rolle für die Bedarfsplanung im Gesundheitswesen. Im Jahre 2004 gab es in Deutschland 436 500 Krebsneuerkrankungen, von diesen waren 52,8% (230 500) Männer und 47,2% (206 000) Frauen. Krebserkrankungen verursachten 208 824 Todesfälle (Batzler et al. 2008).

In Deutschland war das Lungenkarzinom im Jahre 2004 die dritthäufigste Krebsneuerkrankung und betraf 32 850 Männer sowie 13 190 Frauen.

Betrachtet man jedoch die Krebssterbefälle im gleichen Jahr, so findet sich bei den Männern der höchste Anteil aller Krebssterbefälle infolge des Lungenkarzinoms mit 28 820 Todesfällen, dies entspricht 26 % aller Krebssterbefälle im gleichen Jahr. Bei den Frauen fanden sich 11 026 Krebssterbefälle bedingt durch das Lungenkarzinom, dies entspricht 11,2 % (Batzler et al. 2008).

Besonders bei Frauen steigt die Erkrankungszahl an Lungenkrebs stetig. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt für beide Geschlechter ca. 68 Jahre (Batzler et al. 2008).

Die Prognose dieser Erkrankung ist schlecht. Bei den Männern beträgt die Wahrscheinlichkeit, nach Diagnose eines Lungenkarzinoms die nächsten 5 Jahre zu überleben, 15 %, bei den Frauen 18 %.

Die Überlebensraten sind jedoch abhängig von dem jeweiligen Stadium der Erkrankung sowie vom histologischen Typ des Tumors (Batzler et al. 2008).

Das Lungenkarzinom wird nach histopathologischen Gesichtspunkten eingeteilt in kleinzellige Karzinome (15%) und nichtkleinzellige Karzinome (85%), zu denen die Adenokarzinome, die Plattenepithelkarzinome sowie die großzelligen Karzinome zählen. Das Adenokarzinom ist der häufigste histopathologische Subtyp (Batzler et al 2008).

## **2.2. Risikofaktoren**

„Die Entstehung einer Krebserkrankung beruht in der Regel nicht auf einer einzigen Ursache, sondern auf einer Kombination verschiedenster Faktoren“ (Batzler et al. 2008).

Bei den an Lungenkrebs erkrankten Männern sind ca. 90 % auf das inhalative Zigarettenrauchen zurückzuführen, bei den Frauen sind es ca. 60 %. Das Risiko, zu erkranken steigt mit der Anzahl der Packungsjahre (Produkt aus Anzahl der gerauchten Zigarettenpackungen pro Tag und der Dauer des Rauchens in Jahren). Nach Beendigung des Rauchens sinkt dieses Risiko wieder. Einige Untersuchungen zeigen, dass das inhalative Zigarettenrauchen ein eigenständiger negativer prognostischer Faktor auch in sehr frühen Stadien des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ist (Sioris et al. 2000, Yoshino et al. 2006, Tammemagi et al. 2004).

Ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, besteht beim Passivrauchen (Brennan et al 2004).

Weitere Risikofaktoren sind Belastungen am Arbeitsplatz bzw. die berufliche Exposition gegenüber kanzerogenen Stoffen (Asbest, ionisierende Strahlung, Quarzstäube, Diesel, Kohlenstaub, Schweißrauche, Nickel, Chrom, Cadmium) (Batzler et al. 2008).

Auch regionale Radonbelastungen in Wohnhäusern sowie Feinstaubbelastung und Luftverschmutzung werden als Risikofaktoren angesehen (Batzler et al. 2008).

Ebenfalls beeinflussen ernährungsbedingte Faktoren sowie familiäre und genetische Faktoren die Entwicklung einer Lungenkrebserkrankung.

Wichtig zu erwähnen sind hier die synergistischen Effekte zwischen den einzelnen Risikofaktoren, die auch bei geringer Belastung mit einzelnen Faktoren über längere Zeiträume die Entwicklung einer malignen Erkrankung der Lunge begünstigen können (Batzler et al. 2008).

Es zeigt sich eine stetig steigende Inzidenz und Mortalität seit den 1990er Jahren besonders bei Frauen. Ursächlich werden hier die veränderten Rauchgewohnheiten der Frauen angeführt, denn die Zahl der rauchenden Frauen ist gestiegen. Im Gegensatz hierzu sank im gleichen Zeitraum die Inzidenz sowie die Mortalität des Lungenkrebses bei den Männern (Batzler et al. 2008).

### **2.3. Bisherige Therapieoptionen**

Die Therapie der ersten Wahl beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ist auch heute noch die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors in kurativer Intention, die jedoch meistens nur in Frühstadien (Stadium I und II) der Erkrankung gelingt. Hier findet sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 33% bis 60 %. Im lokal fortgeschrittenen Stadium Stadium IIIa beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 25%, im Stadium IIIB 10% bis 15 %, im metastasierten Stadium IV noch 5 % (Jett et al. 2007, Robinson et al 2007, Scott et al. 2007).

Jedoch versterben auch in den Frühstadien der Erkrankung trotz der operativen Therapie in kurativer Intention ca. 50 % der Patienten in den Folgejahren nach Erstdiagnose.

Dies ist insbesondere die Folge der weiter fortschreitenden Tumorerkrankung aufgrund einer infolge schon zum Zeitpunkt der Operation bestehenden Mikrometastasierung und disseminierter Tumorzellen sowie der Ko-Morbidität infolge des inhalativen Tabakrauchens. Hier stehen kardiovaskuläre Erkrankungen sowie deren Komplikationen im Vordergrund (Laack et al. 2008).

Dies stellt eine Herausforderung für den Onkologen dar. Hier haben sich adjuvante Therapieregime etabliert.

Jedoch ergab sich aus den bisherigen Daten für das sehr frühe Tumorstadium IA kein Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie (Scott et al. 2007).

Im Stadium IB sollte die Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie eine Einzelfallentscheidung sein, die die individuelle Krankheitssituation be-

rücksichtigt, die abhängig ist vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten, von der TumorgroÙe, dem Einbruch des Tumors in Blut- und LymphgefäÙe und die auch die Wünsche des Patienten berücksichtigt. Die Daten zeigen hier lediglich einen Vorteil für die Behandlung mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie bei Patienten im Stadium IB einer Erkrankung am nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, deren Tumor  $\geq 4$  cm beträgt (Laack et al. 2008, Scott et al. 2007, Strauss et al. 2008).

Patienten im Tumorstadium II und dem operablen nur lokal fortgeschrittenen Tumorstadium IIIA erhalten eine adjuvante Chemotherapie, die empfohlene Standardtherapie ist hier eine Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin (Laack et al. 2008). Hierunter konnte gezeigt werden, dass die 5-Jahres-Überlebensrate um 5% verbessert werden konnte (Laack et al. 2008, Robinson et al. 2007).

Werden Patienten im lokal fortgeschrittenen Erkrankungsstadium IIIB neoadjuvant einer Chemotherapie unterzogen und dann wenn möglich einer chirurgischen Tumorsektion zugeführt, so sind die Ergebnisse bezüglich des Überlebens denen der Patienten im Stadium IIIA vergleichbar. Hier findet sich in diesen Fällen eine 5-Jahres-Überlebensrate von  $\leq 20$  % (Robinson et al. 2007, Jett et al. 2007).

Im fortgeschrittenen inoperablen Stadium IV der Erkrankung an einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom kommen Kombinations-Chemo-therapie-regime zum Einsatz, die ein platinhaltiges Medikament enthalten (Carboplatin oder Cisplatin) in Kombination mit neueren Substanzen (Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin und Gemcitabin), welche in etwa gleich effektiv wirksam sind. Hierunter beträgt das mediane Überleben ca. 10 Monate.

In diesem Krankheitsstadium, in dem keine kurative Therapie mehr möglich ist, muss in jedem Einzelfall in Anbetracht der Gesamtsituation, der genauen Tumorausdehnung, der Komorbidität, des Alters und vor allem des Allgemeinzustandes des Patienten über eine Therapie entschieden werden.

Die Erhaltung der Lebensqualität hat hohe Priorität bei der Therapie in diesem fortgeschrittenen Stadium (Socinski et al. 2007).

## 2.4. Neue Therapieoptionen

Ein wichtiger Trend in der Onkologie bezüglich der Entwicklung neuer Therapien, vor allem systemischer Therapien, ist eine Entwicklung hin zu einer individuellen Therapie, die abgestimmt ist auf das jeweilige Tumorprofil eines Patienten.

Hierbei versucht man Subgruppen von Patienten zu definieren, bei denen die jeweilige Therapie entweder mit großer Wahrscheinlichkeit gut oder überhaupt nicht wirksam sein wird. Eine Studie von Scagliotti et al. 2008 zeigte, dass im Rahmen der systemischen Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB und IV die Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed der Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin gleichwertig ist, jedoch bei Patienten mit einem Adenokarzinom und einem großzelligen Karzinom ergab sich eine bessere Wirksamkeit für die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed, jedoch gilt dies nicht für den histologischen Subtyp der Plattenepithelkarzinome, in dieser Subgruppe ergab sich ein Vorteil für die Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin (Scagliotti et al. 2008, Scagliotti et al. 2009, Ricciardi et al. 2009).

Die aktuellen Forschungen beschäftigen sich mit der Möglichkeit individualisierter, zielgerichteter Therapien, die auch den Einsatz völlig neuer Therapieansätze wie monoklonale Antikörper oder Tyrosinkinasehemmer beinhalten.

Hier zu erwähnen sind bei der Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms besonders die seit einigen Jahren verfügbaren monoklonalen Antikörper (z.B. Bevacizumab) sowie die EGFR-1-Tyrosinkinasehemmer (EGFR-1-TKI) wie beispielsweise Erlotinib und Gefitinib. Die Schwierigkeit in der Anwendung dieser Therapien liegt in der Auswahl der geeigneten Patienten.

Ein Ansatzpunkt für den Einsatz der Tyrosinkinasehemmer Erlotinib und Gefitinib, welche oral applizierbar sind, ist der Epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 1 (EGFR-1).

1962 berichtete Stanley Cohen erstmals über die Isolation eines Proteins aus der Speicheldrüse von neugeborenen männlichen Mäusen, welches nach Injektion sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten zu einer frühzeitigen Öffnung

der Augenlider sowie eines vorzeitigen Durchtritts der Schneidezähne führte. Dieses Protein wurde Epidermaler Wachstumsfaktor (EGFR) genannt (Cohen 1962, Pao und Miller 2005).

Erst 20 Jahre später erfolgte die weitere Erforschung an Zelllinien, hier wurde der Zusammenhang zwischen der Konzentration des Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors und die Effekte auf die Zellproliferation untersucht. Zur EGFR-Familie gehören die EGFR 1-4 (Kawamoto et al. 1984).

Es wurde entdeckt, dass insbesondere der EGFR-1 in vielen Tumorentitäten exprimiert wird, vor allem in Tumoren mit gut differenzierten Zellen (Waterfield et al. 1982, Carpenter 1983, Carpenter 1985).

Dass der EGFR-1 onkogene Wirkung entfaltet, wurde im Rahmen von Forschungen bezüglich Retroviren beobachtet (Pao et al. 2005).

Weitere Erkenntnisse zu den Mutationen des EGFR-Gens erbrachten Studien zu menschlichen Glioblastomen. Es spielt eine wesentliche Rolle in der Tumorgenese (Pao und Miller 2005).

Der EGFR-1 hat eine intrazytoplasmatische Tyrosinkinase-Domäne, die genetische Veränderungen aufweisen kann (Pao und Miller 2005).

Das menschliche Genom verschlüsselt etwa 517 Kinasen, davon sind etwa 90 Tyrosinkinasen (TK) und 43 Tyrosin-ähnliche Kinasen. Durch die Bindung des Wachstumsfaktors an den Rezeptor findet eine Veränderung des Rezeptors statt, die über verschiedene Schritte in einer Kaskade der Transkription und Transduktion mündet, die die Zellproliferation, das Überleben von Zellen und deren mitogene Aktivität steuern sowie die Produktion von angiogenetischen Faktoren und das Zellwachstum fördert und somit malignes Wachstum und Metastasenbildung begünstigt.

Der EGFR-1 induziert malignes Wachstum auf drei Wegen: der Überexpression von Liganden (Bindungsstellen), der Amplifikation des Rezeptors und der Aktivierung des Rezeptors im Rahmen einer Mutation (Pao und Miller 2005).

## 2.5. Mutationen des EGFR-1

Die Analyse von Tumorresektaten von amerikanischen, australischen, taiwanesischen und japanischen Patienten ergab bei etwa 19% eine Mutation der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR-1.

EGFR-1-Mutationen treten häufiger bei Frauen (42%) als bei Männern (14%) und häufiger bei Nichtrauchern (51%) als bei Rauchern (10%) auf, ebenfalls häufiger bei Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge (40%) als bei anderen Tumorhistologien (3%). Das Auftreten einer EGFR-1-Mutation war bei Patienten asiatischer Herkunft (30%) häufiger als bei Zugehörigkeit zu anderen ethnischen Gruppen (8%) (Pao und Miller 2005).

Es konnte jedoch kein Zusammenhang mit dem Auftreten einer Mutation und dem Alter oder dem Tumorstadium gefunden werden (Paez et al. 2004, Lynch et al. 2004, Pao und Miller 2005, Shigematsu et al. 2005).

94 % der Mutationen betreffen insgesamt 3 Typen von Mutationen, eine Deletion im Exon 19, eine in-frame Deletion, die 4 Aminosäuren eliminiert, eine Insertion/Duplikation im Exon 20 sowie eine Mutation im Exon 21. Hierbei handelt es sich um Punktmutation, wobei ein Austausch einer spezifischen Aminosäure an Position 858 (L858R) des Exon 21 stattfindet (Paez et al. 2004, Lynch et al. 2004, Pao und Miller 2005, Shigematsu et al. 2005).

Bis heute ist es Gegenstand der Forschung und nicht endgültig geklärt, wie genau die Mutationen die Tyrosinkinase-Domäne des EGFR-1 verändern. Biochemische Analysen lassen vermuten, dass die mutierten EGFR-1 im Vergleich zum Wildtyp zur Ausbildung und Codierung unterschiedlicher Proteine führen, die wiederum unterschiedliche Signalkaskaden induzieren (Pao und Miller 2005).

Eine Hypothese der Arbeitsgruppe um Shigematsu et al. geht davon aus, dass die Mutationen eine Veränderung im EGFR-1 bewirken, die zu einer Achsenverschiebung der Helix führen und eine Verengung des ATP-Bindungsspaltens und somit eine Zunahme der Genexpression bewirken. Außerdem sollen die Exon-19-Deletion sowie L858R-Punktmutation eine Zunahme der Menge der Liganden-Bindungsstellen und der Dauer deren Aktivierung bewirken (Shigematsu et al. 2005).

Es ist nicht genau bekannt, wie die Mutationen entstehen und wie genau sie die Lungenkarzinomzellen verändern (Pao und Miller 2005, Shigematsu et al. 2005).

Die genauen Ursachen für die Entstehung dieser Mutationen sind nicht bekannt. Betrachtet man jedoch die Häufigkeit des Auftretens bei Nichtrauchern, erscheint ein Zusammenhang mit dem inhalativen Tabakrauchen unwahrscheinlich. Genetische Einflussfaktoren sowie Umwelteinflüsse werden weiter untersucht (Pao und Miller 2005, Shigematsu et al. 2005).

Der Einfluss der Ernährung ist noch nicht abschließend geklärt. Eine japanische Untersuchung der Arbeitsgruppe um Matsuo et al. konnte zeigen, dass es Anhaltspunkte gibt, dass regelmäßiger Sojakonsum assoziiert ist mit einem Schutz vor dem Auftreten eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit EGFR-1-Mutationen (Matsuo et al. 2008).

Einflüsse von Infektionen müssen ebenfalls noch untersucht werden. Es gibt Anhaltspunkte aus einer Studie an taiwanesischen Frauen mit dem Humanem Papilloma-Virus (HPV) für einen Zusammenhang mit den hier gefundenen Erkrankungen am nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (Cheng et al. 2001, Pao und Miller 2005).

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Tumorzellen bei Nie-Rauchern weniger komplexe genetische Veränderungen aufweisen als die von Rauchern (Hukkinen et al. 2009).

## **2.6. Klinische Relevanz des EGFR-1**

Es wurde beobachtet, dass spezifische Substanzen in der Lage sind, die Aktivität des EGFR-1 zu blockieren.

Bereits 1983 und 1984 berichteten Mendelsohn et al. über eine Blockade des EGFR-1 mit einem monoklonalen Antikörper und stellten die Hypothese auf, dass somit die Proliferation von Zellen möglicherweise auch in Tumorzellen gestoppt werden könnte (Kawamoto et al. 1983, Gill et al. 1984, Mendelsohn 2002).

Weitere Forscher gingen bereits Anfang der 1990er Jahre davon aus, dass die EGFR-1-Mutationen bei Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom

in Zukunft ein potentielles Ziel für neue Therapien darstellt (Garcia de Palazzo et al. 1993).

Im Folgenden berichteten Mendelsohn et al. über die Wirkung des monoklonalen Antikörpers Cetuximab in der Therapie des kolorektalen Karzinoms (Mendelsohn und Baselga 2003).

Man fand heraus, dass Mutationen der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR-1 verbunden sind mit einer verbesserten Ansprechbarkeit auf die oralen EGFR-1-TKI Erlotinib und Gefitinib.

Die bisher klinisch bereits eingesetzten und gut untersuchten Substanzen sind Gefitinib, welches im Mai 2003 von der FDA in den USA erstmals zugelassen wurde zur Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms und Erlotinib, das von der FDA im November 2004 zugelassen wurde (Pao und Miller 2005, Paez et al. 2004).

## **2.7. Bisheriger Einsatz der EGFR-1-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-1-TKI) und Therapieerfolge**

Im Jahr 2003 zeigte eine Arbeitsgruppe um Kris et al., dass die Therapie mit EGFR-1-TKI bei Patienten mit fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom nach erfolgter Chemotherapie zu einer Symptombesserung sowie zu einem radiologischen Tumorregress führen kann und die Therapie nur wenig toxisch ist (Kris et al. 2003).

Ebenfalls 2003 berichtete eine japanische Arbeitsgruppe um Fukuoka et al., dass unter der Therapie mit Gefitinib in der Zweitlinien- bzw. Drittlinientherapie eine Symptomverbesserung im Rahmen der palliativen Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms führte (Fukuoka et al. 2003).

Die Arbeitsgruppe um Mitsudomi et al. untersuchte im Jahre 2005 Patienten mit einem Tumorrezidiv nach erfolgter chirurgischer Resektion eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms und zeigte, dass der Nachweis einer EGFR-1-Mutation ein guter Vorhersagewert für das Ansprechen auf eine Therapie mit Gefitinib ist (Mitsudomi et al. 2005). Ähnliches berichteten Capuzzo et al. 2005 (Capuzzo et al. 2005).

Bei nachgewiesener Mutation des EGFR-1 sind bei Einsatz der EGFR-1-TKI deutlich bessere Ansprechraten sowie radiologisch und klinisch bedeutsame Befundbesserungen zu verzeichnen.

Die Arbeitsgruppe von Mok et al. zeigte in der IPASS-Studie, dass in Bezug auf den histologischen Subtyp des Adenokarzinoms bei asiatischen Nie-Rauchern der EGFR-1-TKI Gefitinib der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel in der Erstlinientherapie überlegen ist. Die Mutation des EGFR-1 war hier ein starker Prädiktor für ein besseres Ansprechen auf eine Therapie mit dem EGFR-1-Tyrosinkinasehemmer Gefitinib (Mok et al. 2009).

Jedoch konnte bis jetzt lediglich der Nachweis erbracht werden, dass bei der Selektion der Patienten mit EGFR-1-Mutation für die Therapie mit EGFR-1-TKI eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls zu verzeichnen ist, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Insgesamt kann konstatiert werden, dass der Nachweis einer EGFR-1-Mutation ein wertvoller klinischer Parameter ist, der bei der Therapieplanung hilfreich ist sowie Hinweise auf Ansprechraten bei Einsatz von Chemotherapie oder EGFR-1-TKI darstellt.

EGFR-1-Mutation und K-RAS-Mutation schließen sich nahezu aus.

Bei Vorliegen einer K-RAS-Mutation findet sich kein oder nur ein sehr geringes Ansprechen auf eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI (Jackman et al. 2006, Cho et al. 2007, Hirsch et al. 2006, Sunaga et al. 2007, Marks et al. 2008, Wu et al. 2010).

Die Arbeitsgruppe um Sequist konnte zeigen, dass in einem Kollektiv von Patienten mit einem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und einer nachgewiesenen Mutation des EGFR-1 bei 3% der Patienten eine komplette Remission zu verzeichnen war, bei 52% eine partielle Remission, bei 39% eine stabile Erkrankung und bei 6% zeigte sich ein Fortschreiten der Erkrankung. In Bezug auf die gefundenen Mutationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Punktmutation L858R im Exon 21 und der Exon 19-Deletion. Insgesamt ist die Toxizität einer Therapie mit einem EGFR-1-TKI gering, typische Nebenwirkungen sind Exantheme der Haut, Paronychie sowie Diarrhoen (Sequist et al. 2007).

Eberhard et al. konnten in einer Phase-III-Studie zeigen, dass bei Patienten mit einem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und dem Vorliegen

einer EGFR-1-Mutation unabhängig von der Art der systemischen Therapie ein verbessertes Ansprechen auf die Chemotherapie allein sowie auf die Chemotherapie in Kombination mit einem EGFR-1-TKI zu verzeichnen war (Eberhard et al. 2005).

## **2.8. Resistenzentwicklung gegen EGFR-1-TKI**

Viele Patienten zeigen nach initial gutem oder sehr guten Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI irgendwann einen Progress der Erkrankung.

Man unterscheidet zwischen einer primären Resistenz und einer sekundären Resistenz, die nach einem initialen Ansprechen auf die Therapie auftritt.

Subpopulationen von Zellen des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zeigen eine intrinsische Resistenz gegenüber den EGFR-1-TKI. Es handelt sich hierbei um Zellen mit einer TGF- $\beta$ -abhängigen Sekretion von Interleukin 6 (IL6). Die ausgelösten Signalkaskaden führen zu einer epithelial-mesenchymalen Umwandlung und somit zu einer Resistenz dieser Zellen gegenüber den EGFR-1-TKI (Fuchs et al 2008, Yao et al. 2010).

Eine Arbeitsgruppe um Haura konnte in einer präklinischen Studie in vivo zeigen, dass das Vorliegen von aktivierenden Molekülen, wie zum Beispiel STAT3 in den Tumorzellen bei chirurgisch reseziertem Tumorgewebe zur Ausbildung einer primären Resistenz auf die EGFR-1-TKI-Therapie bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom führen kann (Haura et al 2010).

Bezüglich der sekundären Therapieresistenz sind unter anderem zwei genetische Mechanismen bekannt, zum einen eine sekundäre Punktmutation im Exon 20 (T790M), die die Wirksamkeit der EGFR-1-TKI vermindert sowie eine MET-Amplifikation, die eine Signalkaskade induziert, die zu einer Blockade der Wirkung der EGFR-1-TKI am EGFR-1 führt und so deren Wirksamkeit verhindert (Kobayashi et al. 2005, Pao et al. 2005, Kosaka et al. 2006, Sequist et al. 2007, Yu et al. 2007, Maheswaran et al. 2008, Cataldo et al. 2011).

## 2.9. Mutationen des K-RAS-Gens

Es gibt weitere Gene beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, die mutiert sein können. Bei den meisten handelt es sich jedoch um Gene, die Proteine codieren, die für die Wirkung und Signalkaskade des EGFR-1 benötigt werden. Eine weitere wichtige genetische Veränderung ist eine Mutation des K-RAS zur Codierung eines RAS-Proteins. Diese Mutationen sind in Pankreaskarzinomen, kolorektalen Karzinomen sowie in nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen zu finden. Das Vorliegen einer Mutation im Ras-Gen transformiert es in ein Onkogen, so dass dieses dann zur Karzinogenese beitragen kann. Es handelt sich um Punktmutationen des Exons 2 und 3 im Codon 12 und 13 sowie 61 (Sequist et al. 2007).

Bei Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge treten diese Mutationen häufiger bei Rauchern und Ex-Rauchern auf (30%) im Vergleich mit Nichtrauchern (7%). Somit wird vermutet, dass das Rauchen ein wichtiger Faktor bei der Entstehung dieser Mutationen darstellt (Westra et al. 1993, Sequist et al. 2007).

Eine Exposition gegenüber chemischen Karzinogenen scheint für viele Mutationen des K-RAS-Onkogens verantwortlich zu sein. Der dominante Mutationstyp entspricht einer Benzpyren induzierten Mutation. Benzpyren ist eine karzinogene Chemikalie, die typischerweise im Tabakrauch vorkommt (Westra et al. 1993).

KRAS-Mutationen sind verbunden mit einer schlechteren Prognose des Lungenkarzinoms. Broermann et al. konnten zeigen, dass insbesondere nach vollständiger chirurgischer Entfernung des Tumors eine vorliegende Mutation des K-RAS-Gens ein signifikanter negativer Prognosefaktor für den Krankheitsverlauf war (Broermann et al. 2002).

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung**

In der vorliegenden retrospektiven Studie erfolgte die Analyse der Daten von 115 Patienten. Diese wurden aufgrund eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms im Zeitraum von 2004 bis 2009 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) behandelt. Untersucht wurden alle Patienten in diesem Zeitraum, bei denen eine Analyse bezüglich einer Mutation des EGFR-1 und/oder K-RAS durchgeführt wurde.

Die Identifikation der Patienten erfolgte mit Hilfe der Datenbank der Pathologischen Klinik des UKEs. Bei den meisten Patienten wurde die Diagnostik sowie die nachfolgende Behandlung im UKE durchgeführt.

Bei einem Teil der Patienten erfolgte vor der Behandlung im UKE eine entsprechende Vorbehandlung auswärts, bei einigen Patienten erfolgte bereits die Diagnostik oder ein Teil der Diagnostik auswärts und es erfolgte die weitere Behandlung im UKE. Bei einigen Patienten erfolgte jedoch auch die weitere Behandlung außerhalb des UKEs.

Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte die Erstellung einer Tabelle für alle zu ermittelnden Daten und Variablen.

Die untersuchten Daten der Patienten wurden durch ein retrospektives Aktenstudium gewonnen. Die Patientenakten stammen aus dem Hauptarchiv des UKEs und dem Archiv der onkologischen Ambulanz der II. Medizinischen Klinik des UKEs. Bei den Patienten, die nicht im UKE behandelt wurden, erfolgte die Datenerhebung durch schriftliche oder telefonische Kontaktaufnahme und über entsprechend vorliegende Arztberichte der weiterbehandelnden haus- oder fachärztlichen Kollegen.

Die Analyse bezüglich des Vorliegens einer Mutation erfolgte durch die Klinik für Pathologie UKE. Es wurden Gewebebiopsien verwendet, die durch diagnostische Eingriffe, wie Bronchoskopie oder endosonographische Punktionen gewonnen wurden sowie Präparate, die durch chirurgische Eingriffe wie Mediastinoskopien oder Lungenresektionen gewonnen wurden.

Mit diesen Proben erfolgte dann in der pathologischen Klinik des UKE die pathologische histologische Beurteilung hinsichtlich des histologischen Tumortyps und an den Präparaten nach einem chirurgischen Eingriff auch die ergänzende Beurteilung des Tumorstadiums.

Bei den hier untersuchten Patienten erfolgte die Bestimmung des Status einer EGFR-1-Mutation und/oder einer K-RAS-Mutation mittels DNA-Sequenzierung.

In einer entsprechenden Tabelle (Excel) wurden die Daten weiterverarbeitet.

Aufgeführt wurden folgende Informationen:

- Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter
- Geschlecht
- Raucherstatus, Anzahl der Packungsjahre (packyears)
- Datum der Erstdiagnose
- Histologie und Differenzierungsgrad des Tumors
- Tumorstadium
- EGFR-1-Mutationsanalyse
- K-RAS-Mutationsanalyse
- Lymphknoten- und Fernmetastasen
- Therapie: Operation und/oder systemische Therapie und/oder Radiatio
- Systemische Therapie (Chemotherapie und/oder EGFR-1-TKI-Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie sowie alle weiteren Folgetherapien)
- Therapiedauer, Therapieschema, Tumoransprechen
- Überlebensdaten

### 3.2. Statistische Methoden

Die Datentabelle wurde im Rahmen eines digitalen Auswertungsschemas weiterverarbeitet mit Hilfe des Softwareprogramms Microsoft Office Excel Version 2003. Es erfolgte eine explorative Datenanalyse.

Bezüglich der Tumorphistologie erfolgte die Diagnosestellung nach den aktuell geltenden WHO-Kriterien. Die Stadieneinteilung erfolgte nach dem TNM-Stadium sowie nach UICC (International Unit Against Cancer) (Mountain 1997, Rami-Porta et al. 2009).

Primärtumor		Klassifikation
Tx		Primarius radiologisch o. endoskopisch nicht beurteilbar oder positive Zytologie
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Karzinoma in situ
T1		Ø ≤ 3 cm, Tumor umgeben v. Lungengewebe o. visceraler Pleura, keine Infiltration proximal eines Lappenbronchus
	T1a	Ø ≤ 2 cm
	T1b	Ø > 2 cm ≤ 3 cm
T2		Ø > 3 cm ≤ 7 cm <b>UND</b> eines der folgenden Kriterien: -Befall Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Hauptkarina -Infiltration der visceralen Pleura -assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis Hilus, aber nicht ganze Lunge
	T2a	Ø > 3 cm ≤ 5 cm
	T2b	Ø > 5 cm ≤ 7 cm
T3		Ø > 7 cm <b>ODER</b> -jede Größe mit Infiltration mindestens einer der folgenden Strukturen: -Brustwand, Zwerchfell, Nervus phrenicus, parietales Pericard, mediastinale Pleura <b>ODER</b> -Befall des Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina, aber Karina selbst nicht befallen <b>ODER</b> -Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge oder separater Tumoranteile im selben Lappen wie Primarius

T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration mindestens einer der folgenden Strukturen: -Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea Nervus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptkarina <b>ODER</b> -vom Primarius getrennte Tumoranteile in einem anderen Lungenlappen derselben Seite
----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 1: Primärtumor - TNM-7-Klassifikation nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (Mountain 1997, Rami-Porta et al. 2009)

Regionale Lymphknoten	Klassifikation
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder in ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (auch Befall durch direkte Infiltration durch Primarius)
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

Tabelle 2: Regionäre Lymphknoten - TNM-7-Klassifikation nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (Mountain 1997, Rami-Porta et al. 2009)

Fernmetastasen		Klassifikation
Mx		Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0		Fernmetastasen nicht nachweisbar
M1		Fernmetastasen nachweisbar
	M1a	Vom Primarius getrennte Tumoranteile in kontralateralen Lungenlappen, Pleurametastasen oder maligner Pleura- oder Perikarderguss
	M1b	Andere Fernmetastasen

Tabelle 3: Fernmetastasen - TNM-7-Klassifikation nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (Mountain 1997, Rami-Porta et al. 2009)

Tumor-stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a, T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T3	N1	M0
Stadium IIIA	T1a, b, T2a, b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	Jedes T	N3	M0
	T4	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: Tumorstadium nach UICC (Mountain 1997)

Das Ansprechen auf die verschiedenen Therapien wurde dokumentiert nach den Kriterien von RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) und eingeteilt in Komplette Remission (CR), Partielle Remission (PR), Stabile Erkrankung (SD) und fortschreitende Erkrankung (PD) (Therasse et al. 2000).

Der Raucherstatus wurde evaluiert. Ex-Raucher wurden klassifiziert, wenn mindestens 1 Jahr vor Diagnosestellung das Rauchen eingestellt wurde. Als Nie-Raucher wurde klassifiziert, wer < 100 Zigaretten im Rahmen seiner bisherigen Lebenszeit geraucht hatte.

Das Ansprechen auf die verschiedenen Therapien wurde unter Berücksichtigung der kleinen Stichproben mit Hilfe des Fisher's exakter Test (Weiß 2002) ausgewertet. Alle p-Werte wurden zweiseitig ermittelt und Signifikanz wurde angenommen bei  $p < 0,05$ .

Als positives Ansprechen auf eine Therapie wurden eine komplette oder eine partielle Remission berücksichtigt.

Es wurden das progressionsfreie Intervall (PFS) und die Gesamtüberlebensrate bestimmt. PFS ist definiert in Monaten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt eines Krankheitsprogresses oder des Todeszeitpunktes, welches von beiden als Erstes eintritt oder des Datums des letzten Kontaktes zum Patienten, wenn keines der beiden Ereignisse eingetreten ist.

Die Gesamtüberlebensrate ist definiert in Monaten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Todeszeitpunkt unabhängig von der Todesursache.

Bei den Angaben zur Überlebenszeit wurde die Zeitdauer vom Tag der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des Todes oder zum Datum des letzten Kontaktes berücksichtigt.

Die Überlebenszeiten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (Logrank-Test) analysiert und mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Die statistischen Analysen sowie die Erstellung der Überlebenskurven erfolgten in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Biostatistik des Deutschen

Krebsforschungsinstituts Heidelberg. Dort erfolgte die Analyse mit dem Softwareprogramm SPSS, Version 13.0.

Die Arbeit wurde mit dem Softwareprogramm Microsoft Office Word Version 2003 erstellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

#### 4.1.1. Alter und Geschlecht

Es wurden die Daten von 115 Patienten ausgewertet, bei denen ein nichtkleinzelliges Lungenkarzinom vorlag und eine Mutationsanalyse für EGFR-1 und/oder K-RAS durchgeführt wurde.

Männlichen Geschlechts waren 69 Patienten (60%), 46 (40%) waren Frauen.

Das mediane Alter betrug 67 Jahre, der jüngste Patient war 21, der älteste 86 Jahre alt (Abbildung 1).

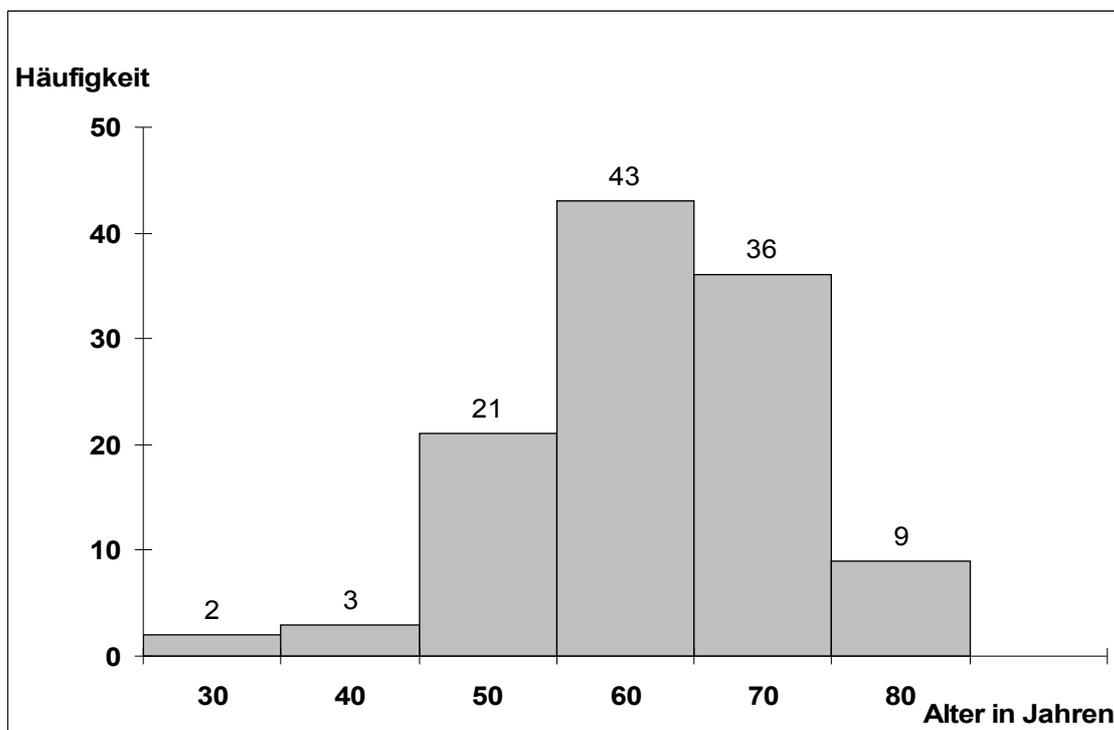


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten

#### 4.1.2. Raucherstatus

45 Patienten (40%) waren Raucher, 22 Patienten (19%) waren Ex-Raucher sowie 21 Patienten (18%) Nie-Raucher. Bei 27 Patienten (23%) lagen keine Informationen über den Raucherstatus vor (Abbildung 2).

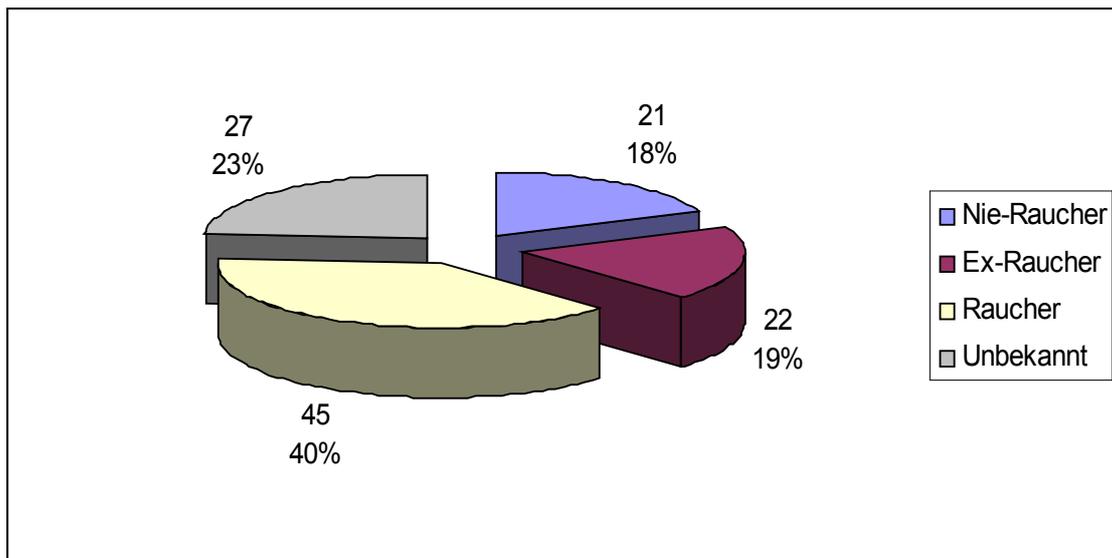


Abbildung 2: Raucherstatus

## 4.2. Histologischer Subtyp

Der häufigste histologische Subtyp war ein Adenokarzinom, welches bei 61 Patienten (53%) vorkam. 20 Patienten (17,4%) wiesen ein Plattenepithelkarzinom auf, ein großzelliges Karzinom fand sich bei 21 Patienten (18,3%), ein neuroendokrin-differenziertes Karzinom bei 4 (3,4%).

Mischtumoren, die nicht eindeutig einem histologischen Subtyp zuzuordnen waren, fanden sich bei 4 Patienten (3,5%). Bei bereits auswärts diagnostizierten Patienten war bei 5 Patienten (4,3%) der genaue histologische Subtyp des Tumors nicht zu eruieren (Abbildung 3).

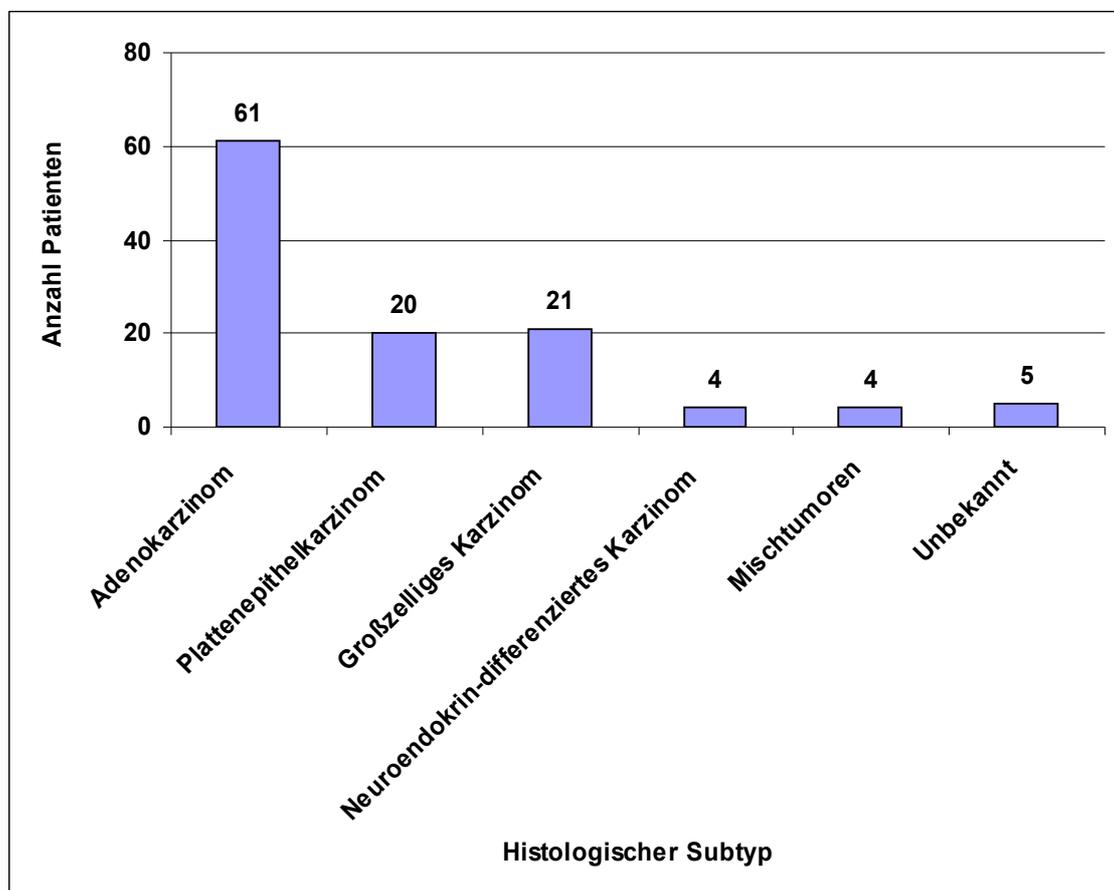


Abbildung 3: Verteilung der histologischen Subtypen

#### **4.2.1. Differenzierungsgrad**

Bei 2 Patienten (1,7%) war der Tumor gut differenziert (G1), bei 30 Patienten (26,1%) mäßiggradig (G2) und bei 21 Patienten (18,3%) war der Tumor niedrig differenziert. Bei 62 Patienten (53,9%) wurden keine Angaben zum Differenzierungsgrad des Tumors gemacht.

### 4.3. Tumorstadium

7 Patienten (6,1%) hatten ein Tumorstadium IA (nach UICC), 14 Patienten (12,2%) ein Tumorstadium IB, 3 Patienten (2,6%) ein Tumorstadium IIA und 8 Patienten (7,0%) ein Tumorstadium Stadium IIB. Ein Tumorstadium IIIA lag bei 7 Patienten (6,1%) vor. Eine Erkrankung im Tumorstadium IIIB wurde bei 11 Patienten (9,6%) diagnostiziert, dabei ergab sich das Tumorstadium IIIB bei 9 von den 11 Patienten aufgrund einer Ausdehnung des Primärtumors als T4-Tumor. Bei den anderen 2 Patienten, bei denen ein Tumorstadium IIIB diagnostiziert wurde, lag ein N3-Lymphknotenstatus vor. Bei 48 Patienten (41,7%) fand sich ein Tumorstadium IV. Bei 17 Patienten (14,8%) konnte das Tumorstadium nicht sicher zugeordnet werden. Dies waren Patienten, die auswärtig vordiagnostiziert und weiter behandelt worden waren und zum Beispiel nur zur histologischen Verifizierung mittels Bronchoskopie im UKE waren (Tabelle 5).

<b>Tumorstadium nach UICC</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>IA</b>	<b>7</b>	<b>6,1%</b>
<b>IB</b>	<b>14</b>	<b>12,2%</b>
<b>IIA</b>	<b>3</b>	<b>2,6%</b>
<b>IIB</b>	<b>8</b>	<b>7,0%</b>
<b>IIIA</b>	<b>7</b>	<b>6,1%</b>
<b>IIIB</b>	<b>11</b>	<b>9,6%</b>
<b>IV</b>	<b>48</b>	<b>41,7%</b>
<b>Unbekannt</b>	<b>17</b>	<b>14,8%</b>

Tabelle 5: Verteilung Tumorstadien nach UICC

#### **4.3.1. Lokalisation des Primärtumors**

Bei 67 Patienten (58,3%) lag der Primärtumor im rechten Lungenflügel, bei 39 Patienten (33,9%) befand er sich im linken Lungenflügel. Bei 2 Patienten (1,7%) fanden sich zwei Primärtumore in jeweils einem Lungenflügel. Bei 7 Patienten (6,1%) lagen keine Informationen über die Seitenlokalisation des Primärtumors vor. Hierbei handelte es sich um auswärts vordiagnostizierte Patienten.

#### **4.3.2. Lymphknotenmetastasen**

Lymphknotenmetastasen wurden bei 58 Patienten (50,4%) diagnostiziert, 40 Patienten (34,8%) hatten keine Lymphknotenmetastasen. Bei 17 Patienten lagen diesbezüglich keine Angaben vor.

Am häufigsten (53,3%) fand sich ein mediastinaler Lymphknotenbefall (N2/N3). In 35% der Fälle lag ein N1-Lymphknotenbefall vor (18,3 % peribronchial, 16,7% hilär). Als lymphogener Fernmetastasierungsort waren in 11,7 % der Fälle cervikale Lymphknoten nachweisbar.

#### **4.3.3. Fernmetastasen**

Fernmetastasen wurden bei 48 Patienten (41,7%) diagnostiziert, 49 Patienten (42,6%) hatten keine Fernmetastasen und bei 18 Patienten (15,7%) lagen, wie oben bereits beschrieben zum Tumorstadium keine Angaben vor. Am häufigsten, nämlich bei 22 Patienten (29,8%) lagen Lungenmetastasen vor. Lebermetastasen waren bei 13 Patienten (17,6%) nachweisbar, Hirnmetastasen bei 11 Patienten (14,9%), Knochenmetastasen bei 15 Patienten (20,3%) und Nebennierenmetastasen bei 7 Patienten (9,5%). Bei 6 Patienten (8,1%) lagen die Fernmetastasen an einem anderen Ort.

Während bei 35 Patienten (72,9%) die Fernmetastasierung nur eine Lokalisation betraf, fanden sich bei 7 Patienten (14,6 %) 2 und bei 2 Patienten (4,2%) 3 Fernmetastasierungsorte. Bei einem Patienten (2,1%) lagen sogar 4

verschiedene Fernmetastasierungslokalisationen und bei weiteren 3 Patienten (6,3%) Fernmetastasen an 5 verschiedenen Lokalisationen vor (Tabelle 6).

<b>Lokalisation der Fernmetastasen</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Lunge</b>	<b>22</b>	<b>29,8</b>
<b>Leber</b>	<b>13</b>	<b>17,6</b>
<b>Knochen</b>	<b>15</b>	<b>20,3</b>
<b>Gehirn</b>	<b>11</b>	<b>14,9</b>
<b>Nebennieren</b>	<b>7</b>	<b>9,5</b>
<b>Andere</b>	<b>6</b>	<b>8,1</b>

Tabelle 6: Lokalisation der Fernmetastasen

#### 4.4. Mutationsstatus

##### 4.4.1 EGFR-1-Mutationsstatus

Bei 112 von 115 Patienten (97,4%) wurde eine Gensequenzierung bezüglich einer EGFR-1-Mutation durchgeführt.

Bei 19 Patienten (17%) wurde im Tumorgewebe eine EGFR-1-Mutation nachgewiesen. Ein EGFR-1-Wildtyp lag bei 93 Patienten (83%) vor.

Von den 19 Patienten mit einer EGFR-1-Mutation lag bei 10 Patienten (52,6%) die Mutation im Exon 19 (Deletion: 745-7), bei 5 Patienten (26,4%) im Exon 20 (Punktmutation: Q787Q) und bei 2 Patienten (10,5%) im Exon 21 (Punktmutation: L858R). Bei 2 Patienten (10,5%) lag sowohl in Exon 18 (G719-1) als auch im Exon 20 eine EGFR-1-Mutation vor (Tabelle 7).

Lokalisation der EGFR-1-Mutation	N	%
Exon 19	10	52,6 %
Exon 20	5	26,3 %
Exon 21	2	10,5 %
Exon 18 + 20	2	10,5 %
<b>Summe</b>	<b>19</b>	<b>100,0%</b>

Tabelle 7: Lokalisation der EGFR-1-Mutation

#### 4.4.2. EGFR-1-Mutation und histologischer Subtyp

Bei Patienten mit einer EGFR1-Mutation ihres Tumors lag histologisch am häufigsten ein Adenokarzinom vor (12 von 19 Patienten (63,2%)).

Bei einem Patienten (5,3%) lag ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 3 Patienten (15,8%) ein großzelliges Karzinom, bei einem Patienten (5,3%) ein neuroendokrin differenziertes Karzinom, bei einem weiteren Patienten (5,3%) ein Mischtumor und bei einem Patienten (5,3%) lagen keine Angaben zum histologischen Subtyp vor.

Das Auftreten einer EGFR-1-Mutation zeigt in dieser Patientenpopulation eine Tendenz des häufigeren Vorkommens bei Vorliegen des histologischen Subtyps eines Adenokarzinoms ( $p=0,43$ ). Dieser Unterschied wies jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl mit einer nachgewiesenen EGFR-1-Mutation keine statistische Signifikanz auf.

#### 4.4.3. EGFR-1-Mutation und Raucherstatus

Von den 19 Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-1-Mutation waren 11 Nie-Raucher (52,3%), 2 Ex-Raucher (9,1%) sowie 4 Raucher (8,9%). Bei 2 Patienten lagen keine Informationen zum Raucherstatus vor (Abbildung 4). Das Auftreten einer EGFR-1-Mutation war bei den Nie-Rauchern signifikant häufiger als bei Rauchern oder Ex-Rauchern ( $p=0,01$ ).

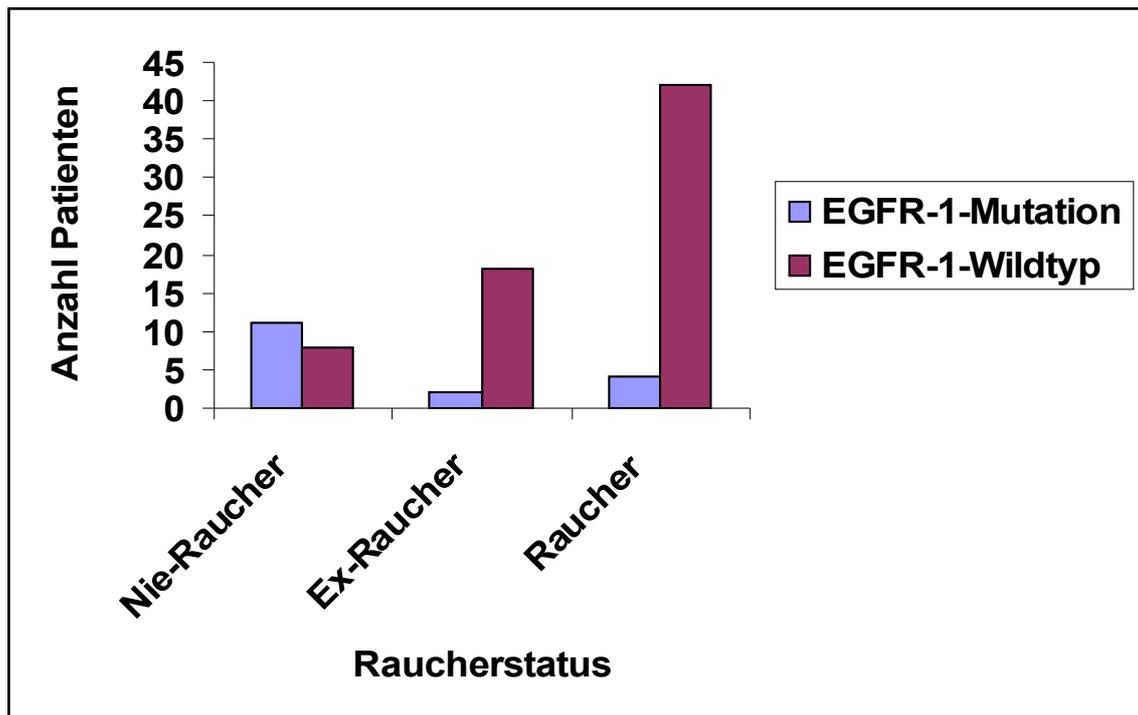


Abbildung 4: EGFR-1-Mutation und Raucherstatus

#### 4.4.4. K-RAS-Mutationsstatus

Von den 115 Patienten wurde bei 100 Patienten eine K-RAS-Mutationsanalyse durchgeführt. Bei 25 Patienten (25%) konnte eine K-RAS-Mutation nachgewiesen werden, bei 75 Patienten (75%) lag ein K-RAS-Wildtyp vor. Von den 25 Patienten mit einer nachgewiesenen K-RAS-Mutation hatten 22 Patienten (88%) eine Mutation in Exon 2 (Punktmutation G12A, G12C, G12D, G12F) und ein Patient (4,0%) eine Mutation in Exon 3 (Punktmutation Q61H). Bei 2 Patienten (8,0%) wurde ein Mutation sowohl in Exon 2 als auch in Exon 3 (Punktmutation G12S, G12A, Q61H) nachgewiesen (Tabelle 8).

Lokalisation der K-RAS-Mutation	N
Exon 2	22
Exon 3	1
Exon 2 + 3	2

Tabelle 8: Lokalisation der K-RAS-Mutation

#### 4.4.5. K-RAS-Mutation und histologischer Subtyp

Bei Patienten mit einer K-RAS-Mutation ihres Tumors lag histologisch am häufigsten ein Adenokarzinom vor (17 von 25 Patienten (68,0%).

Bei 3 Patienten (12,0%) lag ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 4 Patienten (16,0%) ein großzelliges Karzinom, bei einem Patienten (4,0%) lagen keine Angaben zum histologischen Subtyp vor (Tabelle 9).

Das Auftreten einer K-RAS-Mutation in Abhängigkeit vom Vorliegen des histologischen Subtyps zeigt in dieser Patientenpopulation eine Tendenz des häufigeren Vorkommens bei Vorliegen des histologischen Subtyps eines Adenokarzinoms ( $p=0,06$ ). Dieser Unterschied wies jedoch keine statistische Signifikanz auf.

<b>Histologischer Subtyp</b>	<b>K-RAS-Mutation N</b>	<b>%</b>
<b>Adenokarzinom</b>	<b>17</b>	<b>68</b>
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	<b>3</b>	<b>12</b>
<b>Großzelliges Karzinom</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
<b>Unbekannt</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

Tabelle 9: K-RAS-Mutation und histologischer Subtyp

#### 4.4.6. K-RAS-Mutation und Raucherstatus

Von den 25 Patienten mit einer K-RAS-Mutation waren 13 Patienten Raucher (28,9%), 4 Patienten Ex-Raucher (18,2%) und ein Patienten (4,8%) war Nie-Raucher. Bei 7 Patienten mit einer K-RAS-Mutation lagen keine Informationen zum Raucherstatus vor (Abbildung 5). Das Auftreten einer K-RAS-Mutation in Abhängigkeit vom Raucherstatus zeigt in dieser Patientenpopulation eine Tendenz des häufigeren Vorkommens bei Rauchern ( $p=0,56$ ). Dieser Unterschied wies jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl mit einer K-RAS-Mutation keine statistische Signifikanz auf.

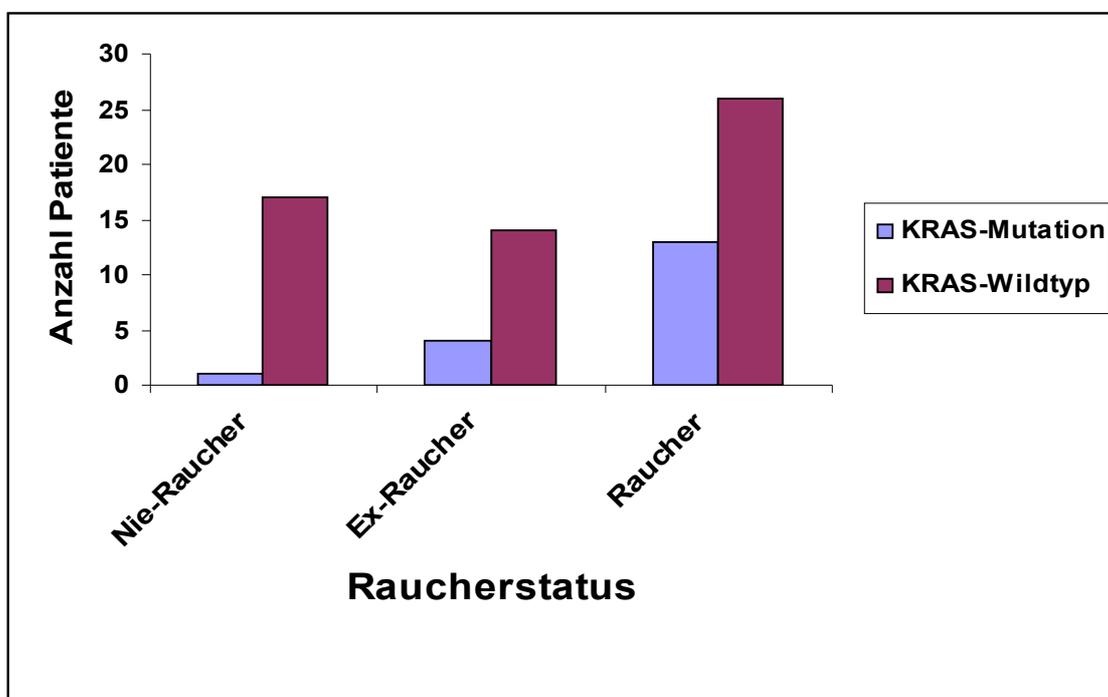


Abbildung 5: K-RAS-Mutation und Raucherstatus

#### 4.4.7. Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	N	%
<b>Alter</b>		
Median = 67		
< 60	27	23,5
> 60	88	76,5
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	46	40,0
männlich	69	60,0
<b>Raucherstatus</b>		
Raucher	45	40,0
Ex-Raucher	22	19,0
Nie-Raucher	21	18,0
<b>Histologischer Subtyp</b>		
Adenokarzinom	61	53,0
Plattenepithelkarzinom	20	17,4
Großzelliges Karzinom	21	18,3
Neurodendorin differenziertes Karzinom	4	3,4
Mischtumoren	4	3,4
<b>Tumorstadium</b>		
IA	7	6,1
IB	14	12,2
IIA	3	2,6
IIB	8	7,0
IIIA	7	6,1
IIIB	11	9,6
IV	48	41,7
<b>Mutationsstatus</b>		
EGFR-1-Mutation	19	16,5
K-RAS-Mutation	25	21,8
EGFR-1- und K-RAS-Wildtyp	60	52,2
EGFR-1-Wildtyp (keine K-RAS-Analyse)	8	6,9
K-RAS-Wildtyp (keine EGFR-1-Analyse)	3	2,6

Tabelle 10: Patientencharakteristika

#### 4.5. Tumor-Therapie

Einem thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen sich 57 Patienten (49,6%). Eine alleinige Operation erfolgte bei 43 Patienten (37,4%). Dreizehn der operierten Patienten (11,3%) bekamen anschließend eine adjuvante Chemotherapie. Ein Patient (0,9%) wurde neoadjuvant chemo- und radiotherapiert und anschließend einer chirurgischen Therapie zugeführt. Bei 30 Patienten (26,1%) erfolgte primär eine Chemotherapie. Eine simultane Chemo- und Radiotherapie wurde bei 2 Patienten (1,7%) durchgeführt. Bei 2 Patienten (1,7%) wurde zunächst keine Therapie im Initialstadium durchgeführt, hier erfolgte die Chemotherapie zum Zeitpunkt eines weiteren Krankheitsprogresses. Eine ausschließliche „Best supportive care-Behandlung“ erfolgte bei einem Patienten (0,9%). Bei 19 Patienten (16,5%) konnte der weitere Therapieverlauf nicht vollständig verfolgt werden. Hierbei handelte es sich um auswärts weiter behandelte Patienten. Eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI erfolgte primär bei 4 Patienten (3,4%) (Tabelle 11).

Therapie	N
<b>Operation</b>	
Alleinige Operation	43
Operation und adjuvante Chemotherapie	13
Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie	1
<b>Strahlentherapie</b>	
Simultane Strahlentherapie und Chemotherapie	2
<b>Systemische Therapie</b>	
Chemotherapie bei Fernmetastasierung	32
Adjuvant	13
Neoadjuvant	1
Primäre Therapie mit EGFR-1-TKI	4
<b>Best Supportive Care</b>	5
<b>Unbekannt</b>	19

Tabelle 11: Tumorthérapien

#### 4.5.1. Chirurgische Therapie

Insgesamt wurden 57 Patienten operiert, dabei wurde bei 38 Patienten (66,6%) eine Lobektomie durchgeführt, bei 4 Patienten (7%) eine Bilobektomie, bei 13 Patienten (22,8%) eine Pneumektomie und bei einem Patienten (1,75%) erfolgte eine atypische Manschettenresektion, da funktionell eine Pneumektomie nicht möglich war. Bei einem Patienten (1,75%) wurde der Eingriff als explorative Thorakotomie beendet, da sich intraoperativ eine Inoperabilität zeigte (Abbildung 6).

Eine R0-Resektion gelang bei 46 Patienten (80,7%), bei 11 Patienten (19,3%) konnte der Tumor nicht vollständig entfernt werden, die Operation wurde in diesen Fällen als R1-Resektion beendet.

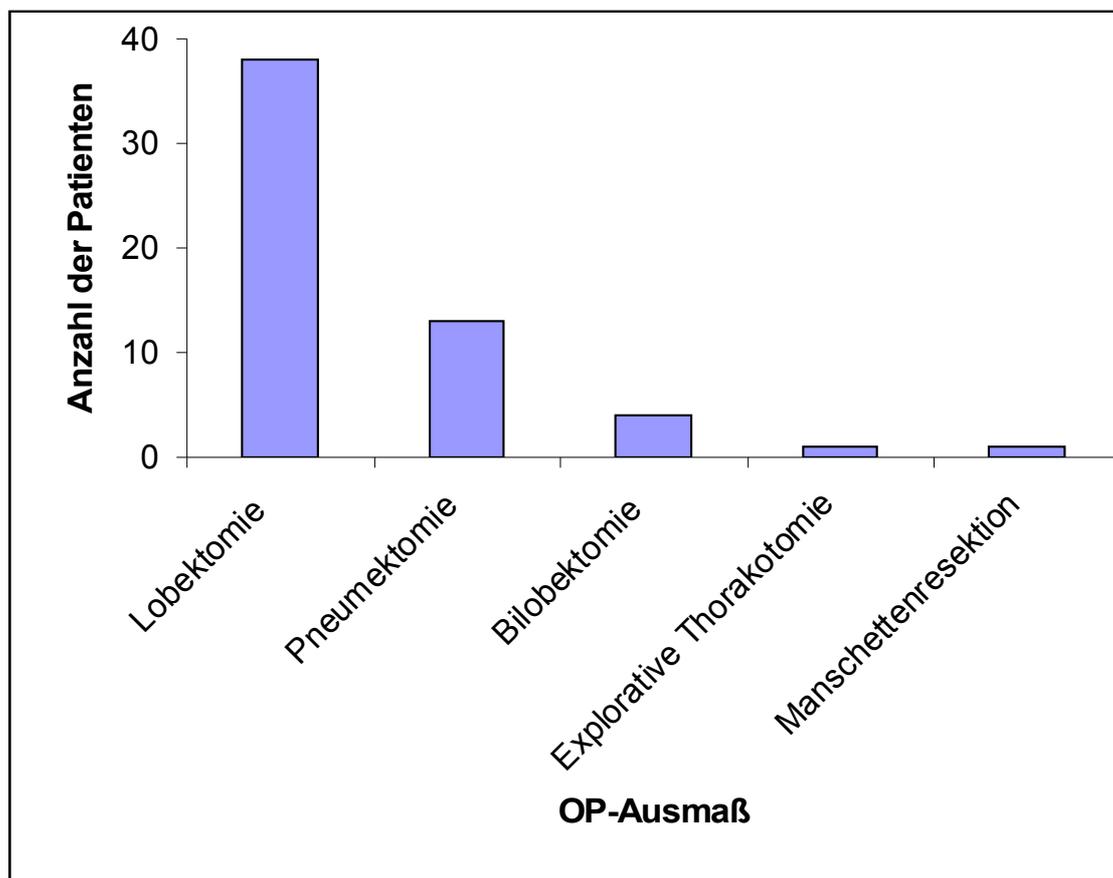


Abbildung 6 : OP-Ausmaß

#### 4.5.2. Strahlentherapie

19 Patienten (16,5%) erhielten eine Strahlentherapie. Bei 77 Patienten (67,0%) erfolgte keine Bestrahlung. Bei 19 Patienten (16,5%) fehlten die Angaben.

Eine Strahlentherapie des Primärtumors erfolgt bei 7 Patienten (36,8%), das Neurocranium wurde bei 9 Patienten (47,4%) bestrahlt, eine Strahlentherapie von Knochenmetastasen erfolgte bei 2 Patienten (10,5%) und sowohl das Neurocranium als auch Knochenmetastasen wurden bei einem Patienten (5,3%) bestrahlt.

#### 4.5.3. Systemische Therapie

52 Patienten (45,2%) erhielten eine systemische Therapie. Bei 22 Patienten (19,1%) lies sich aus dem Verlauf nicht eruieren, ob eine systemische Therapie verabreicht wurde. Hierbei handelte es sich um auswärts weiter behandelte oder verzogene Patienten.

Eine Chemotherapie erfolgte bei 48 von 52 Patienten (92,3%). Während bei 33 Patienten (63,4%) eine ausschließliche Chemotherapie erfolgte, erhielten 15 Patienten (28,9%) im Verlauf der Therapie auch einen EGFR-1-TKI. Vier Patienten (7,7%) erhielten ausschließlich eine systemische Therapie mit einem EGFR-1-TKI.

Eine systemische Therapie wurde bei einigen Patienten sogar bis zur Fünflinientherapie gegeben. (Tabelle 12)

Art der systemischen Therapie	Erstlinientherapie N=52		Zweitlinientherapie N=20		Drittlinientherapie N=9		Viertlinientherapie N=5		Fünflinientherapie N=3	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Chemotherapie</b>	47	90.2 %	11	55,0%	3	33.3 %	2	40,0%	2	66.7 %
<b>EGFR-1-TKI</b>	4	7.8 %	9	45,0%	6	66.7 %	3	60,0%	1	33.3 %
<b>Chemotherapie und Multikinasehemmer</b>	1	2.0 %	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabelle 12: Art der systemischen Therapie über alle Therapiekurse

#### **4.5.3.1. Verwendete Therapieschemata**

52 Patienten erhielten eine Erstlinientherapie, 20 Patienten eine Zweitlinientherapie, 9 eine Drittlinientherapie, 5 eine Viertlinientherapie und 3 Patienten erhielten eine Fünftlinientherapie. Das am häufigsten verwendete Erstlinien-Regime war eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin und Vinorelbin, gefolgt von der Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin, als häufigste Zweitlinientherapie wurde Erlotinib eingesetzt gefolgt von einer Pemetrexed-Monotherapie (Tabelle 13).

Therapieschemata	Erstlinien therapie		Zweitlinien therapie		Drittlinien therapie		Viertlinien therapie		Fünftlinien therapie	
	N=52		N=20		N=9		N=5		N=3	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Cisplatin-Vinorelbin	11	21,20%	--	--	--	--	--	--	--	--
Cisplatin-Gemcitabin	8	15,40%	--	--	--	--	--	--	1	33,30%
Carboplatin-Etoposid	6	11,50%	--	--	--	--	1	20,00%	--	--
Erlotinib	4	7,70%	9	45,00%	6	66,70%	1	20,00%	1	33,30%
Vinorelbin Mono	7	13,40%	1	5,00%	--	--	--	--	--	--
Paclitaxel-Carboplatin	5	9,60%	1	5,00%	--	--	--	--	--	--
Gemcitabin – Vinorelbin	3	5,80%	1	5,00%	--	--	--	--	--	--
Docetaxel mono	2	3,80%	1	5,00%	--	--	--	--	--	--
Gemcitabin mono	1	1,90%	1	5,00%	--	--	--	--	--	--
Pemetrexed mono	--	--	6	30,00%	3	33,30%	--	--	1	33,30%
Cisplatin-Etoposid	1	1,90%	--	--	--	--	--	--	--	--
Cisplatin-Pemetrexed	1	1,90%	--	--	--	--	--	--	--	--
Cisplatin-Gemcitabin- Sunitinib	1	1,90%	--	--	--	--	--	--	--	--
Paclitaxel- Doxorubicin	--	--	--	--	--	--	1	20,00%	--	--
Sunitinib	--	--	--	--	--	--	1	20,00%	--	--
Carboplatin- Vinorelbin	1	1,90%	--	--	--	--	--	--	--	--
Sorafenib	--	--	--	--	--	--	1	20,00%	--	--
Gemcitabin- Cetuximab	1	1,90%	--	--	--	--	--	--	--	--
<b>Summe</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>

Tabelle 13: Verwendete Therapieschemata

#### 4.5.3.2. Therapieansprechen auf die systemische Therapie

52 Patienten erhielten in der Erstlinientherapie eine Chemotherapie und/oder eine EGFR-1-TKI-Therapie. Dabei erreichten 6 Patienten (11,5%) eine komplette Remission (CR) und 17 Patienten (32,7%) eine partielle Remission (PR). Die Gesamtansprechrates (ORR) betrug 44% (95% Konfidenzintervall (CI) 30,5% bis 58,7%). Bei 16 Patienten (30,8%) wurde eine stabile Erkrankung (SD) erreicht, bei 9 Patienten (17,3 %) kam es zu einem Krankheitsprogress (PD). Bei jeweils 4 Patienten (7,6%) erfolgte eine Umstellung der Therapie bei Auftreten von Nebenwirkungen.

Mit der Zweitlinientherapie wurde eine Ansprechrates von 33 % (CI:11,9%–54,3%), in der Drittlinientherapie war die ORR 38% (CI:13,7%–78,8%).

Mit der Viert- und Fünftlinientherapie wurde kein Tumoransprechen erreicht (Abbildung 7).

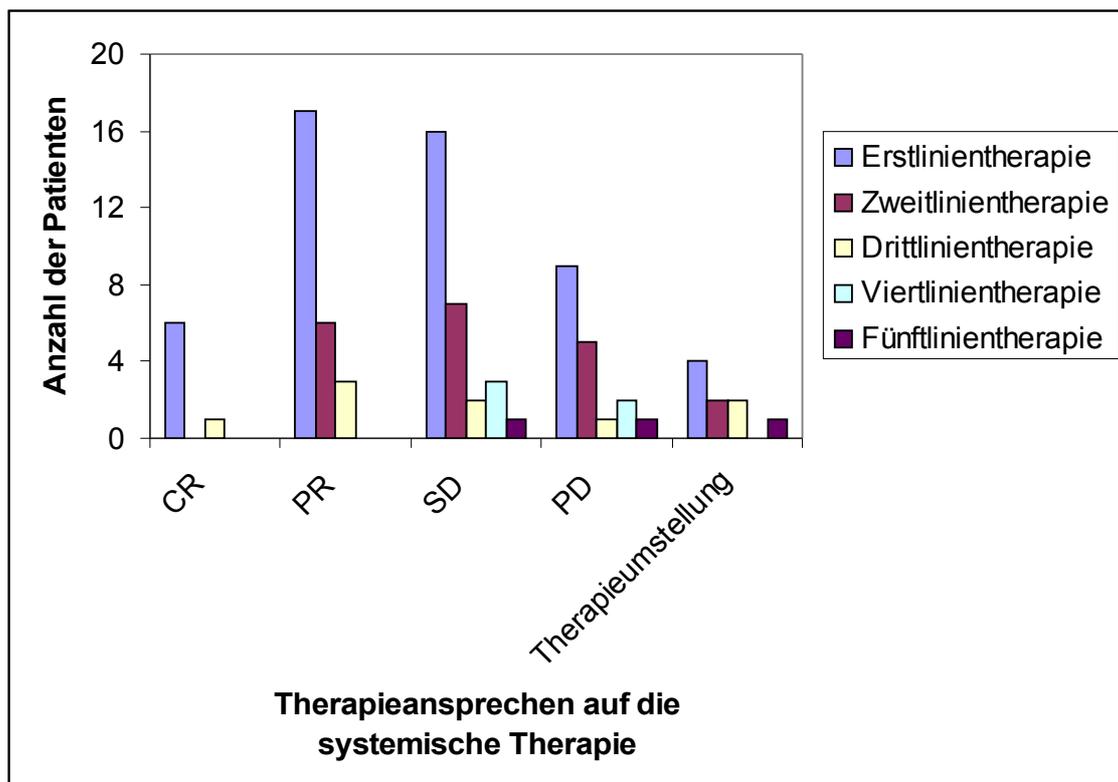


Abbildung 7: Therapieansprechen auf die systemische Therapie

Die Ansprechrate auf eine Chemotherapie lag in der Erstlinientherapie bei 38,3 % und bei den Patienten, die eine EGFR-1-TKI-Therapie erhalten haben bei 75%. Der Unterschied in der Ansprechrate ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,3$ ), da die Anzahl der untersuchten Patienten zu klein ist.

In der Zweitlinientherapie ergab sich ein Ansprechrate auf die Chemotherapie von 18,2 % und auf die EGFR-1-TKI-Therapie von 55,6%. Auch hier war der Unterschied im Ansprechen auf die Chemotherapie im Vergleich mit der EGFR-1-TKI-Therapie statistisch nicht signifikant. In der Drittlinientherapie zeigte sich auf die Chemotherapie eine Ansprechrate von 33,3 % und auf die EGFR-1-TKI-Therapie von 42,9 %. Auch hier war der Unterschied aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl statistisch nicht signifikant ( $p=0,6$ ) (Tabelle 14).

Therapie- an- sprechen	Erst- linien- therapie		Zweit- linien- therapie		Dritt- linien- therapie		Viert- linien- therapie		Fünft- linien- therapie	
	Chemo- therapie N=48	EGFR- 1-TKI N=4	Chemo- therapie N=11	EGFR- 1-TKI N=9	Chemo- therapie N=3	EGFR- 1-TKI N=7	Chemo- therapie N=2	EGFR- 1-TKI N=3	Chemo- therapie N=3	EGF R-1- TKI N=0
CR	4	2		1		1				
PR	14	1	2	4	1	2				
SD	18		4	4	2	2	1	2	1	
PR	9		4	4	2	2	1		1	
Therapie- um- stellung	2		1			1		1	1	

Tabelle 14: Therapieansprechen der Chemotherapie und der EGFR-1-TKI-Therapie

#### 4.5.3.3. Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Geschlecht

Eine systemische Therapie ist insgesamt bei 52 Patienten durchgeführt worden, bei 31 Männern und 21 Frauen. Dabei fand sich eine komplette Remission bei 3 Männern und 3 Frauen, eine partielle Remission bei 9 Männern und bei 8 Frauen, eine stabile Erkrankung fand sich bei 11 Männern und bei 5 Frauen, eine fortschreitende Erkrankung fand sich bereits unter der Erstlinientherapie bei 7 Männern und 3 Frauen. Bei je einem Mann und einer Frau wurde die Therapie umgestellt wegen einer Unverträglichkeitsreaktion. Bei einer Frau konnte über den Erfolg der Erstlinientherapie keine Aussage gemacht werden, da die weitere Behandlung im Ausland erfolgte (Abbildung 8). Das Therapieansprechen auf die systemische Erstlinientherapie in Bezug auf das Geschlecht zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,25$ ).

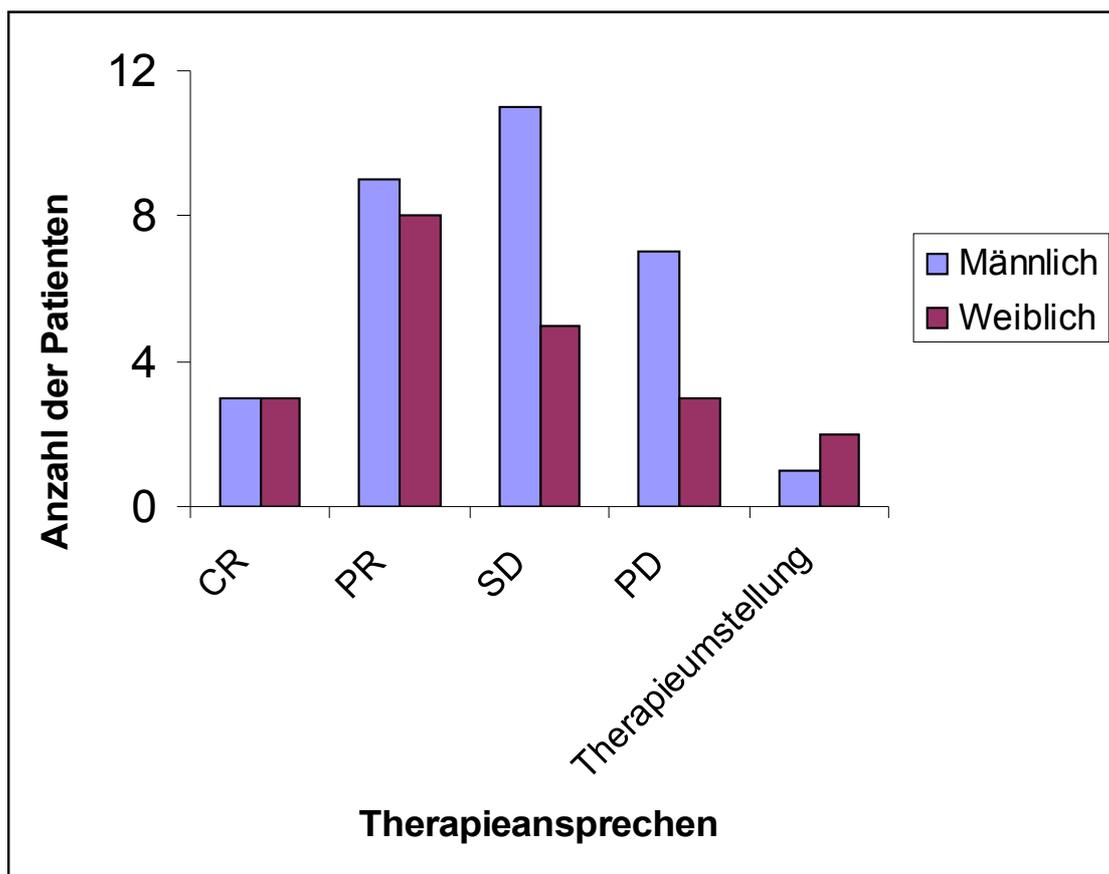


Abbildung 8: Therapieansprechen auf die systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### 4.5.3.4. Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Von den 6 Patienten, bei denen mit einer Erstlinientherapie eine komplette Tumorremission erzielt werden konnte, waren drei Patienten Raucher (50 %), 2 Patienten waren Ex-Raucher (33,3%) und ein Patient Nie-Raucher (16,7%).

Eine partielle Remission durch die systemische Erstlinientherapie wurde bei 17 Patienten erreicht, dies waren 7 Nie-Raucher (41,2%), 6 Raucher (35,3%) und 3 Ex-Raucher (17,6%).

Eine stabile Krankheitssituation konnte bei insgesamt 16 Patienten erreicht werden, von denen waren 9 Raucher (56,3%), 5 Nie-Raucher (31,3%) und ein Ex-Raucher (6,3%).

Ein Fortschreiten der Erkrankung wurde bei 10 Patienten unter der Erstlinientherapie verzeichnet. Dieses waren 4 Raucher (40,0%), 3 Nie-Raucher (30,0%) und 3 Ex-Raucher (30,0%).

Eine Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Erstlinientherapie vom Raucherstatus konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0,56$ ) (Abbildung 9).

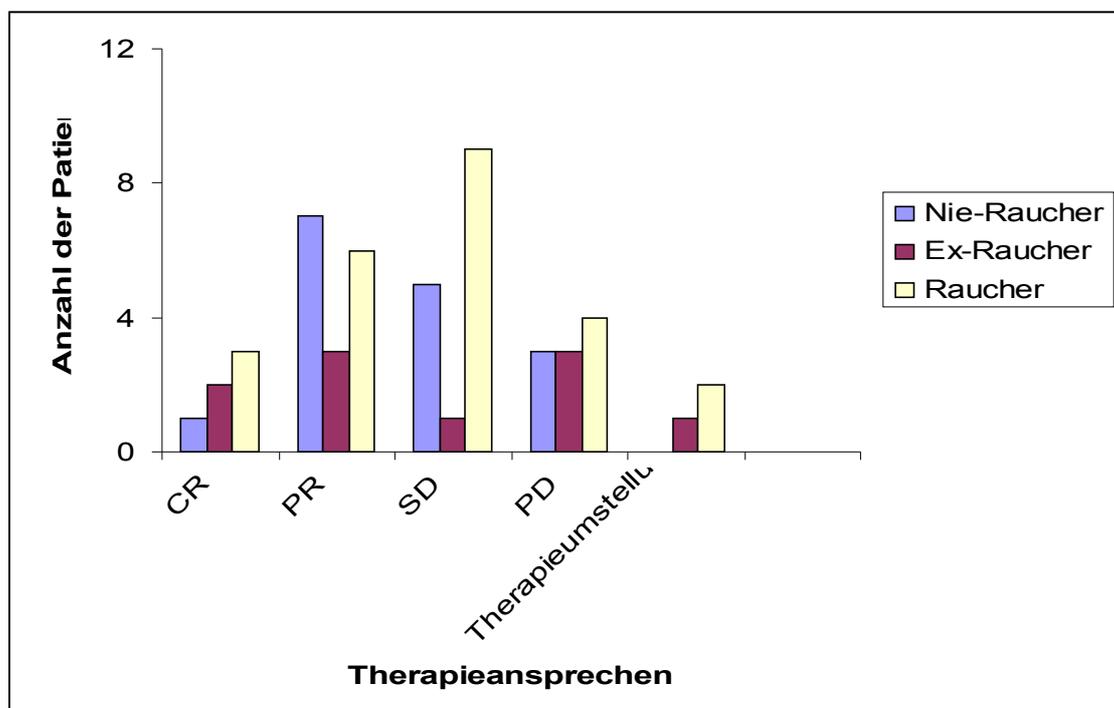


Abbildung 9: Therapieansprechen der systemischen Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Raucherstatus

#### 4.5.3.5. Erstlinienchemotherapie in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationstatus

48 Patienten erhielten eine Erstlinienchemotherapie, dabei konnte bei den 5 Patienten mit nachgewiesener EGFR-1-Mutation keine komplette oder partielle Remission beobachtet werden. Es fand sich in dieser Gruppe lediglich bei 3 Patienten (18,8%) eine stabile Erkrankung und bei 2 Patienten (20,0%) eine progrediente Erkrankung. Die genauere Analyse ergab bei den Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-1-Mutation im Exon 19 nach erfolgter Erstlinienchemotherapie bei 2 Patienten eine stabile Erkrankung sowie bei 2 Patienten eine progrediente Erkrankung. Bei den Patienten mit einer EGFR-1-Mutation im Exon 21 fand sich bei einem Patienten eine stabile Erkrankungssituation.

Bei den 39 Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben und bei denen ein EGFR-1-Wildtyp nachgewiesen werden konnte, fand sich bei 4 Patienten (10,3%) eine komplette Remission, bei 13 Patienten (33,3%) eine partielle Remission, bei 12 Patienten (30,8%) eine stabile Erkrankung und bei 8 Patienten (20,5%) eine fortschreitende Erkrankung (Abbildung 10). Bei 2 Patienten wurde die Behandlung umgestellt wegen Unverträglichkeitsreaktionen.

Das Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie war unabhängig vom Vorliegen einer EGFR-1-Mutation ( $p=0,07$ ).

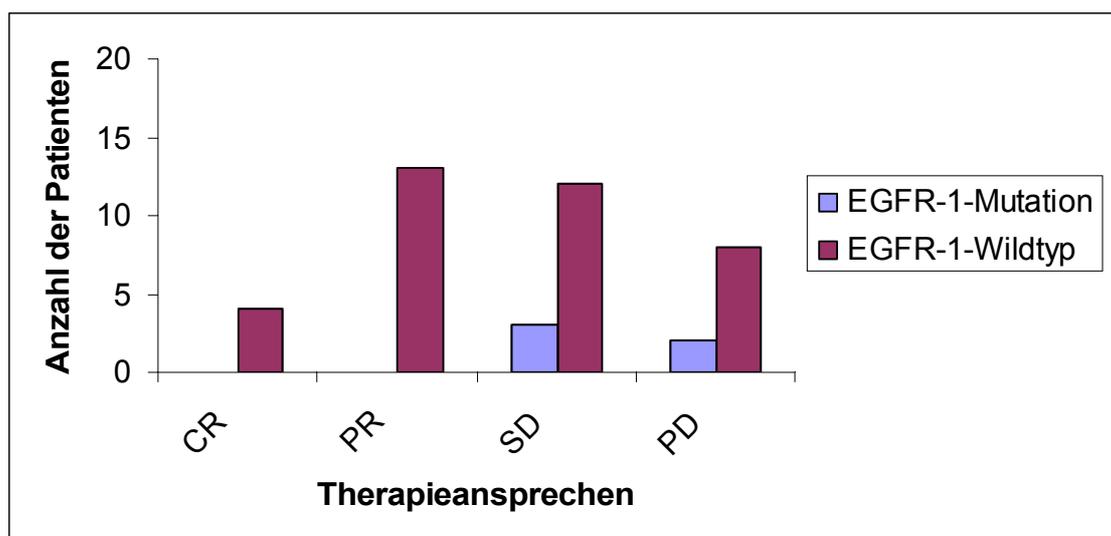


Abbildung 10: Therapieansprechen auf die Erstlinienchemotherapie in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationsstatus

Die Gesamtansprechrates auf die Erstlinienchemotherapie betrug bei Vorliegen eines EGFR-1-Wildtyps 43,6%. Bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation zeigte sich kein Tumoransprechen (Tabelle 15).

	<b>EGFR-1-Mutation</b>	<b>EGFR-1-Wildtyp</b>
	<b>N=5</b>	<b>N=39</b>
<b>Gesamtansprechrates (CR+PR)</b>	0	17 (43,6%)

Tabelle 15: Gesamtansprechrates der Erstlinienchemotherapie in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationstatus

#### **4.5.3.6. Erstlinienchemotherapie in Abhängigkeit vom K-RAS-Mutationsstatus**

Von den 47 Patienten, bei denen in der Erstlinientherapie eine Chemotherapie durchgeführt wurde, hatten 10 Patienten eine K-RAS-Mutation. Bei diesen Patienten zeigte sich unter der Chemotherapie in 2 Fällen (20%) eine komplette Remission, bei 4 Patienten (40,0%) eine partielle Remission (Gesamtansprechrate 60 %), bei 2 Patienten (20,0%) eine stabile Erkrankung und bei einem Patienten (10,0%) eine fortschreitende Tumorerkrankung. Die genauere Analyse ergab bei den 10 Patienten mit nachgewiesener K-RAS-Mutation eine komplette Remission bei 2 Patienten mit einer Mutation im Exon 2, eine partielle Remission bei 2 Patienten mit Mutation ebenfalls im Exon 2, bei 1 Patienten mit einer Mutation im Exon 3 sowie bei einem Patienten mit einer Mutation in Exon 2 und Exon 3. Eine stabile Erkrankung wurde bei 2 Patienten mit einer Mutation im Exon 2 nachgewiesen, ebenso fand sich bei 1 Patienten mit einer nachgewiesenen Mutation im Exon 2 eine stabile Erkrankung und bei einem Patienten mit Mutation im Exon 2 eine fortschreitende Erkrankung.

Bei den insgesamt 31 Patienten, bei denen ein K-RAS-Wildtyp bestand und bei denen eine Chemotherapie in der Erstlinientherapie erfolgte, fand sich bei einem Patienten (3,2%) eine komplette Remission, bei 8 Patienten (25,8%) eine partielle Remission (Gesamtansprechrate 29%), bei 13 Patienten (41,9%) eine stabile Erkrankung, jedoch bei 9 Patienten (29,0%) eine progrediente Tumorerkrankung. Bei den 6 Patienten, bei denen der Mutationsstatus nicht bekannt war, wurde bei 2 Patienten eine komplette Remission nachgewiesen, bei 2 Patienten eine partielle Remission, bei 1 Patienten eine stabile Erkrankung. Bei 1 Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Unverträglichkeitsreaktion umgestellt.

Insgesamt findet sich also ein positives Ansprechen (CR+PR) auf die Erstlinienchemotherapie bei 6 Patienten, bei denen eine K-RAS-Mutation nachgewiesen wurde und bei 9 Patienten, bei denen ein K-RAS-Wildtyp vorlag. Hier zeigte sich ein grenzwertiges Signifikanzniveau ( $p=0,05$ ) (Tabelle 16).

	<b>K-RAS-Mutation</b>	<b>K-RAS-Wildtyp</b>
	<b>N=10</b>	<b>N= 31</b>
<b>Gesamtansprechrates (CR+PR)</b>	6 (60,0%)	9 (29,0%)

Tabelle 16: Gesamtansprechen der Erstlinienchemotherapie in Abhängigkeit vom K-RAS Mutationsstatus

#### 4.5.3.7. Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI – alle Therapielinien

Es wurden insgesamt 52 Patienten einer systemischen Therapie unterzogen. Betrachtet man alle durchgeführten Therapien, so erhielten 33 Patienten (63,5%) Chemotherapien und 19 Patienten (36,5%) im Laufe ihrer systemischen Therapie einen EGFR-1-TKI.

Dabei konnte im Rahmen der Therapie mit einem EGFR-1-TKI bei 2 Patienten (10,5%) eine komplette Remission verzeichnet werden. Bei 8 Patienten (42,1%) fand sich eine partielle Remission, bei 8 Patienten (42,1%) eine stabile Erkrankung und bei einem Patienten (5,3%) eine progrediente Tumor-erkrankung (Abbildung 11). Die Gesamtansprechrates auf die EGFR-1-TKI-Therapie betrug somit 52,6%.

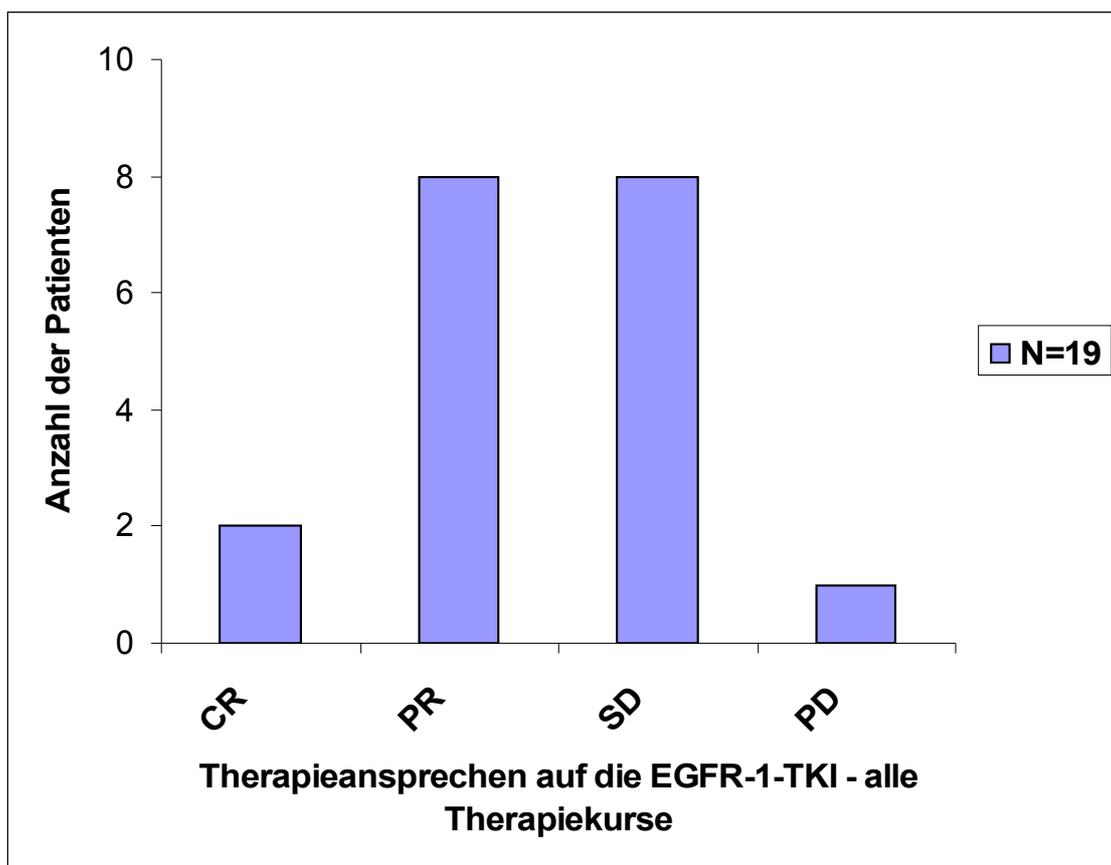


Abbildung 11: Therapieansprechen auf die EGFR-1-TKI -Therapie-alle Therapiekurse

#### 4.5.3.8. Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationsstatus

Betrachtet man die Patienten, die eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI erhalten haben, so konnte bei den 2 Patienten (10,5%), die eine komplette Remission erreicht haben, eine EGFR-1-Mutation nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit einer partiellen Remission fand sich bei 6 Patienten (30,0%) eine EGFR-1-Mutation, bei 1 Patienten bestand ein EGFR-1-Wildtyp. Bei 1 Patienten war aufgrund fehlenden Materials eine EGFR-1-Mutationsanalyse nicht möglich. Bei den Patienten mit einer stabilen Erkrankung wurde bei einem Patienten eine EGFR-1-Mutation nachgewiesen werden, bei 5 Patienten (25,0%) konnte keine Mutation nachgewiesen werden. Bei 3 Patienten konnte keine Analyse wegen fehlenden Materials durchgeführt werden. Bei einem Patienten (5,0%) mit einer Krankheitsprogression konnte eine EGFR-1-Mutation nachgewiesen werden, bei einem Patienten jedoch lag ein EGFR-1-Wildtyp vor (Abbildung 12).

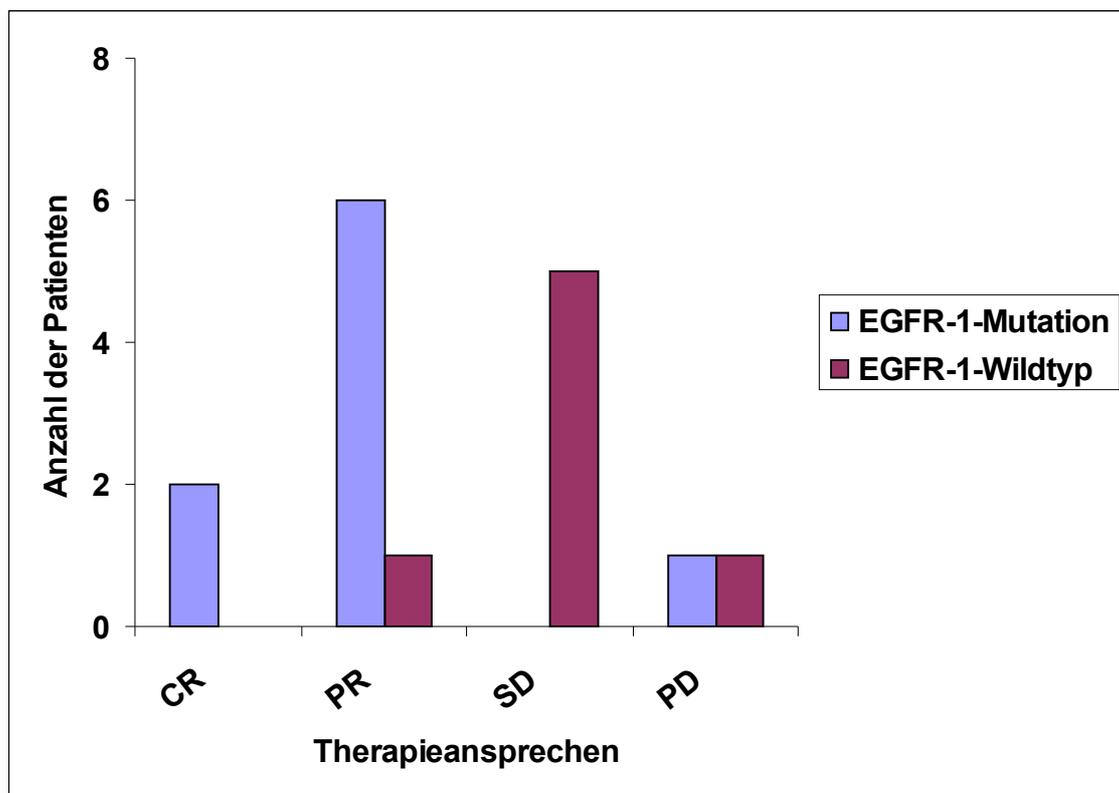


Abbildung 12: Ansprechen der Therapie mit einem EGFR-1-TKI in Abhängigkeit vom Nachweis einer EGFR-1-Mutation (alle Therapiekurse)

Damit liegt die Gesamtansprechrates auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation bei 88,9% und bei Nachweis eines EGFR-1-Wildtyps bei 14,3 %. (Abbildung 13). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ( $p=0,001$ ).

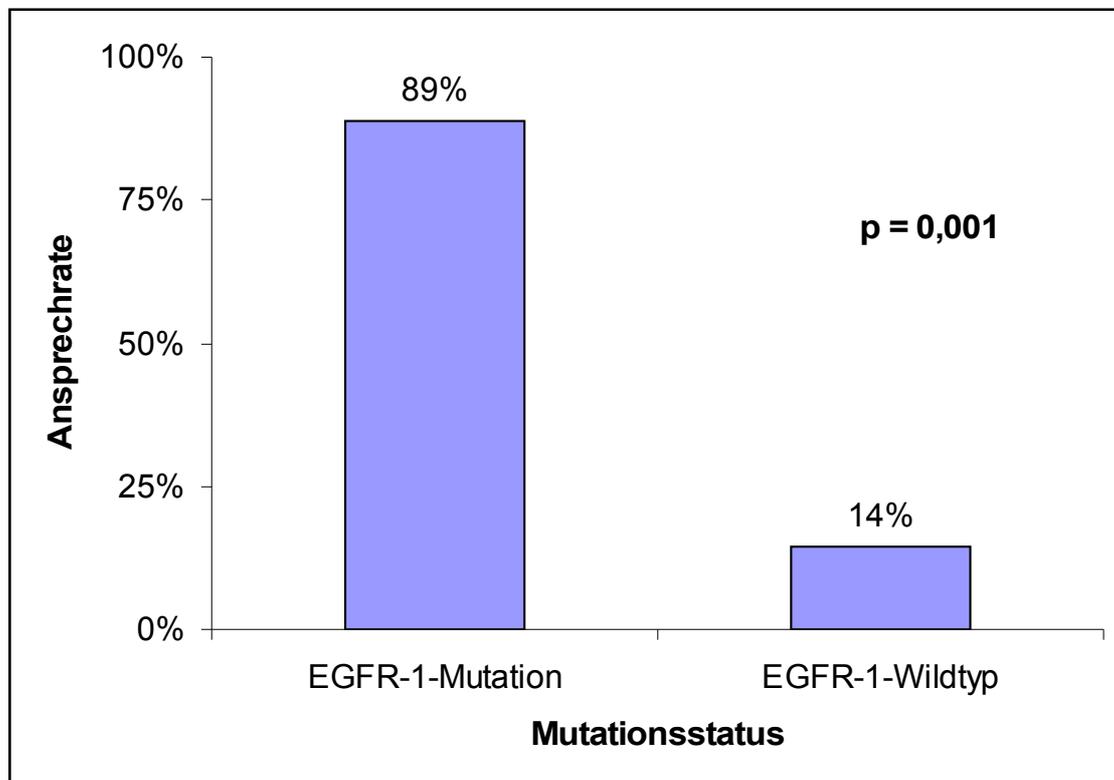


Abbildung 13: Gesamtansprechen der EGFR-1-TKI-Therapie in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationsstatus

#### **4.5.3.9. Therapie mit einem EGFR-1-TKI in Abhängigkeit von der Art der EGFR-1-Mutation**

Bei den 8 Patienten (42,1%), die eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI erhielten und bei denen eine Mutation des EGFR-1-Gens nachgewiesen wurde, fand sich bei 6 Patienten (75,0%) eine Mutation im Exon 19, bei 2 Patienten (25%) eine Mutation im Exon 21.

#### **4.5.3.10. Therapieansprechen der EGFR-1-TKI-Therapie in Abhängigkeit von der Art der EGFR-1-Mutation**

Bei den Patienten mit vorliegender EGFR-1-Mutation, die eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI erhielten, fand sich bei 2 Patienten (22%) eine komplette Remission. Bei diesen Patienten lag die Mutation im Exon 19. Es handelte sich um eine Deletion 746-Mutation.

Bei den Patienten, die eine partielle Remission hatten, lag bei 4 Patienten die EGFR-1-Mutation im Exon 19, es handelte sich ebenfalls um eine Deletion 746-Mutation. Eine Punktmutation L858R im Exon 21 lag bei 2 Patienten (22%) der Patienten vor, die eine partielle Remission durch eine EGFR-1-TKI-Therapie erreichten (Tabelle 14).

Die Gesamtansprechrates auf die Therapie mit EGFR-TKI betrug für die Mutationen im Exon 19 100% und für die Mutationen im Exon 21 ebenfalls 100% (Tabelle 17).

Ein Unterschied im Ansprechen auf die EGFR-1-TKI-Therapie in Abhängigkeit von der Art der EGFR-1-Mutation konnte wegen der sehr kleinen Patientenzahl nicht nachgewiesen werden ( $p=0,9$ ).

Therapieansprechen	EGFR-1-Mutation Exon 19		EGFR-1-Mutation Exon 21	
	N	%	N	%
	CR	2	33,3%	0
PR	4	66,6%	2	100,0%
SD	0		0	
PD	0		0	
<b>Gesamtansprechrate (CR + PR)</b>	<b>6</b>	<b>100,0%</b>	<b>2</b>	<b>100,0%</b>

Tabelle 17: Ansprechen EGFR-1-TKI-Therapie in Abhängigkeit von der Art der EGFR-1-Mutation

#### 4.5.3.11. Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI in Abhängigkeit vom K-RAS-Mutationsstatus

Lediglich ein Patient (5,3%) mit einer K-RAS-Mutation erhielt eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI.

Es handelte sich hierbei um eine kombinierte Mutation im Exon 2 und Exon 3. Dieser Patient zeigte auf die Therapie ein Ansprechen im Sinne einer partiellen Remission.

Bei 11 Patienten (57,8 %) bestand ein K-RAS-Wildtyp.

7 von diesen 11 Patienten (66,6%) sprachen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI an. Bei diesen 7 Patienten fand sich eine EGFR-1-Mutation.

Bei 7 Patienten (36,9 %) war aufgrund fehlenden Materials eine K-RAS-Mutationsanalyse nicht möglich (Abbildung 14).

Ein Unterschied bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI in Abhängigkeit vom K-RAS-Mutationsstatus war nicht nachzuweisen ( $p=0,7$ ).

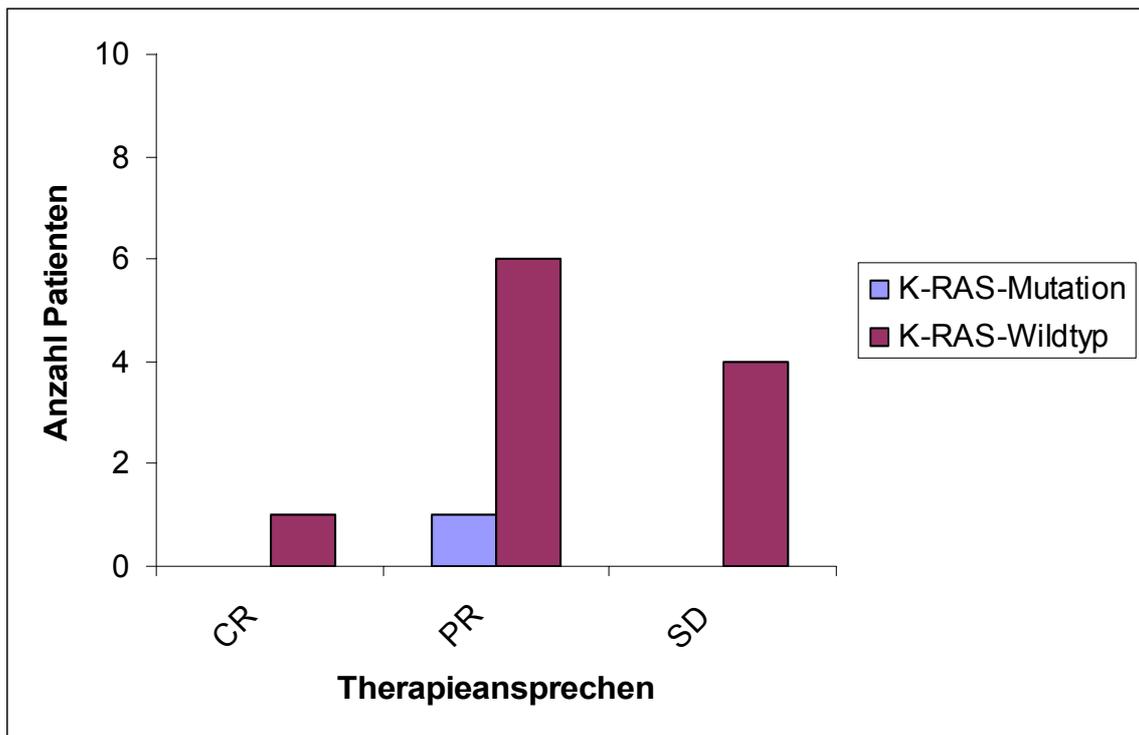


Abbildung 14: Ansprechen der EGFR-1-TKI-Therapie in Abhängigkeit vom K-RAS-Mutationsstatus

## 4.6. Überlebenszeitanalyse

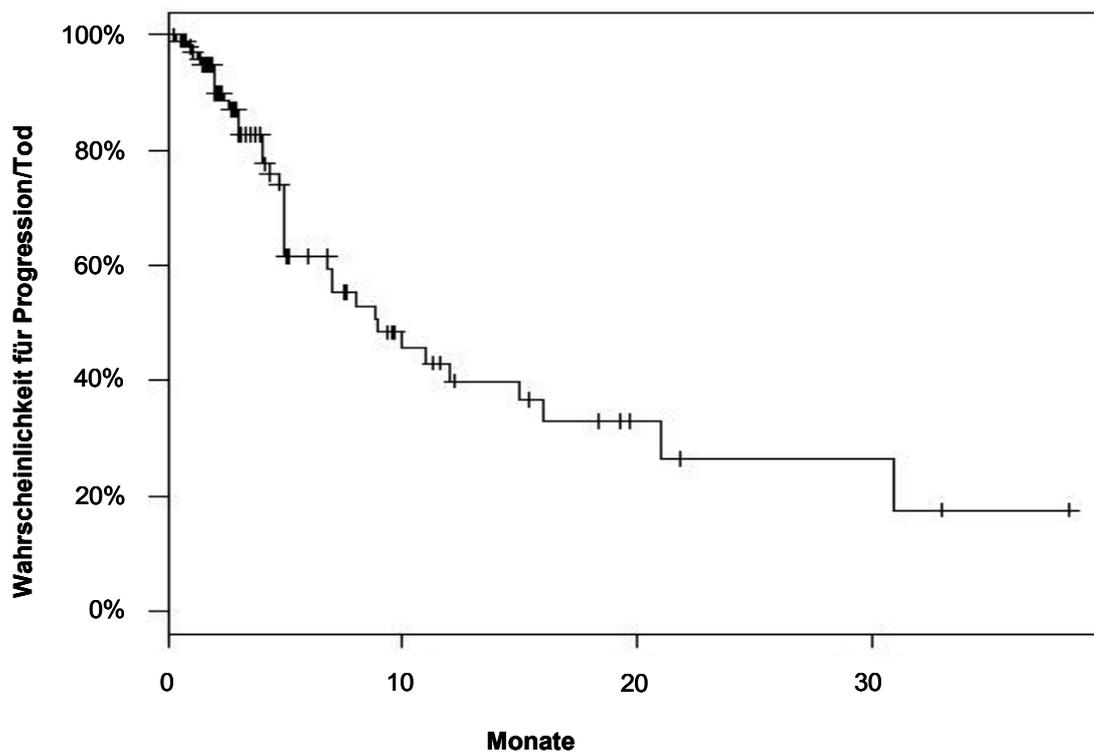
### 4.6.1. Progressionsfreies Überleben

Bei den 115 analysierten Patienten betrug das progressionsfreie Überleben im Median (PFS) 9 Monate (95% CI: 6.85–21.00).

Es wurden 39 Ereignisse registriert. Bei 10 Patienten konnte ein eventuell eingetretenes Ereignis nicht eruiert werden.

Das progressionsfreie Überleben nach 1 Jahr betrug insgesamt 40% (28,1%–56,8%), nach 2 Jahren 26,4 % (14,2%–49,2%) und nach 3 Jahren 17,6 % (6,4%–48,5%) (Abbildung 15).

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben



#### 4.6.1.1. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Bei den Nie-Rauchern betrug die 1-Jahres-progressionsfreie Überlebensrate 39,9% (20,3%-78,3%), bei den Rauchern 37,5% (21,1%-66,7%) und bei den Ex-Rauchern 27,8% (11,2%-69,3%) (Tabelle 15).

Bei den Nie-Rauchern betrug das mediane progressionsfreie Intervall 11 Monate, bei den Ex-Rauchern 7 Monate und bei den Rauchern 6,9 Monate (Tabelle 18).

Der Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens war zwischen den Nie-Rauchern und Rauchern/Ex-Rauchern statistisch signifikant ( $p=0,003$ ).

	Nie-Raucher	Raucher	Ex-Raucher
<b>Medianes PFS (Monate)</b>	11	6,9	7
<b>1-Jahres-Progressionsfreies Überleben</b>	39,90%	37,50%	27,80%

Tabelle 18: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Raucherstatus

#### 4.6.1.2. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Mutationsstatus

Bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation und eines K-RAS-Wildtyps betrug die 1-Jahresprogressionsfreie Überlebensrate 31,6 % (95% CI: 18,7-76,4%), lag eine K-RAS-Mutation und ein EGFR-1-Wildtyp vor so betrug die 1-Jahresprogressionsfreie Überlebensrate 12,5% (CI: 2,4-36,6%) und bei Vorliegen eines EGFR-1- und K-RAS-Wildtyps 4,3 % (CI: 1,2 – 28,7%).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation 15,6 Monate, bei Vorliegen einer K-RAS-Mutation 5,9 Monate und bei Vorliegen eines EGFR-1-Wildtyps und eines K-RAS-Wildtyps 4,3 Monate (Tabelle 19).

Der Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation im Vergleich zum Vorliegen einer K-RAS-Mutation oder eines EGFR-1- und KRAS-Wildtyps ist statistisch signifikant (p=0,01).

	<b>EGFR-1-Mutation/ K-RAS-Wildtyp</b>	<b>K-RAS-Mutation/ EGFR-1-Wildtyp</b>	<b>EGFR-1-Wildtyp/ K-RAS-Wildtyp</b>
	<b>N=19</b>	<b>N=25</b>	<b>N=71</b>
<b>Medianes PFS (Monate)</b>	<b>15,6</b>	<b>5,9</b>	<b>4,4</b>
<b>1-Jahres-Progressionsfreies Überleben</b>	<b>31,6%</b>	<b>12,5%</b>	<b>4,3%</b>

Tabelle 19: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom EGFR-1- und K-RAS-Mutationsstatus

#### **4.6.2. Gesamtüberleben**

Da im Beobachtungszeitraum nur 8 von 115 Patienten verstorben sind, ließ sich aus den vorliegenden Daten keine statistisch sinnvolle Aussage für die Gesamtüberlebensrate ermitteln.

## 4.7. Subgruppenanalyse der Nie-Raucher

### 4.7.1. Patientencharakteristika

#### 4.7.1.1. Alter und Geschlecht

Unter den 115 Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom waren 21 Nie-Raucher (18,0%). 8 Männer (39,0%) und 13 Frauen (61,0%). Das mediane Alter dieser Patienten betrug 71 Jahre, der jüngste war 36 Jahre und der älteste Patient war 86 Jahre alt (Abbildung 16).

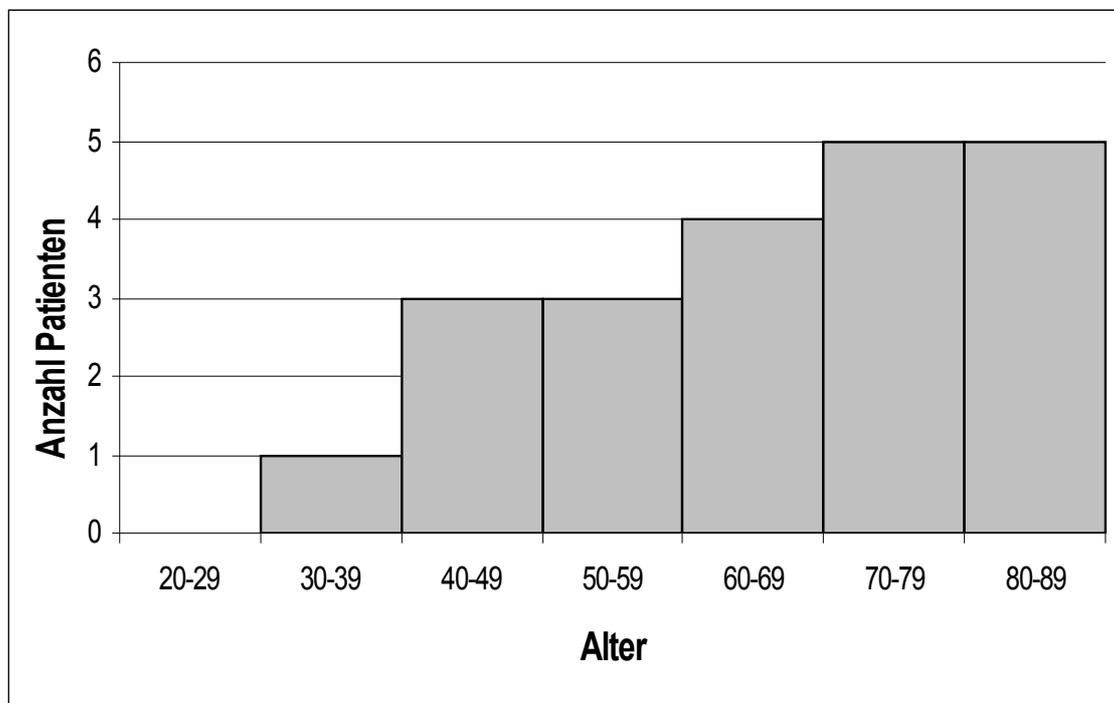


Abbildung 16: Altersverteilung der Nie-Raucher

#### 4.7.2. Histologischer Subtyp

Der häufigste histologische Subtyp war ein Adenokarzinom, dies wurde bei 15 Patienten (71,4 %) nachgewiesen. 3 Patienten (14,3%) wiesen ein großzelliges Karzinom auf und bei einem Patienten (4,8%) wurde ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert.

Ein Misch tumor, der nicht eindeutig einer histologischen Differenzierung zuzuordnen war, fand sich bei einem Patienten (4,8 %). Bei einem bereits auswärts diagnostizierten Patienten (4,8%) war der histologische Subtyp des Tumors nicht zu eruieren (Abbildung 17).

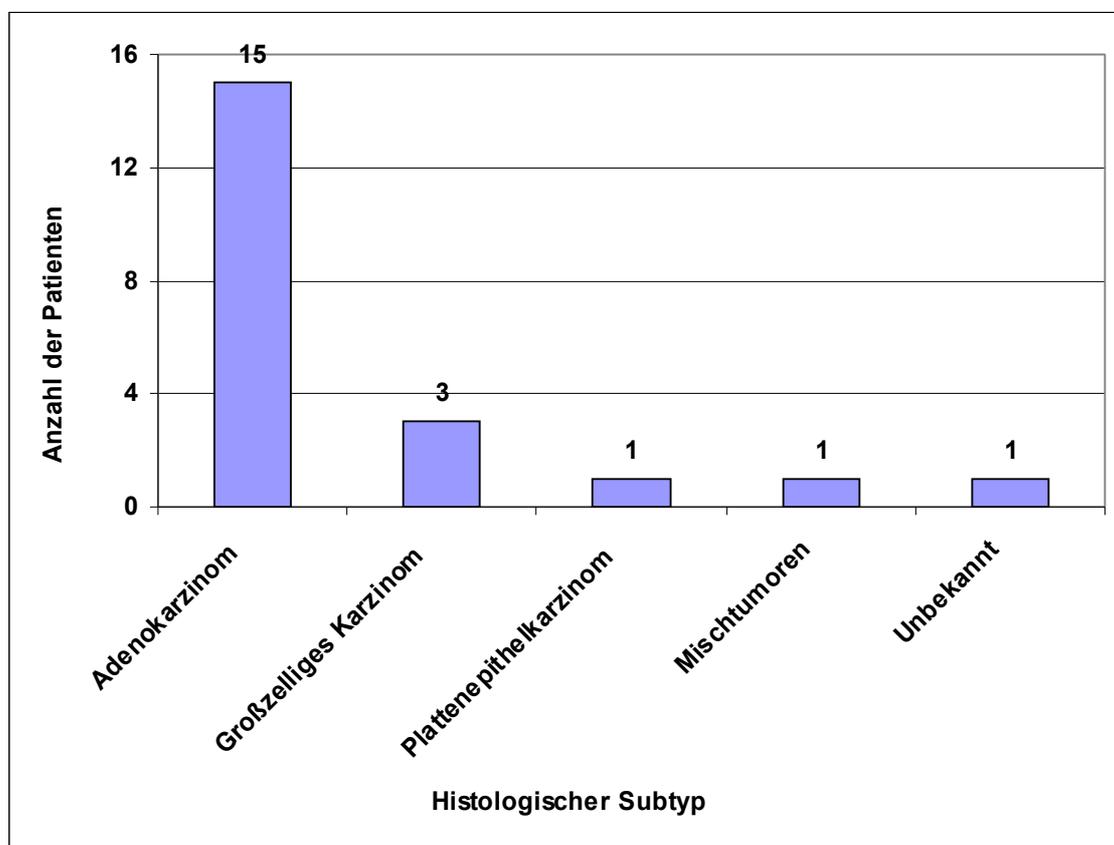


Abbildung 17: Verteilung der histologischen Subtypen der Nie-Raucher

#### 4.7.2.1. Differenzierungsgrad

Bei einem Patienten (4,8%) war der Tumor gut differenziert (G1), bei 3 Patienten (14,3%) mäßiggradig differenziert (G2) und bei einem Patienten (4,8%) war der Tumor niedrig differenziert (G3). Bei 16 Patienten (76,2%) wurden keine Angaben zum Differenzierungsgrad gemacht.

#### 4.7.3. Tumorstadium

Das Tumorstadium IIA (nach UICC) fand sich bei 3 Patienten (14,3%), ein Patient (4,8%) hatte ein Tumorstadium IIIA, im Stadium IIIB fand sich die Erkrankung bei einem Patienten (4,8 %) und ein Tumorstadium IV lag bei 14 Patienten (66,7%) vor.

Bei 2 Patienten (9,5%) konnte das Tumorstadium nicht sicher zugeordnet werden. Dies waren Patienten, die auswärtig vordiagnostiziert und weiter behandelt worden waren und zum Beispiel nur zur Diagnostik (Bronchoskopie) im UKE waren (Tabelle 20).

<b>Tumorstadium nach UICC</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>IA</b>		
<b>IB</b>		
<b>IIA</b>	<b>3</b>	<b>14,3</b>
<b>IIIB</b>		
<b>IIIA</b>	<b>1</b>	<b>4,8</b>
<b>IIIB</b>	<b>1</b>	<b>4,8</b>
<b>IV</b>	<b>14</b>	<b>66,7</b>
<b>Unbekannt</b>	<b>2</b>	<b>9,5</b>

Tabelle 20: Verteilung des Tumorstadium nach UICC der Nie-Raucher

#### **4.7.3.1. Lokalisation des Primärtumors**

Bei 11 Patienten (51,9 %) ging der Primärtumor vom rechten Lungenflügel aus, bei 9 Patienten (44,4%) vom linken. Bei einem Patienten (3,7%), hier handelt es sich um einen auswärts vordiagnostizierten Patienten, konnte die Seitenlokalisierung des Primärtumors nicht eruiert werden.

#### **4.7.3.2. Lymphknotenmetastasen**

Lymphknotenmetastasen wurden bei 15 Patienten (71,4%) diagnostiziert, 4 Patienten (19,0%) hatten keine Lymphknotenmetastasen. Bei 2 Patienten (9,5%) lagen diesbezüglich keine Angaben vor.

Am häufigsten (77,3%) fand sich ein mediastinaler Lymphknotenbefall (N2/3). In 13,6% der Fälle lag ein N1-Lymphknotenbefall vor (peribronchial und hilär). Als lymphogener Fernmetastasierungsort waren in 9,1% der Fälle cervikale Lymphknoten nachweisbar.

#### **4.7.3.3. Fernmetastasen**

Fernmetastasen wurden bei 14 Patienten (66,7%) diagnostiziert, 5 Patienten (23,8%) hatten keine Fernmetastasen und bei 2 Patienten lagen keine Angaben dazu vor.

Am häufigsten, nämlich bei 11 Patienten (37,9 %) lagen Lungenmetastasen vor. Lebermetastasen waren bei 4 Patienten (13,8%) nachweisbar, Hirnmetastasen bei 5 Patienten (17,2%), Knochenmetastasen bei 4 Patienten (13,8%) und Nebennierenmetastasen bei einem Patienten (3,4%). Bei 4 Patienten (13,8%) lagen keine Angaben vor (Abbildung 18).

Während bei 12 Patienten (66,7%) die Fernmetastasierung nur eine Lokalisation betraf, fanden sich bei 3 Patienten (16,7%) 2 und bei 2 Patienten (11,1%) 3 Fernmetastasierungsorte. Bei einem Patienten (5,6%) fanden sich Fernmetastasen an 5 verschiedenen Lokalisationen.

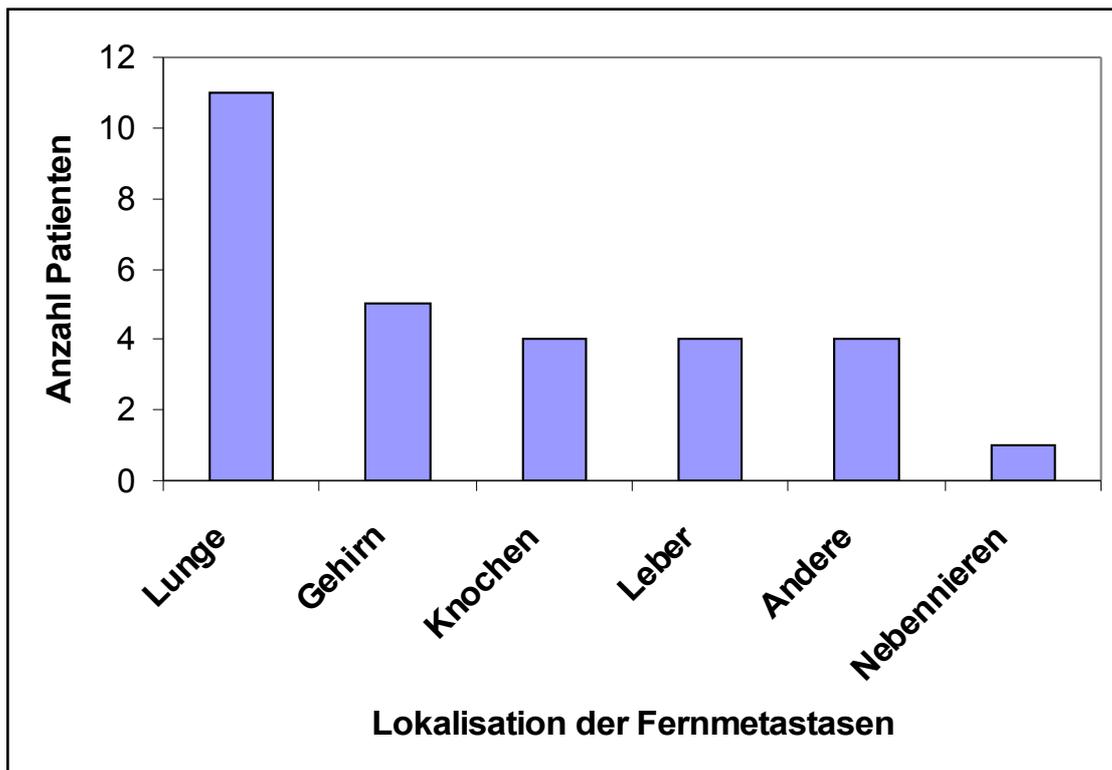


Abbildung 18: Lokalisation der Fernmetastasen der Nie-Raucher

#### 4.7.4. Mutationsstatus

##### 4.7.4.1. EGFR-1-Mutationsstatus

Bei 19 von den 21 Patienten (90,5%) wurde eine Gensequenzierung bezüglich einer EGFR-1-Mutation durchgeführt.

Bei 11 Patienten (57,1%) wurde im Tumorgewebe eine EGFR-1-Mutation nachgewiesen. Ein EGFR-1-Wildtyp lag bei 8 Patienten (42,1%) vor.

Bei 9 Patienten (81,8%) befand sich die Mutation im Exon 19 (Deletion 745-746) und bei 2 Patienten (18,2%) im Exon 21 (Punktmutation L858R) (Tabelle 21).

Lokalisation der EGFR-1-Mutation	N	%
Exon 19	9	81,8%
Exon 21	2	18,2%
<b>Summe</b>	<b>11</b>	<b>100,0%</b>

Tabelle 21: Lokalisation der EGFR-1-Mutation der Nie-Raucher

##### 4.7.4.2. K-RAS-Mutationsstatus

Von den 21 Patienten erfolgte bei 20 Patienten eine K-RAS-Mutationsanalyse. Bei einem Patienten (5%) konnte eine K-Ras-Mutation nachgewiesen werden. Es handelt sich um eine kombinierte Mutation im Exon 2 und 3 (Punktmutation Q61H). Bei 19 Patienten (95%) lag ein K-RAS-Wildtyp vor.

### 7.4.3. Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	N	%
<b>Alter</b>		
Median = 71		
< 60	7	33,3
> 60	14	66,7
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	13	61,0
männlich	8	39,0
<b>Histologischer Subtyp</b>		
Adenokarzinom	15	71,4
Plattenepithelkarzinom	1	4,8
Großzelliges Karzinom	3	14,3
Mischtumoren	1	4,8
<b>Tumorstadium</b>		
IIA	3	14,6
IIIA	1	4,8
IIIB	1	4,8
IV	14	66,7
<b>Mutationsstatus</b>		
EGFR-1-Mutation	11	57,1
K-RAS-Mutation	1	5,0
<b>EGFR-1- und K-RAS-Wildtyp</b>	7	33,3

Tabelle 22: Patientencharakteristika der Nie-Raucher

#### 4.7.5. Tumorthherapie

Einem thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen sich 3 Patienten (14,3 %). Bei 11 Patienten (52,4 %) erfolgte primär eine alleinige systemische Therapie. Zwei der operierten Patienten (9,5%) bekamen anschließend eine adjuvante Chemotherapie. Eine simultane Chemo- und Radiotherapie wurde bei einem Patienten (4,8%) durchgeführt. Bei 2 Patienten (9,5%) wurde zunächst keine Therapie bei Erstdiagnose durchgeführt, hier erfolgte die Chemotherapie erst zum Zeitpunkt des weiteren Krankheits-progresses. Bei 2 Patienten (9,5%) konnte der weitere Therapieverlauf nicht vollständig verfolgt werden. Es handelte sich um auswärts weiter behandelte Patienten (Tabelle 23).

<b>Therapie</b>	<b>N</b>
<b>Operation</b>	
Alleinige Operation	1
Operation mit adjuvanter Chemotherapie	2
<b>Systemische Therapie</b>	
Bei metastasierter Erkrankung	11
Adjuvant	2
<b>Strahlentherapie</b>	
Simultane Strahlentherapie und Chemotherapie	1
<b>Best Supportive Care</b>	2
<b>Unbekannt</b>	<b>2</b>

Tabelle 23: Tumorthherapie der Nie-Raucher

#### 4.7.5.1. Chirurgische Therapie

Bei den 5 operierten Patienten erfolgte bei 4 Patienten (80,3%) eine Lobektomie, bei einem Patienten (20,0 %) eine Pneumonektomie. Bei 4 Patienten wurde der thoraxchirurgische Eingriff als R0-Resektion beendet, bei einem Patienten als R-1-Resektion.

#### 4.7.5.2. Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie erhielten 6 Patienten, dabei erfolgte die Bestrahlung des Primärtumors bei 2 Patienten (33,3%) und des Neurocraniums bei 4 Patienten (66,6%).

#### 4.7.5.3. Systemische Therapie

Eine systemische Therapie erhielten 16 Patienten (76,2%), bei 3 Patienten (14,3%) erfolgte keine systemische Therapie, bei 2 Patienten (9,5%) konnte der Therapieverlauf nicht vollständig verfolgt werden.

In der Erstlinientherapie erhielten 11 Patienten (68,7%) eine Chemotherapie, eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI erhielten 4 Patienten (25,0%) und sowohl eine Chemotherapie als auch eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI wurde bei einem Patienten (6,3%) durchgeführt (Abbildung 18).

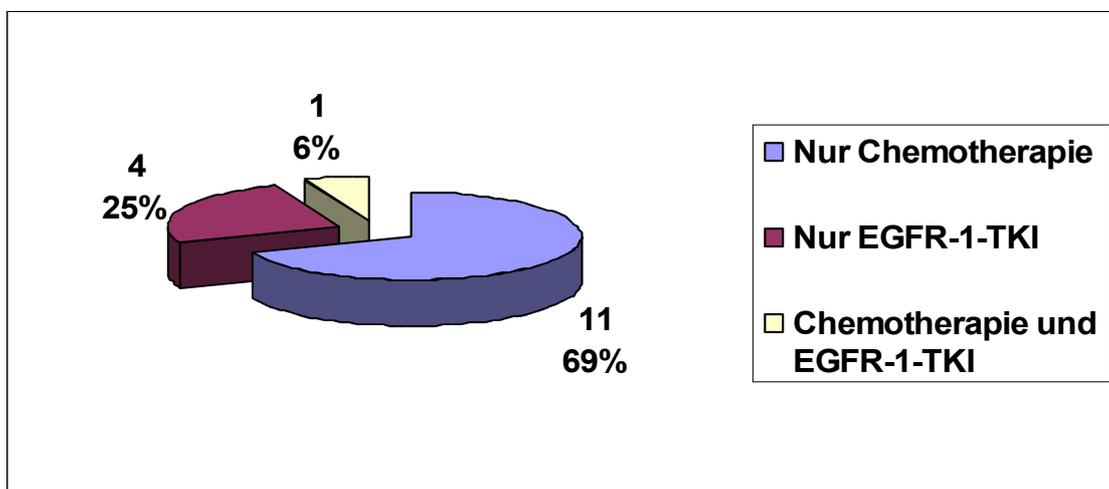


Abbildung 18: Art der systemischen Therapie

16 Patienten erhielten eine Erstlinientherapie, 7 Patienten eine Zweitlinientherapie, 5 eine Drittlinientherapie, 3 Patienten eine Viertlinientherapie und zwei Patienten erhielten eine Fünftlinientherapie (Tabelle 24). Insgesamt erhielten 16 Patienten im Verlauf eine EGFR-1-TKI-Therapie.

Art der systemischen Therapie	Erstlinientherapie N=16		Zweitlinientherapie N= 7		Drittlinientherapie N=5		Viertlinientherapie N=3		Fünftlinientherapie N=2	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Chemotherapie</b>	11	68,7%	2	37,5%	2	40,0%		0,0%	1	50,0%
<b>EGFR-1-TKI</b>	4	25,0%	5	62,5%	3	60,0%	3	100,0%	1	50,0%
<b>Chemotherapie und Multi-tyrosinkinasehemmer</b>	1	6,3%		0,0%		0,0%		0,0%		0,0%

Tabelle 24: Art der systemischen Therapie über alle Therapiekurse

#### 4.7.5.3.1. Verwendete Therapieschemata

Das am häufigsten verwendete Erstlinienregime war Erlotinib gefolgt von einer Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin sowie einer Vinorelbin-Monotherapie. Die häufigste Zweitlinientherapie war ebenfalls Erlotinib gefolgt von einer Monotherapie mit Pemetrexed (Tabelle 25).

Therapieschemata	Erstlinien	Zweitlinien	Drittlinien	Viertlinien	Fünftlinien
	therapie	therapie	therapie	therapie	therapie
	N=16	N=7	N=5	N=3	N=2
Erlotinib	4	5	3	3	1
Cisplatin-Gemcitabin	3				1
Vinorelbin Mono	3				
Paclitaxel-Carboplatin	2				
Carboplatin-Etoposid	1				
Pemetrexed Mono		2	2		
Carboplatin-Vinorelbin	1				
Gemcitabin – Vinorelbin	1				
Sorafinib	1				

Tabelle 25: Verwendete Therapieschemata bei den Nie-Rauchern

#### 4.7.5.3.2. Therapieansprechen

16 von den 21 Patienten erhielten eine systemische Erstlinientherapie.

Dabei bekamen 4 Patienten (25%) eine Erstlinientherapie mit einem EGFR-TKI und 12 Patienten (75%) erhielten eine Chemotherapie.

In der Erstlinientherapie konnte bei den Nie-Rauchern bei einem Patienten (6,3%) eine komplette Remission und bei 7 Patienten (43,8%) eine partielle Remission erreicht werden. Eine stabile Erkrankung fand sich bei 5 Patienten (31,3%), eine progrediente Erkrankung bei 3 Patienten (18,8%). Es wurde eine Gesamtansprechrates von 54,6% (95%-KI-Intervall 32,2-75,6%) erreicht.

Mit der Zweitlinientherapie wurde eine Ansprechrates von 46,2% (95%-KI-Intervall 19,2-65,3%) erreicht und in der Drittlinientherapie von 30 % (95%-KI-Intervall 6,7-65,3%). In der Viert- und Fünftlinientherapie wurde kein Ansprechen erreicht (Abbildung 19).

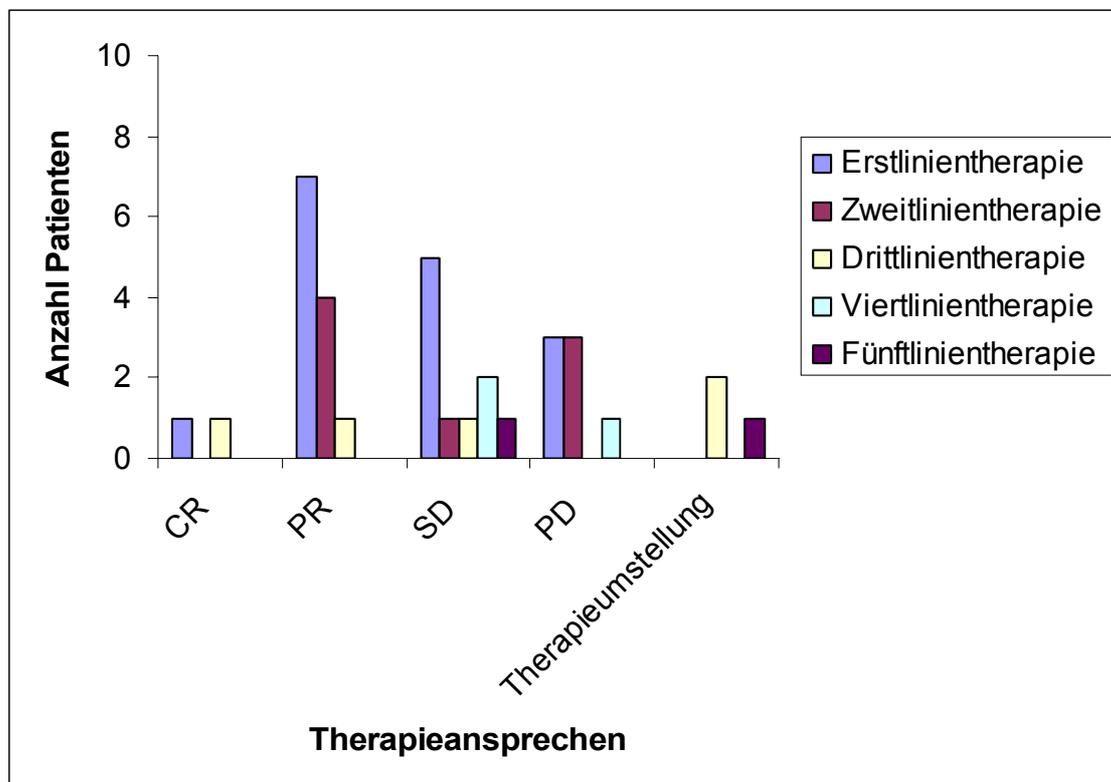


Abbildung 19: Therapieansprechen bei den Nie-Rauchern

#### 4.7.5.3.3. Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Geschlecht

Eine komplette Remission in der systemischen Erstlinientherapie fand sich bei je einem Mann und einer Frau, eine partielle Remission bei 4 Männern und 8 Frauen. Bei 7 Männern und 2 Frauen konnte eine stabile Erkrankung registriert werden und eine fortschreitende Tumorerkrankung fand sich bei 4 Männern und 2 Frauen (Abbildung 20).

Das Therapieansprechen auf die systemische Erstlinientherapie in Bezug auf das Geschlecht zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,06$ ).

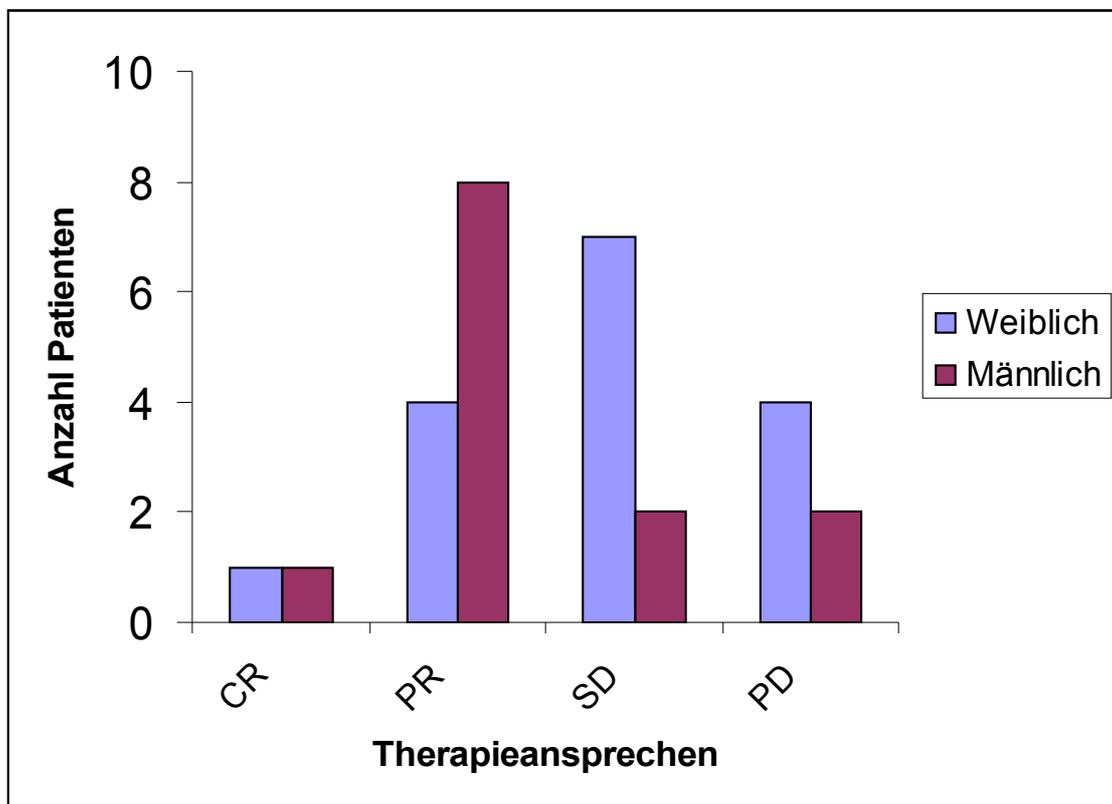


Abbildung 20: Therapieansprechen auf die systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Geschlecht bei den Nie-Rauchern

#### 4.7.5.3.4. Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationsstatus

Lag eine EGFR-1-Mutation vor, fand sich bei einem Patienten (12,5%) unter der systemischen Erstlinientherapie eine komplette Remission, bei 3 Patienten (37,5%) eine partielle Remission, bei 3 Patienten (37,5%) eine stabile Erkrankung und bei 2 Patienten (25%) eine progrediente Tumorerkrankung.

Die genauere Analyse ergab, dass bei Vorliegen einer Mutation im Exon 19 bei einem Patienten eine komplette Remission erreicht wurde, bei 2 Patienten eine partielle Remission, bei 2 Patienten eine stabile Erkrankung und bei 2 Patienten kam es zu einer progredienten Tumorerkrankung. Lag die EGFR-1-Mutation im Exon 21 wurde bei einem Patienten eine partielle Remission und bei einem Patienten eine stabile Erkrankung erreicht.

Bei den Patienten, bei denen ein EGFR-1-Wildtyp vorlag, fand sich keine komplette Remission. Eine partielle Remission konnte bei 3 Patienten (37,5 %) erreicht werden, eine stabile Erkrankungssituation bei einem Patienten (12,5%) und ebenfalls ein Patient (12,5%) hatte eine fortschreitende Tumorerkrankung (Abbildung 21).

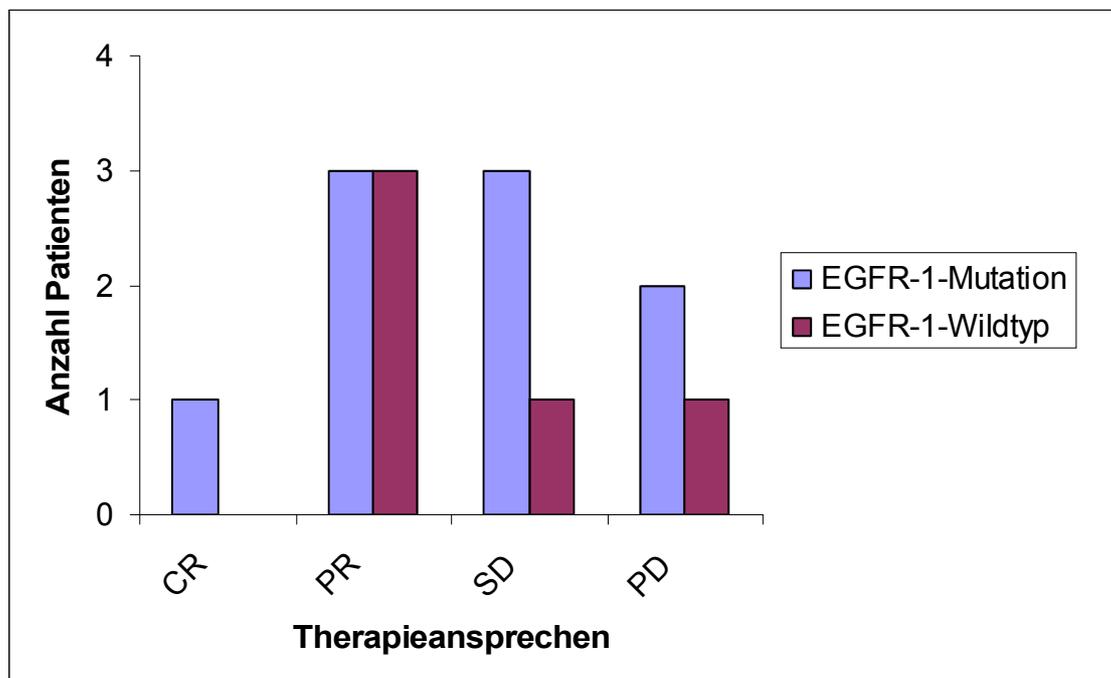


Abbildung 21: Therapieansprechen auf die systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationsstatus

Die Gesamtansprechrates auf die systemische Erstlinientherapie (Chemotherapie und/oder EGFR-1-Therapie) betrug bei Vorliegen eines EGFR-1-Wildtyps 3 (21,4%), bei Nachweis einer EGFR-1-Mutation 4 (28,6%) (Tabelle 26).

Der Unterschied des Ansprechens auf die systemische Erstlinientherapie (EGFR-1-TKI und Chemotherapie) bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation oder eines EGFR-1-Wildtyps war statistisch nicht signifikant ( $p=0,99$ ).

	<b>EGFR-1-Mutation</b>	<b>EGFR-1-Wildtyp</b>
	<b>N=9</b>	<b>N=5</b>
<b>Gesamtansprechrates</b>	4 (28,6%)	3 (21,4%)

Tabelle 26: Gesamtansprechen auf die systemische Erstlinientherapie der Nie-Raucher in Abhängigkeit vom EGFR-1-Mutationsstatus

#### **4.7.5.3.5. Systemische Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom K-RAS-Mutationsstatus**

In der Subgruppe der Nie-Raucher wurde bei einem Patienten eine K-RAS-Mutation nachgewiesen. Bei diesem Patienten erfolgte jedoch keine systemische Therapie. Bei den Patienten, bei denen ein K-RAS-Wildtyp vorlag, hatten 7 Patienten (46,7%) im Rahmen der systemischen Erstlinientherapie eine partielle Remission, 5 Patienten (33,3%) eine stabile Erkrankung und 3 Patienten (20%) eine progrediente Tumorerkrankung.

#### 4.7.5.3.6. Therapieansprechen der Nie-Raucher in Abhängigkeit von der Art der systemischen Therapie

In der Subgruppe der Nie-Raucher, die ausschließlich eine Chemotherapie erhielten, fand sich keine komplette Remission, bei 4 Patienten fand sich eine partielle Remission, bei 8 Patienten eine stabile Erkrankung und bei 7 Patienten eine fortschreitende Tumorerkrankung. Bei einem Patienten erfolgte eine Therapieumstellung bei Auftreten von Nebenwirkungen.

Wurden die Patienten mit einem EGFR-1-TKI behandelt, fand sich bei 2 Patienten eine komplette Remission, bei 9 Patienten eine partielle Remission und bei 2 Patienten eine stabile Erkrankung. Ein Fortschreiten der Erkrankung fand sich bei den mit einem EGFR-1-TKI behandelten Patienten im analysierten Zeitraum nicht.

Bei einem Patienten musste die Therapie wegen des Auftretens von Nebenwirkungen umgestellt werden (Abbildung 23).

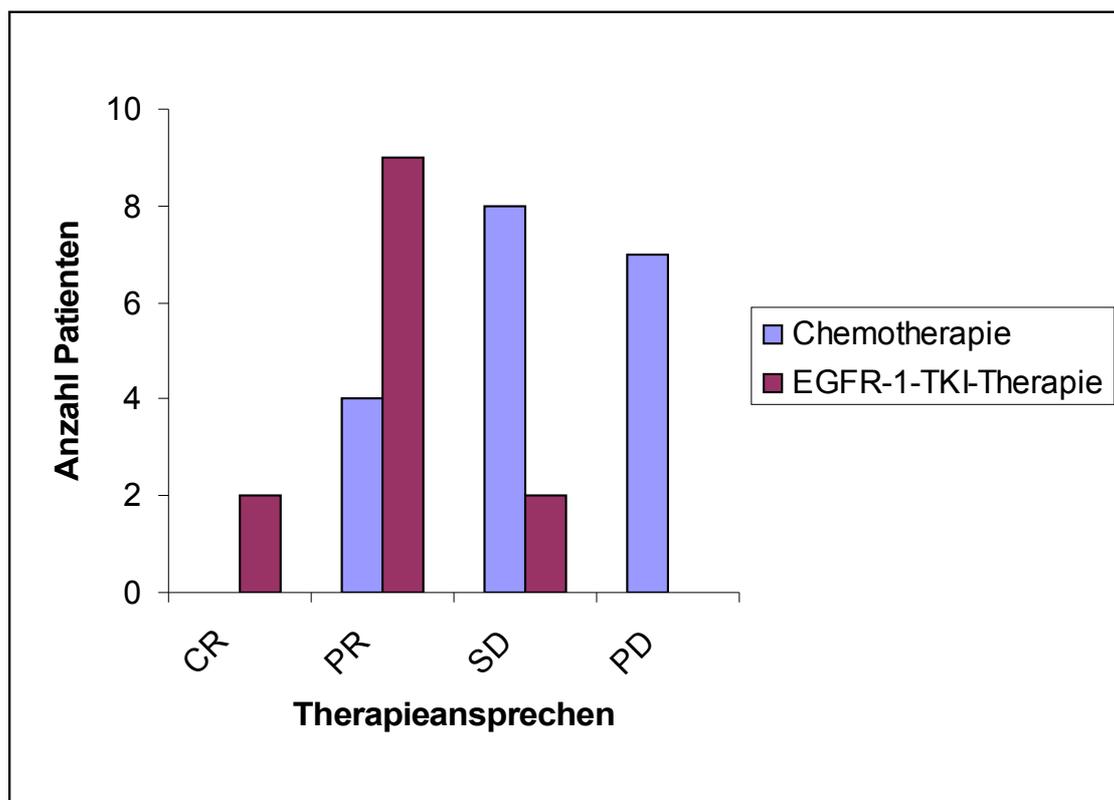


Abbildung 23: Therapieansprechen der Nie-Raucher in Abhängigkeit von der Art der systemischen Therapie

Somit findet sich bei der Therapie mit einem EGFR-1-TKI bei 11 von 13 Patienten ein positives Ansprechen, also eine Gesamtansprechrates (CR+PR) von 84,9%. Unter der Chemotherapie zeigt sich ein positives Ansprechen bei 4 von 19 Patienten, entsprechend einer Gesamtansprechrates von 21%. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant ( $p=0,0008$ ).

Betrachtet man die Patienten unter den Nie-Rauchern, bei denen eine Mutationsanalyse vorlag und die eine systemische Therapie im Verlauf erhalten haben, so findet sich bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation kein Ansprechen auf eine Chemotherapie. In dieser Gruppe betrug die Ansprechrates auf eine EGFR-1-TKI-Therapie 100%. Bei einem Patienten lag eine K-RAS-Mutation vor, hier fand sich ein positives Ansprechen auf die Chemotherapie, in der Gruppe der Patienten, bei denen ein EGFR-1-Wildtyp und ein K-RAS-Wildtyp vorlag, betrug die Ansprechrates auf die Chemotherapie 60% und es fand sich kein Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI (Tabelle 27). Bei 4 Patienten lag leider keine Analyse des Mutationsstatus vor.

	EGFR-1-Mutation/ K-RAS-Wildtyp		K-RAS-Mutation/ EGFR-1-Wildtyp		EGFR-1-Wildtyp/ K-RAS-Wildtyp	
	Chemoth.	EGFR-1-TKI	Chemoth.	EGFR-1-Tki	Chemoth.	EGFR-1-TKI
<b>CR</b>		<b>1</b>	<b>1</b>			
<b>PR</b>		<b>7</b>			<b>3</b>	
<b>SD</b>	<b>3</b>				<b>1</b>	
<b>PD</b>	<b>1</b>				<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Ansprechrates</b>	<b>0%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>0%</b>	<b>60%</b>	<b>0%</b>

Tabelle 27: Therapieansprechen der Nie-Raucher auf die Chemotherapie oder die Therapie mit einem EGFR-1-TKI in Abhängigkeit vom Mutationsstatus über alle Therapielinien

## 4.7.6. Überlebenszeitanalyse

### 4.7.6.1. Progressionsfreies Überleben

Bei den 21 untersuchten Patienten, die zu den Nie-Rauchern zählten, betrug das progressionsfreie Überleben im Median 9 Monate (95% CI: 4,72 – 58,3). Es wurden 17 Ereignisse registriert, bei 4 Patienten konnte ein eventuell eingetretenes Ereignis nicht eruiert werden. Das progressionsfreie Überleben nach 1 Jahr betrug 33,9% (18,0-64,0), nach 2 Jahren 12,7% (2,5-67,7) (Abbildung 22).

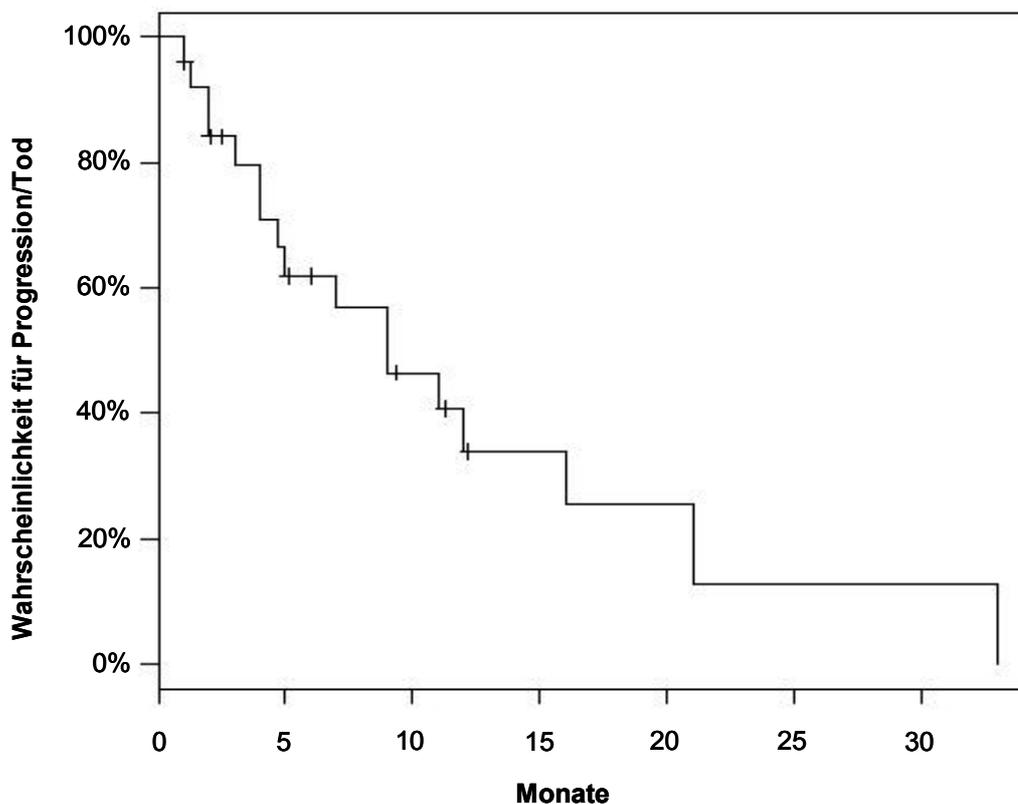


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben der Nie-Raucher

#### 4.7.6.1.1. Progressionsfreies Überleben der Nie-Raucher in Abhängigkeit vom Mutationsstatus

Bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation und eines K-RAS-Wildtyps betrug die 1-jahres-progressionsfreie Überlebensrate 46,2 % (95% CI: 24,8-78,%), lag eine K-RAS-Mutation und ein EGFR-1-Wildtyp vor so betrug die 1-jahres-progressionsfreie Überlebensrate 0% und bei Vorliegen eines EGFR-1- und K-RAS-Wildtyps 12,5 % (CI: 2,6 – 34,8%).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation 10,0 Monate, bei Vorliegen einer K-RAS-Mutation 6,0 Monate und bei Vorliegen eines EGFR-1-Wildtyps und eines K-RAS-Wildtyps 5,5 Monate (Tabelle 28).

Der deutliche Unterschied bezüglich des medianen progressionsfreien Überlebens bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation im Vergleich zum Vorliegen einer K-RAS-Mutation oder eines EGFR-1- und KRAS-Wildtyps ist wegen der kleinen untersuchten Patientenzahl statistisch nicht signifikant (p=0,25).

Jedoch ist das 1-Jahres-Progressionsfreie Überleben bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation signifikant wahrscheinlicher als bei Vorliegen einer K-RAS-Mutation oder eines EGFR-1- und K-RAS-Wildtyps (p=0,01).

	<b>EGFR-1-Mutation/ K-RAS-Wildtyp</b>	<b>K-RAS-Mutation/ EGFR-1-Wildtyp</b>	<b>EGFR-1-Wildtyp/ K-RAS-Wildtyp</b>
	<b>N=13</b>	<b>N=2</b>	<b>N=8</b>
<b>Medianes PFS (Monate)</b>	<b>10,0</b>	<b>6.0</b>	<b>5,5</b>
<b>1-Jahres-Progressionsfreies Überleben</b>	<b>46,2%</b>	<b>0%</b>	<b>12,5%</b>

Tabelle 28: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom EGFR-1- und K-RAS-Mutationsstatus

#### **4.7.6.2. Gesamtüberleben**

Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 1 Jahr 96% (95% CI 88,6-100,0), nach 2 Jahren 70% (44,6-100,0).

Da in dem analysierten Zeitraum nur sehr wenige Patienten ein Ereignis erlitten und der Median noch nicht erreicht war, konnte das mediane Gesamtüberleben nicht berechnet werden.

## 5. Diskussion

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom ist mit ca. 85 % der häufigste histologische Typ unter den Lungenkarzinomen.

Viele Studien haben nachgewiesen, dass in fortgeschrittenen Stadien dieser Erkrankung eine Chemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil sowie zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität führt (Jett et al. 2007, Robinson et al. 2007, Scott et al. 2007, Socinski et al. 2007, Pignon et al. 2008, Scagliotti et al. 2008, Strauss et al. 2008).

Bestimmte klinische Faktoren haben prognostische Bedeutung für Patienten, die an einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt sind. Hier gibt es gesicherte Daten zum Geschlecht, der Tumorgröße, dem Ausmaß der chirurgischen Resektion, dem Tumorstadium sowie dem histologischen Typ des vorliegenden Lungenkarzinoms (Birim et al. 2006).

Jedoch können diese Faktoren nur bedingt helfen, im Einzelfall zu entscheiden, welche spezifische Therapie angewendet wird. Deshalb ist es Ziel der Forschung, Selektionskriterien für Patienten zu finden, die geeignet sind, gezielt Patienten einer individualisierten Therapie zuzuführen, um so eine erhöhte Ansprechrate und ein verlängertes Überleben der Patienten auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu erreichen.

Für die Entwicklung einer individuellen zielgerichteten Therapie sind molekulargenetische Faktoren wie EGFR-1-Mutationen oder K-RAS-Mutationen von Bedeutung, da molekulare zielgerichtete Therapien in die durch die Mutationen veränderten Signalwege eingreifen können.

In unserer retrospektiven Analyse waren 60% der Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom Männer, das mediane Alter betrug 67 Jahre. Bei 53 % der Patienten lag histopathologisch ein Adenokarzinom vor. Diese Verteilung ist vergleichbar mit den Daten aus der Literatur (Paez et al. 2004).

Bei den hier untersuchten Patienten wurde bei 17% eine EGFR-1-Mutation und bei 25 % eine K-RAS-Mutation nachgewiesen.

Nur eine Patientin war asiatischer Herkunft. Vergleichbare Studien, die Patienten nichtasiatischer Herkunft analysierten, kommen zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Eberhard et al. konnten 13 % EGFR-1-Mutationen nachweisen sowie 21 % Patienten mit einer K-RAS-Mutation. Capuzzo et al. wies bei 17% der Patienten eine EGFR-1-Mutation nach, die Arbeitsgruppe um Sequist et al. fanden 35 % positive EGFR-1-Mutationen, hierunter fanden sich 5 Patienten asiatischer Herkunft. Marks et al. 2008 konnten bei 14% der untersuchten Patienten eine EGFR-1-Mutation nachweisen sowie bei 17% eine K-RAS-Mutation.

Die italienische Arbeitsgruppe um Tiseo et al. fand 2010 bei 17% der Patienten eine EGFR-1-Mutation und bei 11% eine K-RAS-Mutation. Schmid et al. konnten 2009 bei 7 % eine EGFR-1-Mutation nachweisen sowie bei 38 % eine K-RAS-Mutation. (Paez et al. 2004, Capuzzo et al. 2005, Eberhard et al. 2005, Sequist et al. 2008, Marks et al. 2008, Tiseo et al. 2010, Schmid et al. 2009).

Die Analysen von Patienten asiatischer Herkunft zeigten, dass dort die EGFR-1-Mutation deutlich häufiger vorkommt. Es finden sich hier Studien japanischer, koreanischer und chinesischer Arbeitsgruppen, die einen positiven Nachweis einer EGFR-1-Mutation bei 15 % bis 64 % der untersuchten Patienten zeigen konnten. Vergleichbar mit unseren Ergebnissen zeigten auch die Daten aus der Literatur, dass die EGFR-1-Mutation am häufigsten im Exon 19 oder Exon 21 lokalisiert sind (Mitsudomi et al. 2005, Cho et al. 2007, Park et al. 2007, Wu et al. 2010, Lee et al. 2009, Jang et al. 2009).

Zwei Arbeitsgruppen konnten das sehr selten vorkommende gleichzeitige Vorliegen einer EGFR-1-Mutation sowie einer K-RAS-Mutation zeigen. Dies betraf jeweils 2 Patienten (Eberhard et al. 2005, Schmid et al. 2009). In der Regel schließen sich die beiden Mutationsformen aus.

In Analogie zu den Daten von Paez et al. 2004, wurde in unserer Analyse bei 19% der Patienten mit einem Adenokarzinom eine EGFR-1-Mutation nachgewiesen. Paez et al. wiesen bei 21% der Patienten mit einem Adenokarzinom eine EGFR-1-Mutation nach (Paez et al. 2004).

Mitsudomi et al. zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang des Auftretens einer EGFR-1-Mutation mit dem histologischen Nachweis eines Adenokarzinoms (Paez et al. 2004, Mitsudomi et al. 2005).

Viele Studien haben den Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus und dem Vorliegen einer EGFR-1-Mutation und/oder K-RAS-Mutation untersucht.

In unserer Studie konnte bei den Nie-Rauchern mit einem Lungenkarzinom bei 52 % eine EGFR-1-Mutation nachgewiesen werden, im Vergleich dazu bei den Rauchern oder Ex-Rauchern nur bei 9 %. Im Vergleich hierzu fand sich bei 28,9 % der Raucher/Ex-Raucher eine K-RAS-Mutation im Vergleich mit 4,8 % bei den Nie-Rauchern.

Die vergleichbaren Studien aus der Literatur zeigten bei Eberhard et al., dass 17% der Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation Nie-Raucher waren. Diese Studie zeigte auch eine positive Korrelation des Auftretens einer K-RAS-Mutation mit dem inhalativen Zigarettenrauchen. Ebenfalls einen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen dem Status des Nie-Rauchers und dem Nachweis einer EGFR-1-Mutation konnten Mitsudomi et al. 2005 zeigen, hier waren 71% der Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-1-Mutation Nie-Raucher, bei Lee et al. 79%.

Mok et al. fanden im Rahmen der IPASS-Studie (Iressa Pan Asia Studie) bei 60 % der Nie-Raucher eine EGFR-1-Mutation. Abweichend von diesen und unseren Ergebnissen konnte die Arbeitsgruppe von Jang et al. 2009 keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer EGFR-1-Mutation und dem Raucherstatus zeigen (Eberhard et al. 2005, Mitsudomi et al. 2005, Lee et al. 2009, Jang et al. 2009, Mok et al. 2009).

In unserer Analyse erhielten 52 Patienten (45,2%) eine systemische Therapie, jedoch nur bei 30 Patienten (26,1%) erfolgte die systemische Therapie primär, die übrigen Patienten erhielten eine neoadjuvante systemische Therapie vor OP oder eine adjuvante Therapie nach der Operation, eine systemische Therapie bei Auftreten eines Tumorprogresses bei zunächst abwartendem Verhalten oder eine simultane Radio-Chemotherapie. Dies zeigt die Heterogenität des Patientenkollektivs.

In der systemischen Erstlinientherapie, in der die Patienten eine Chemotherapie und/oder eine EGFR-1-TKI-Therapie erhielten, zeigte sich eine Gesamtansprechrate von 44% (95% CI 30,5% bis 58,7%). Wurde eine Chemotherapie in der Erstlinientherapie verabreicht, betrug die Ansprechrate 38%. Eine vergleichbare Gesamtansprechrate mit 32% auf die Chemotherapie zeigte sich auch in der IPASS-Studie (Iressa Pan-Asia Study (Mok et al. 2009)). Kein Unterschied zeigte sich insgesamt bei Betrachtung des Ansprechens auf die Erstlinientherapie bezüglich des Geschlechts oder des Raucherstatus.

Betrachtet man das Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-1-Mutation, so zeigte sich eine höhere Ansprechrate auf die Therapie, wenn ein EGFR-1-Wildtyp vorlag. Dieser Unterschied war in der vorliegenden Analyse jedoch statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz hierzu zeigte die INTEREST-Studie (Iressa NSCLC Trial Evaluating Response and Survival Against Taxotere), die die Therapie mit Gefitinib und Docetaxel verglichen hat, hier ein signifikant schlechteres Ansprechen auf die Chemotherapie im Vergleich zur EGFR-1-TKI-Therapie, wenn eine EGFR-1-Mutation vorlag (Douillard et al. 2010).

Von den hier untersuchten Patienten erhielten 19 im Verlauf der Therapie einen EGFR-1-TKI. Dabei fand sich insgesamt ein Therapieansprechen bei 52%. Signifikant höher war das Ansprechen auf eine Therapie mit EGFR-1-TKI, wenn eine EGFR-1-Mutation nachgewiesen wurde, hier sprachen 88,9% der Patienten auf die Therapie an (ORR 88,9%), während bei den Patienten ohne EGFR-1-Mutation nur bei 14% ein positives Ansprechen zu verzeichnen war. Ein Unterschied im Therapieansprechen bezüglich der Art der EGFR-1-Mutation war hier nicht nachweisbar.

In vielen anderen Studien zeigen sich ähnliche Ergebnisse. So zeigte bereits eine Arbeit von Lynch et al. einen Trend für ein besseres Ansprechen auf eine EGFR-1-TKI-Therapie bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation. Die Ergebnisse von Hirsch et al. 2007 zeigen eine deutlich verbesserte Ansprechrate auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI (Gefitinib) im Vergleich zu Placebo. Inoue et al. 2009 untersuchten Patienten mit nachgewiesener EGFR-1-Mutation, deren Allgemeinzustand eine Chemotherapie nicht zuließ, die dann mit einem EGFR-1-TKI in der Erstlinientherapie behandelt wurden und auch hier zeigte sich eine Ansprechrate von 66 %, zusätzlich besserte sich der Performance-Status

signifikant (Douillard et al. 2010, Lynch et al. 2004, Hirsch et al. 2007, Inoue et al. 2009).

Eine EGFR-1-Mutation ist ein starker Prädiktor für das Ansprechen auf eine EGFR-1-TKI-Therapie.

Sartori et al. 2009 konnten in einer retrospektiven Analyse ebenfalls nachweisen, dass neben dem weiblichen Geschlecht, dem Status des Nie-Rauchers, der Histologie eines Adenokarzinoms und der asiatischen Herkunft das Vorliegen einer EGFR-1-Mutation ein positiver Prädiktor für das Ansprechen auf eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI darstellt (Sartori et al. 2009). Zu diesem Ergebnis kommen auch die Arbeitsgruppen von Eberhard et al., Park et al. und von Tiseo et al. (Eberhard et al. 2005, Park et al. 2009, Tiseo et al. 2010). Wu et al. fanden ebenfalls ein deutlich verbessertes Ansprechen in der Zweitlinientherapie mit einem EGFR-TKI, wenn eine EGFR-1-Mutation vorlag (WU et al. 2010).

Mitsudomi et al. untersuchten Patienten nach erfolgter Operation mit einem Tumorrezidiv, auch hier zeigte sich bei den Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-1-Mutation ein besseres Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI (Mitsudomi et al. 2005). Zwei Arbeiten konnten zeigen, dass bei Tumoransprechen auf die EGFR-1-TKI-Therapie bei den mutierten Patienten, die Patienten mit einer vorliegenden EGFR-1-Mutation im Exon 19 besser auf die EGFR-1-TKI-Therapie ansprachen, als die Patienten mit einer Mutation im Exon 21 (Sunaga et al. 2007, Jackman et al. 2006).

Sequist et al. und Marks et al. konnten ähnlich wie in unserer Analyse keinen Unterschied im Ansprechen auf die EGFR-1-TKI in Abhängigkeit von der Art der EGFR-1-Mutation nachweisen (Sequist et al. 2008, Marks et al. 2008).

Da in der vorliegenden Analyse unter den Patienten, die mit einem EGFR-1-TKI behandelt wurden, nur 1 Patient mit einer nachgewiesenen K-RAS-Mutation war, konnte hier keine sinnvolle statistische Aussage bezüglich der Ansprechrate erfolgen.

Bei Vorliegen einer K-RAS-Mutation zeigten Eberhard et al. ebenso wie Pao et al. und Tiseo et al. ein sehr schlechtes Ansprechen auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI, die Ansprechraten lagen hier bei 0 % bei Pao et al. und Tiseo et al. und bei 8% bei Eberhard et al. (Eberhard et al. 2005, Pao et al. 2005, Tiseo et al. 2010).

Sartori et al. zeigten, dass das Vorliegen einer K-RAS-Mutation ebenso wie das männliche Geschlecht, der Raucherstatus sowie das Vorliegen eines anderen histologischen Subtyps als ein Adenokarzinom, einen negativen Prädiktor für das Ansprechen auf die EGFR-1-TKI-Therapie darstellt.

Betrachtet man die Überlebensdaten, so konnte in unserer Analyse insgesamt ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 9 Monaten gezeigt werden, das PFS nach einem Jahr betrug 40% (95% CI 28,1% bis 56,8%), nach 2 Jahren 26,4 % (95 % CI 14,2 % bis 49,2 %) und nach 3 Jahren 17,6 % (95 % CI 6,4% bis 48,5%). Signifikant höher war das PFS bei Vorliegen eines Nie-Raucher-Status im Vergleich zu den Rauchern und Ex-Rauchern.

Dies entspricht auch den Ergebnissen aus anderen Arbeitsgruppen (Herbst et al. 2005, Park et al. 2007, Sequist et al. 2008, Wu et al. 2009, Tiseo et al. 2010).

Bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation zeigte sich ein signifikant besseres medianes progressionsfreies Überleben mit 15,6 Monaten im Vergleich zum Vorliegen einer K-RAS-Mutation (PFS 5,9 Monate) oder einer Kombination eines EGFR-1-Wildtyps und eines K-RAS-Wildtyps (PFS 4,4 Monate). Vergleichbare Analysen in der Literatur weisen ebenfalls eine Abhängigkeit des progressionsfreien Überlebens im Sinne einer Verbesserung sowie auch einer Verlängerung des Gesamtüberlebens vom Vorhandensein einer EGFR-1-Mutation im Falle der Therapie mit einem EGFR-1-TKI nach (Park et al. 2007, Sequist et al. 2008, Mok et al. 2009).

Marks et al. zeigten einen positiven Trend für das PFS bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation, jedoch ein Trend zu einem deutlich verschlechterten PFS bei Vorliegen einer K-RAS-Mutation (Marks et al. 2008). Douillard et al. und Tiseo et al. zeigten ebenfalls einen positiven Trend für das PFS bei Patienten mit nachgewiesener EGFR-1-Mutation (Douillard et al. 2010, Tiseo et al. 2010). Mok et al. zeigten im Rahmen der IPASS-Studie ein signifikant höheres PFS bei Patienten mit nachgewiesener EGFR-1-Mutation und bei Therapie mit einem EGFR-1-TKI (Mok et al. 2009).

Zwei Arbeiten zeigten in einer retrospektiven Analyse ein verbessertes medianes Überleben bei Patienten mit einer EGFR-1-Mutation im Exon 19 im Vergleich zur Mutation im Exon 21 (Riely et al. 2006, Jackman et al. 2006).

Jedoch zeigen auch einige Arbeiten keinen Unterschied für das PFS und Gesamtüberleben bei einer Therapie mit einem EGFR-1-TKI und dem

Vorliegen einer EGFR-1-Mutation ( Hirsch et al. 2007, Lee et al. 2009, Wu et al. 2010).

Die Aussagekraft der Daten der hier vorliegenden Analyse ist begrenzt, da es sich um eine retrospektive Studie mit einer relativ kleinen Patientenzahl handelt und nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, bei denen eine Analyse der EGFR-1-Mutation und/oder K-RAS-Mutation erfolgte.

Somit sind Patienten, die an einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt waren und behandelt wurden und bei denen eine solche molekulargenetische Untersuchung nicht erfolgte, nicht erfasst.

Da auch Patienten in sehr frühen Stadien der Erkrankung in die Analyse einbezogen wurden, ist der Beobachtungszeitraum noch nicht ausreichend lang, so dass endgültige Aussagen zum Gesamtüberleben noch nicht getroffen werden können. Die diskutierten Analysen aus der Literatur haben überwiegend Patienten mit einem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IIIB und IV nach UICC untersucht.

In der Subgruppe der Nie-Raucher fand sich ein medianes Alter von 71 Jahren, im Unterschied zu den Daten der Gesamtgruppe war hier jedoch der Anteil der Frauen mit 59 % höher und auch der Anteil des als histopathologisch klassifizierten Adenokarzinoms war mit 71 % deutlich höher als in der Gesamtgruppe (53%) ähnlich den Daten von anderen Arbeitsgruppen (Nordquist et al. 2004, Miller et al. 2004, Yano et al. 2008, Clement-Duchene et al. 2010).

Weiterhin unterschied sich diese Subgruppe hinsichtlich des Tumorstadiums. Bei den Nie-Rauchern hatten 67 % ein Tumorstadium IV nach UICC im Vergleich zu 38 % der Gesamtgruppe. Auch der Anteil der systemisch therapierten Patienten war bei den Nie-Rauchern mit 76% höher als in der Gesamtgruppe (45,2%).

Bei den Nie-Rauchern erhielten im Rahmen der systemischen Erstlinientherapie 25% der Patienten eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI und 69% eine Chemotherapie.

Dabei zeigte sich bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation kein Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie, bei Vorliegen eines EGFR-1-Wildtyps lag die Ansprechrate bei 43,6%. Die Gesamtansprechrate lag bei den Nie-Rauchern in der Erstlinientherapie bei 75% (95% CI 32,2 bis 75,6%) und war damit höher als in der Gesamtgruppe. Dies ist zurückzuführen auf die hohe Rate von EGFR-1-Mutationen, die bei 52 % der Patienten der Nie-Raucher nachweisbar war.

Über alle Therapielinien betrug die Ansprechrate der Nie-Raucher auf die Therapie mit einem EGFR-1-TKI 84,9% und auf die Chemotherapie von 21 %. Dieser Unterschied in der Ansprechrate ist statistisch hochsignifikant ( $p=0,0008$ ).

In Abhängigkeit von der Art der Therapie zeigten die Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-1-Mutation unter der Therapie mit einem EGFR-1-TKI ein signifikant höheres Ansprechen auf die Therapie. Dies bestätigen auch die Daten aus der Literatur (Miller et al. 2004, Pao et al. 2004, Sunaga et al. 2007, Mok et al. 2009).

Das mediane progressionsfreie Intervall betrug für die Nie-Raucher 9 Monate (95 % CI 4,72- NA). Nach 1 Jahr betrug das PFS 39,9% (95% CI 18%-64%),

nach 2 Jahren 12,7% (95% CI 2,5% bis 64,7 %) und war signifikant höher als bei der Subgruppe der Raucher/Ex-Raucher.

Bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation zeigte sich ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS 10,0 Monate) im Vergleich zum Vorliegen einer K-RAS-Mutation oder eines EGFR-1- und K-RAS-Wildtyps. Wegen der kleinen Patientenzahl war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Signifikant war der Unterschied jedoch bezüglich der progressionsfreien Überlebensrate nach 1 Jahr, hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation.

Die Gesamtüberlebensrate bei den Nie-Rauchern lag nach 1 Jahr bei 96% (95% CI 88,6 bis 100%) und nach 2 Jahren bei 70 % (95 % CI 44,6% bis 100%).

Die Daten aus der Literatur bestätigen, dass bei den Nie-Rauchern, die an einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt sind, das PFS und/oder das Gesamtüberleben im Vergleich mit den Rauchern deutlich besser ist bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation (Herbst et al. 2005, Inoue et al. 2009, Mok et al. 2009, Tiseo et al. 2010).

Die Daten aus der Literatur zeigen, dass der Status des Nie-Rauchers ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben darstellt (Nordquist et al. 2004, Yano et al. 2008, Sartori et al. 2009).

Die Unterschiede in den klinisch-pathologischen Merkmalen sowie im Krankheitsverlauf unterstützen die These, dass es sich bei dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom des Nie-Rauchers um eine eigene Krankheitsentität handelt, die eine spezielle Tumorbiologie besitzt und einen speziellen Krankheitsverlauf hervorruft, der mit dem bei Rauchern und Ex-Rauchern nicht zu vergleichen ist (Yano et al. 2008, Nordquist et al. 2004).

Insgesamt ist das Vorliegen einer EGFR-1-Mutation ein unabhängiger prognostischer Faktor und für den Einsatz eines EGFR-1-TKI ein wichtiger prädiktiver Faktor bezüglich des Tumoransprechens.

In diesem Zusammenhang sind jedoch weitere prospektive Untersuchungen notwendig. Es muss geklärt werden, bei welchen Patienten es sinnvoll ist, bereits in der Phase der Erstdiagnose, zu einem Zeitpunkt, da die Tumorhistologie in der Regel noch nicht bekannt ist, eine EGFR-1-

Mutationsanalyse gleichzeitig mit der Tumorphistologie anzufordern, um dann noch gezielter die Therapie planen und die zielgerichteten Therapien einsetzen zu können.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass es durch die molekulargenetischen Untersuchungen gelingt, Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom in sowohl prognostische als auch prädiktive Subgruppen einzuordnen und somit individualisiert zu behandeln.

## 6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse bestand darin, die verschiedenen klinischen Charakteristika, den Krankheitsverlauf, insbesondere das Therapieansprechen und das progressionsfreie Überleben bei Patienten, die an einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt waren und bei denen eine Analyse des Mutationsstatus für EGFR-1- und/oder K-RAS durchgeführt worden war, zu untersuchen.

In dem untersuchten Patientenkollektiv (n=115) waren 60% Männer und 40% Frauen, das mediane Alter betrug 67 Jahre. Bei 53% der Patienten lag histopathologisch ein Adenokarzinom vor. 45 Patienten (40%) waren Raucher, 22 Patienten (19%) waren Ex-Raucher und 21 Patienten (18%) waren Nie-Raucher. Eine EGFR-1-Mutation wurde bei 19 Patienten (17%) und eine K-RAS-Mutation bei 25 Patienten (25%) nachgewiesen.

In der Subgruppe der Nie-Raucher fand sich eine signifikant höhere Rate an EGFR-1-Mutationen (52%) im Vergleich zu den Rauchern und Ex-Rauchern (jeweils 9%). Hingegen wurde bei den Rauchern (28,9%) häufiger eine K-RAS-Mutation nachgewiesen im Vergleich zu den Nie-Rauchern (4,8%).

Insgesamt erhielten 52 Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Chemotherapie und/oder eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI.

Bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation zeigte sich kein Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie, bei Vorliegen einer K-RAS-Mutation 60% und bei Vorliegen eines EGFR-1- und K-RAS-Wildtyp 37%.

Ein signifikant besseres Ansprechen auf eine EGFR-1-TKI-Therapie zeigte sich beim Vorliegen einer EGFR-1-Mutation, hier betrug die Ansprechrate 89% und bei Vorliegen eines EGFR-1-Wildtyps 14 %.

Ein Unterschied bezüglich des Ansprechens auf eine EGFR-1-TKI-Therapie in Abhängigkeit vom K-RAS-Mutationsstatus war in dieser Analyse nicht nachweisbar, da nur ein Patient mit einer K-RAS-Mutation mit einem EGFR-1-TKI behandelt wurde.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug für die gesamte Patientenpopulation in dieser Studie 9 Monate, signifikant höher war das PFS bei Vorliegen eines Nie-Raucher-Status im Vergleich zu den Rauchern bzw. Ex-Rauchern (11 vs. 6,9 bzw. 7 Monate). Bezüglich des EGFR-1-Mutations-

status zeigte sich in der gesamten Analyse ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation im Vergleich zum Vorliegen einer K-RAS-Mutation oder eines EGFR-1- und K-RAS-Wildtyp (15,6 vs. 5,9 vs. 4,4 Monate).

In der **Subgruppe der Nie-Raucher** war das Tumoransprechen auf eine EGFR-1-TKI-Therapie (Ansprechrate 84,9%) signifikant besser im Vergleich zur Chemotherapie (Ansprechrate 21,1%).

Bei Vorliegen einer EGFR-1-Mutation (nur bei 19 der 21 Patienten lag eine EGFR-1-Mutationsanalyse vor) war die Ansprechrate mit 100,0% auf eine Therapie mit einem EGFR-1-TKI signifikant höher als bei Vorliegen einer K-RAS-Mutation oder eines EGFR-1- bzw. K-RAS-Wildtyp (0%).

Es zeigte sich in der Subgruppe der Nie-Raucher aufgrund der begrenzten Patientenzahl nur ein Trend zu einem verbesserten medianen progressionsfreien Überleben bei Nachweis einer EGFR-1-Mutation.

Patienten mit einer EGFR-1-Mutation ihres Tumors hatten eine signifikant höhere 1-Jahres-progressionsfreie Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit einer K-RAS-Mutation oder eines EGFR-1- und K-RAS-Wildtyps ihres Tumors (46% vs. 0% vs. 12 %).

Das Gesamtüberleben der Nie-Raucher nach 1 Jahr betrug 96% und nach 2 Jahren 70%.

Zusammenfassend ist das Vorliegen des Status eines Nie-Rauchers ein prognostischer Faktor bezüglich des progressionsfreien Überlebens. Ebenso ist das Vorliegen einer EGFR-1-Mutation ein prognostischer Faktor sowie ein positiver prädiktiver Faktor für den Einsatz eines EGFR-1-TKI bezüglich des Tumoransprechens und des progressionsfreien Überlebens.

## 7. Literatur

Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, et al. (2008) Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin 2008: 11, 46-49.

Birim O, Kappetein AP, van Klaveren et al. (2005) Prognostic factors in non small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 32(1): 12-23.

Brennan P, Buffer PA, Reynolds P et al. (2004) Second hand smoking exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer.* 109(1): 125-131.

Broermann P, Junker K, Brandt BH et al. (2002) Trimodality Treatment in Stage III Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer.* 94(7): 2055-2062.

Capuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. (2005) Epidermal growth factor receptor Gene and Protein and Gefitinib Sensitivity in Non-small-Cell Lung Cancer. *J Nat Cancer Inst.* 97(9):643-655.

Carpenter G. (1983) The biochemistry and physiology of the receptor-kinase for epidermal growth factor. *Mol Cell Endocrinol.* 31(1): 1-19.

Carpenter G. (1985) Epidermal growth factor: biology and receptor metabolism. *J Cell Sci Suppl.* 3: 1-9.

Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, et al. (2011) Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer with Erlotinib or Gefitinib. *N Engl J Med.* 364: 947-955.

Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al. (2001) The Association of Human Papillomavirus 16/18 Infection with Lung Cancer among Nonsmoking Taiwanese Women. *Cancer Res.* 61: 2799-2803.

Cho BC, Im CK, Park MS, et al. (2007) Phase II Study of Erlotinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer after Failure of Gefitinib. *J Clin Oncol.* 25(18): 2528-2533.

Clement-Duchene C, Vignaud JM, Stoufflet A et al. (2010) Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer.* 67(2): 144-150.

Cohen S. (1962) Isolation of Mouse Submaxillary Gland Protein Accelerating Incisor Eruption and Eyelid Opening in the New-born Animal. *The Journal of Biological Chemistry.* 237(5): 1555-1562

Douillard JY, Sheperd FA, Hirsh V, et al. (2010) Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III Interest trial. *J Clin Oncol.* 28(5): 744-752.

Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. (2005) Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor and in KRAS Are Predictive and Prognostic Indicators in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Chemotherapy Alone and in Combination With Erlotinib. *J Clin Oncol* 23(25): 5900-5909.

Fuchs BC, Fujii T, Dorfman JD et al. (2008) Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Integrin-Linked Kinase Mediate Sensitivity to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Human Hepatoma Cells. *Cancer Res* 68(7): 2391-2399.

Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. (2003) Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 21(12): 2237-2246.

Garcia de Palazzo IE, Adams G, Sundareshan P, et al. (1993) Expression of Mutated Epidermal Growth Factor Receptor by Non –Small Cell Lung Carcinomas. *Cancer Res.* 53: 3217-3220.

Gerber DE (2008) EGFR Inhibition in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Drug Dev Res.* 69(6): 359-372.

Gill GN, Kawamoto T, Cochet C, Le A. (1984) Monoclonal Anti-epidermal Growth Factor Receptor Antibodies which Are Inhibitors of Epidermal Growth Factor Binding and Antagonists of Epidermal Growth Factor-stimulated Tyrosine Protein Kinase Activity. *J Biol Chem.* 259(12): 7755-7760.

Haura EB, Sommers E, Song L et al. (2010) A pilot study of preoperative gefitinib for early-stage lung cancer to assess intratumor drug concentration and pathways mediating primary resistance. *J Thorac Oncol* 5(11): 1806-1814.

Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. (2005) TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 23(25): 5892-5899.

Hida T, Ogawa S, Park JC et al. (2009) Gefitinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Rev anticancer Ther.* 9(1): 17-35.

Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA et al. (2006) Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24(31): 5034-5042.

Hukkinen M, Kaprio J, et al. (2009) Characteristics and consistency of light smoking: long-term follow-up among Finnish adults. *Nicotine Tob Res.* 11(7): 797-805.

Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. (2009) First-line Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Without Indication for Chemotherapy. *J Clin Oncol* 27(9): 1394-1400.

Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. (2006) Exon 19 Deletion Mutations of Epidermal Growth Factor Receptor Are Associated with Prolonged Survival in

Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib or Erlotinib. *Clin Cancer Res* 12(13): 3908-3914.

Jang TW, Oak CH, Chang HK, et al. (2009) EGRF and KRAS Mutations in Patients With Adenocarcinoma of the Lung. *The Korean J Int Med* 24(1): 48-54.

Jett JR, Schild SE, Keith RL, et al. (2007) Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IIIB. *Chest*. 132: 266S-276S.

Kawamoto T, Mendelsohn J, Lee A, et al. (1984) Relation of Epidermal Growth Factor Receptor Concentration to Growth of Human Epidermoid Carcinoma A 431 Cells. *J Biol Chem*. 259(12): 7761-7766.

Kawamoto T, Sato JD, et al. (1983) Growth stimulation of A431 cells by epidermal growth factor: Identification of high-affinity receptors for epidermal growth factor by an anti-receptor monoclonal antibody. *Cell Biology* 80: 1337-1341.

Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. (2008) Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 372(9652): 1809-1818.

Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. (2009) Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer* 65(3): 351–354.

Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. (2005) EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*. 352(8): 786-792.

Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. (2006) Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Acquired Resistance to Gefitinib. *Clin Cancer Res*. 12(19): 5764-5769.

Kris M, Natale RB, Herbst RS, et al. (2003) Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Trial. *JAMA*. 290(16): 2149-2158.

Laack E, Bokmeyer C, Hossfeld DK. (2008) Adjuvant Chemotherapy After Complete Resection of Non-Small Cell Lung Cancer. *Dtsch Arztl Int*. 105(14): 249-254.

Lee YJ, Park IK, Park MS, et al. (2009) Activating mutations within the EGFR kinase domain: a molecular predictor of disease-free survival in resected pulmonary adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 135(12): 1647-1654.

Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. (2004) Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 350(21): 2129-2139.

Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al. (2008) Detecting of Mutations in EGFR in Circulating Lung-Cancer Cells. *N Engl J Med*. 359: 366-377.

Marks JL, Broderick S, et al. (2008) Prognostic and Therapeutic Implications of EGFR and KRAS Mutations in Resected Lung Adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol* 3(2): 111-116.

Matsuo K, Hiraki A, Ito H, et al. (2008) Soy consumption reduces the risk of non-small-cell-lung cancers with epidermal growth factor receptor mutations among Japanese. *Cancer Sci*. 99(6): 1202-1208.

Mendelsohn J, Baselga J. (2003) Status of Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in the Biology and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 21(4): 2787-2799.

Mendelsohn J. (2002) Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor for Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 20(18s): 1s-13s.

Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. (2004) Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22(6): 1103-1109.

Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. (2005) Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Predict Prolonged Survival After Gefitinib Treatment in Patients With Non-Small-Cell-Lung Cancer With Postoperative Recurrence. *J Clin Oncol* 23(11): 2513-2520.

Mok TS, WU YL, Thongprasert S, et al. (2009) Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361(10): 947-957.

Mountain CF. (1997) Revisions in the International System for the Staging Lung Cancer. *Chest*. 111: 1710-1717.

Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, et al. (2004) Improved survival in Never-Smokers vs Current Smokers With Primary Adenocarcinoma of the Lung. *Chest* 126:347-351.

Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. (2004) EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science* 304: 1497-1500.

Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. (2004) EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *PNAS* 101(36): 13306-13311.

Pao W, Miller VA, Politi KA et al. (2005) Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain. *PLOS Med*. 2(3): e73. Epub 2005 Feb 22.

Pao W, Miller VA. (2005) Epidermal growth factor receptor mutations, Small-Molecule Kinase Inhibitors, and Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Oncol*. 23: 2556-2568.

Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. (2005) KRAS Mutations and Primary Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib. *PLOS Medicine* 2(1): 57-61.

Park SH, Ha SY, Lee JI, et al. (2009) Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and the Clinical Outcome in Male Smokers with Squamous Cell Carcinoma of Lung. *J Korean Med Sci.* 24(3): 448-452.

Parkin DM. (2001) Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2(9): 533-543.

Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. (2009) The Revised TNM Staging System for Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 15(1): 4-9.

Ricciardi S, Tomao S, de Marinis F. (2009) Pemetrexed as first-line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 5: 781-787.

Riely GJ, Pao W, Pham D, et al. (2006) Clinical Course of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Epidermal Growth Factor Receptor Exon 19 and Exon 21 Mutations Treated with Gefitinib or Erlotinib. *Clin Cancer Res* 12(3): 839-844.

Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, et al. (2007) Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA. *Chest* 132: 243S-265S.

Sartori G, Cavazza A, Sgambato A et al. (2009) EGFR and K-RAS Mutations Along the Spectrum of Pulmonary Epithelial Tumors of the Lung Elaboration of a Combined Clinicopathologic and Molecular Scoring System to Predict Clinical Responsiveness to EGFR Inhibitors. *Am J Clin Pathol* 131: 478-489.

Scagliotti GV, Ceppi P, Capelletto E, Novello S. (2009) Updated Clinical Information on Multitargeted Antifolates in Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer.* 10(1): S35-S40.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. (2008) Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 20(26): 3485-3486.

Schmid K, Oehl N, Wrba F, et al. (2009) EGFR/KRAS/BRAF mutations in Primary Lung Adenocarcinomas and Corresponding Locoregional Lymph Node Metastases. *Clin Cancer Res.* 15(14): 4554-4560.

Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. (2007) Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II. *Chest.* 132: 234S-242S.

Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, et al. (2007) Molecular Predictors of Response to Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 25(5): 587-595.

Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. (2008) First line Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Somatic EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 26(15): 2442-2449.

Sherperd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. (2005) Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 353(2): 123-132.

Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. (2005) Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancer. *J Nat Cancer Inst.* 97(5): 339-346.

Sioris T, Husgafvel-Pursianinen K, Karjalainen, et al. (2000) Survival in operable non-small cell lung cancer: role of p53 mutations, tobacco smoking and asbestos exposure. *Int J Cancer.* 86(4): 590-594.

Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, et al. (2007) Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV. *Chest.* 132: 277S-298S.

Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. (2008) Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared With Observation in Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 With the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 28(31): 5043-5051.

Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, et al. (2007) Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. *Lung Cancer* 56: 383-389.

Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. (2004) Smoking and Lung Cancer Survival: The Role of Comorbidity and Treatment. *Chest* 125: 27-37.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Nat Cancer Inst.* 92(2): 205-216.

Tiseo M, Rossi G, Capelletti M, et al. (2009) Predictors of gefitinib outcomes in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Study of a comprehensive panel of molecular markers. *Lung Cancer.* 67(3): 355-360.

Toh CK, Wong EH, Lim WT, et al. (2004) The Impact of Smoking Status on the Behavior and Survival Outcome of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospektive Analysis. *Chest.* 126: 1750-1756.

Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. (2005) Erlotinib in Lung Cancer – Molecular and Clinical Predictors of Outcome. *N Engl J Med.* 353: 133-144.

Waterfield MD, Mayes EL, Stroobant P, et al. (1982) A monoclonal antibody to the human epidermal growth factor receptor. *J Cell Biochem.* 20(2): 149-161.

Wei C. (2002) Alternative: Fisher's exakter Test. In: *Basiswissen medizinische Statistik.* (Hrg.) Springer 2. berarb. und erw. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York, 247-249.

Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ et al. (1993) K-RAS oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers. Evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 72(2): 432-438.

Wu JY, Yu CJ, Shih JY, et al. (2010) Influence of first-line chemotherapy and EGFR mutations on second-line gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 67(3): 348-354.

Wu M, Zhao J, Song SW, et al. (2010) EGFR mutations are associated with prognosis but not with the response to front-line chemotherapy in the Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 67(3): 343-347.

Yano T, Miura N, Takenaka T, et al. (2008) Never-smoking Nonsmall Cell Lung Cancer as a Seperate Entity. *Cancer* 113(5): 1012-1018.

Yao Z, Fenoglio S, Gao DC et al. (2010) TGF- $\beta$  IL6 axis mediates selective an adaptive mechanisms of resistance to molecular targeted therapy in lung cancer. *PNAS* 107(35): 15535-15540.

Yoshino I, Kawano D, Oba T et al. (2006) Smoking status as a prognostic factor in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 81(4): 1189-1193.

Yu Z, Boggon TJ, Kobayashi S, et al. (2007) Resistance to an Irreversible Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor in EGFR-Mutant Lung Cancer Reveals Novel Treatment Strategies. *Cancer Res*. 67(21): 10417-10427.

## 8. Danksagung

Dem Direktor des Onkologischen Zentrums der II. Medizinischen Klinik des UKE Herrn Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Primär gebührt der Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Eckart Laack für die anspruchsvolle und interessante Promotionsthematik. Seiner kompetenten, motivierenden, aber auch geduldigen Betreuung sowie seinem Gespür für das Stellen von neuen Herausforderungen im Laufe des Promotionsprozesses, gilt mein besonderer Dank.

Herrn Prof. Dr. med. Sauter sowie Herrn PD Dr. med. Simon aus dem Institut für Pathologie möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der entscheidenden Datenfindung sowie Datenerhebung herzlich danken.

Den Mitarbeiterinnen des Zentralarchivs des UKE Frau Krieger sowie Frau Üzek gebührt ein herzliches Dankeschön für die kompetente Betreuung. Für das unkomplizierte Entgegenkommen und die großzügige Unterstützung bei der Datenerhebung danke ich dem Team des Schreibbüros der Klinik für Pathologie und den Mitarbeiterinnen der Onkologischen Ambulanz für die Nutzung des Archivs.

Für die Zusammenarbeit und Hilfe bei der Erstellung der statistischen Analysen bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Iris Burkholder, Abteilung für Biostatistik des Deutschen Krebsforschungsinstitutes Heidelberg.

Meinen Eltern und Geschwistern möchte ich für die unermüdliche Unterstützung während dieser Jahre danken. Besonders bedanke ich mich bei meiner jüngsten Schwester für die rettende Hilfe im Umgang mit den Tücken der PC-Technik sowie die vielen kritischen und hilfreichen Anregungen.

Allen, die mich im Laufe der Zeit, in der diese Arbeit entstanden ist, begleitet haben, möchte ich an dieser Stelle Dank sagen.

## **10. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder ich mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

Jördis Hendricks