

**Medizinische Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Analyse der epidermal-growth-factor-receptor-mutierten Patienten
von 2010 – 2015
des Lungenkrebszentrums Martha-Maria
Halle-Dörlau**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

von Frau **Ann-Cathleen Kassik**

geboren am **23.07.1995 in Halle (Saale)**

Betreuer: Professor Dr. med. habil. Wolfgang Schütte

Gutachter*innen:

- Frau Prof. C. Wickenhauser
- Herr Prof. J. Schreiber, Magdeburg

18.01.2022

17.05.2022

Referat

Hintergrund: Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit einer Tyrosinkinaseinhibitortherapie als Erst- und Zweitlinientherapie bei unterschiedlichen Patientengruppen mit einem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation miteinander zu vergleichen. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf die mediane Überlebenszeit und das mediane progressionsfreie Überleben gelegt.

Methoden: Bei dieser Analyse handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie der am Lungenkrebszentrums Martha-Maria Halle-Dörlau mitbehandelten Patienten im Zeitraum von 2010 – 2015. Als Tyrosinkinaseinhibitoren werden Erlotinib, Gefitinib und/oder Afatinib in der Erstlinie oder Zweitlinie verwendet. Bei Patienten mit einer Tyrosinkinaseinhibitor-Zweitlinienbehandlung erfolgte zuvor eine Chemotherapie. Weitere Parameter, deren Einfluss hier beobachtet werden soll, sind Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Karnofsky-Index, Metastasierungsstatus, Lokalisation der EGFR-Mutation, Pathologie des Karzinoms sowie Medikamentendosierung, Nebenwirkungsrate und Vorliegen einer T790M-Mutation.

Ergebnisse: Es lagen Daten von 36 Patienten vor, die alle Aufnahmekriterien für diese Analyse erfüllten. Von diesen 36 Patienten erhielten 20 Patienten einen Tyrosinkinaseinhibitor in der Erstlinienbehandlung, während 16 Patienten zuvor mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Bezüglich des medianen Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens konnte ein leichter Vorteil für Patienten mit einer Tyrosinkinaseinhibitor-Erstlinientherapie gegenüber von Patienten mit einer Zweitlinientherapie beobachtet werden. Es konnte weiterhin beobachtet werden, dass vorrangig Nichtraucher, Patienten mit einer Exon-21-Mutation sowie einem niedrigen Alter und Patienten mit einem hohen Karnofsky-Status positiv auf eine Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie ansprachen. Für das Geschlecht und den Metastasierungsstatus stellte sich jedoch keine sichere prognostische Relevanz dar. Weiterhin schien es, dass eine hohe Nebenwirkungsrate mit einem besseren Therapieansprechen korreliert. Patienten mit einer Erlotinib-Therapie hatten das beste Ansprechen auf die TKI-Therapie.

Schlussfolgerung: Mit dieser Analyse wird ersichtlich, dass eine Erstlinien-Tyrosinkinaseinhibitortherapie bei einem fortgeschrittenen Lungenkarzinom eine positive Wirkung auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben hat. Es gibt verschiedene positive prätherapeutische Prognosefaktoren, die bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden sollten.

Kassik, Ann-Cathleen: Analyse der epidermal-growth-factor-receptor-mutierten Patienten von 2010 – 2015 des Lungenkrebszentrums Martha-Maria Halle-Dörlau, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2021

Inhaltsverzeichnis

Referat.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	
1. Einleitung.....	1
1.1 Das Bronchialkarzinom.....	1
1.2 Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom.....	4
1.3 Tyrosinkinaseinhibitoren.....	5
1.4 Einflussgrößen auf den Therapieerfolg.....	9
1.5 T790M-Mutation.....	11
2. Zielstellung.....	13
3. Material und Methodik.....	14
3.1 Studiendesign.....	14
3.2 Behandlungsplan.....	15
3.3 Einschlusskriterien.....	16
3.4 Studienendpunkte.....	16
3.5 Beobachtungsdauer.....	16
3.6 Variablen.....	17
3.7 Datenerhebung.....	17
3.8 Statistische Verfahren.....	18
4. Ergebnisse.....	21
4.1 Vergleich Erstlinien- mit Zweitlinienbehandlung mit einem TKI.....	22
4.2 Geschlecht.....	23
4.3 Alter.....	25
4.4 Mutation.....	25
4.5 Histologie.....	26
4.6 Behandlung in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus.....	28
4.7 Medikation.....	29
4.8 Raucherstatus.....	31
4.9 Nebenwirkungen.....	32

4.10 Dosisadjustierung	33
4.11 Karnofsky-Index	34
4.12 T790M-Mutation.....	35
4.13 Regressionsanalyse	36
5. Diskussion.....	38
5.1 Diskussion der Überlebenszeitanalyse.....	38
5.1.1 Bias und Confounder.....	38
5.1.2 Diskussion der Daten	40
5.1.3 Diskussion der statistischen Verfahren	41
5.2 Diskussion der Einflussgrößen.....	43
5.3. Ausblick	59
6. Zusammenfassung.....	60
7. Literatur.....	62
8. Thesen	79
Anhang.....	
Tabellenverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis.....	
Erklärungen.....	
Danksagung.....	

Abkürzungsverzeichnis

ALK:	Anaplastische Lymphomkinase
BMI:	Body-Mass-Index
COPD:	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CT:	Computertomografie
CYP 450:	Cytochrom-P450
FDA:	Food and Drug Administration
FISH:	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
EBUS:	Endobronchialer Ultraschall
EGFR:	Epidermal Growth Factor Receptor
HR:	Hazard-Ratio
ILD:	Interstitielle Lungenerkrankungen
KI _{95%} :	95 %-Konfidenzintervall
MET:	Mesenchymal Epithelial Transition
MRT:	Magnetresonanztomografie
MVZ:	Medizinisches Versorgungszentrum
NGS:	Next Generation Sequencing
NSCLC:	Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
ORR:	Objective Response Rate
OS:	Overall Survival
PCR:	Polymerasekettenreaktion
PFS:	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PS:	Performance Status
r:	Effektstärke
RR:	Relatives Risiko
SCLC:	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
TBNA:	Transbronchiale Nadelaspiration
TKI:	Tyrosinkinaseinhibitor

1. Einleitung

1.1 Das Bronchialkarzinom

Neben verschiedenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus zählen auch die chronischen Lungenerkrankungen in Deutschland zu den häufigen Gründen eines Arztbesuches. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Asthma bronchiale und Lungenkrebs gelten dabei als häufigste Vertreter der Lungen- und Atemwegserkrankungen. Sowohl COPD als auch Lungenkrebs werden dabei hauptsächlich durch Zigarettenrauchen verursacht und sind in den wenigsten Fällen kurativ behandelbar. In der EU sind ca. 85 % der Lungenkrebstodesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S. 40).

Als Lungenkarzinom wird ein „maligne[r] epitheliale[r] Tumor, der von der Bronchialschleimhaut oder selten vom Alveolarepithel ausgeht“ bezeichnet (Lorenz (2009), S.268).

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms

13 % aller Krebsdiagnosen und 18 % aller Sterbefälle aufgrund eines Tumorleidens sind auf Lungenkrebs zurückzuführen (Alberg et al. (2013)).

2016 erkrankten etwa 18.800 Frauen und 34.700 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge, circa 15.100 Frauen und 29.700 Männer verstarben an dieser Erkrankung (Robert Koch-Institut (RKI) (2016)). Weiterhin konnte in den vergangenen Jahren beobachtet werden, dass die Raucherprävalenz bei Männern circa zwei Jahrzehnte früher als bei Frauen ihr Maximum erreichte, sodass der Lungenkrebs bei Frauen auch meist später als bei Männern auftrat (Alberg et al. (2013)).

Während in den 1980er und 1990er Jahren noch der Anteil der Raucher¹ stieg, nimmt er nun kontinuierlich ab. Männliche Patienten sind immer häufiger ältere Nichtraucher als in der Vergangenheit und die Ein-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich in den letzten 20 Jahren. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass sich auch der Performance-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 2000 und 2010 verbesserte (Debieuvre et al. (2016)). Als Ursachen für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms werden verschiedene Einflussfaktoren diskutiert. Führend sind dabei Aktiv- und Passivrauchen, eine Asbestexposition sowie eine Exposition gegenüber Nickel,

¹ Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

Chrom, Arsen oder Radium (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.38 ff.).

1.1.3 Histologie

Histologisch wird das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) vom nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) unterschieden. Diese Unterscheidung ist nicht nur von therapeutischer, sondern auch von prognostischer Relevanz. Das kleinzellige Bronchialkarzinom hat eine wesentlich schlechtere Prognose, da es bei der Diagnosestellung bereits in 80 % der Fälle metastasiert ist. Das NSCLC ist jedoch mit einem Anteil von 85 % der Lungenkarzinome wesentlich häufiger. Beim NSCLC wird zwischen verschiedenen Histologien differenziert. Das Plattenepithelkarzinom (ca. 40 % der NSCLC) ist vorwiegend zentral lokalisiert und tritt meistens bei Rauchern auf. Das Adenokarzinom (ca. 35 %, aber in der Häufigkeit steigend) ist die häufigste Krebsform bei Nichtrauchern, jedoch können gelegentlich auch Raucher daran erkranken. Am dritthäufigsten tritt das großzellige Lungenkarzinom auf, welches einen Anteil von ca. 10 % an allen NSCLC hat. Weitere Histologien der epithelialen Tumore sind unter anderem das Adenosquamöse Karzinom, Neuroendokrine Tumore oder das Riesenzellkarzinom (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.116 ff.).

1.1.4 Klinische Symptome

Das Bronchialkarzinom fällt anfangs vorrangig durch erkältungsähnliche Symptome, wie beispielsweise Husten oder Luftnot auf. Auch Gewichtsverlust zählt zu den typischen Anfangssymptomen. Seltener treten Symptome wie Hämoptysen, Trommelschlägelfinger oder Schwächegefühl auf (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.77). Häufig wird die Diagnose Lungenkrebs erst anhand von Symptomen der Fernmetastasen gestellt, wie beispielsweise Ausfällen des zentralen Nervensystems bei Hirnmetastasen oder vermehrten Knochenbrüchen ohne adäquates Unfallereignis bei Knochenmetastasen (Latimer and Mott (2015)). Paraneoplastische Syndrome, die mit dem Lungenkrebs assoziiert sein können, sind unter anderem Kachexie, Anorexie, Gewichtsverlust, Fieber und Ermüdung. Hyperkalzämie und Hyponatriämie sind leicht mit Hilfe eines Blutbildes zu diagnostizierende Elektrolytstörungen, die häufig einer unverzüglichen Behandlung bedürfen (Latimer and Mott (2015)).

1.1.5 Metastasierungsverhalten

Sobald eine hämatogene Metastasierung nachgewiesen werden kann, ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose zu rechnen. Typische Metastasierungslokalisationen sind dabei Gehirn, Leber, Lunge, Nebenniere und Knochen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.78).

1.1.6 Diagnostik

Bei jeder Diagnose des NSCLC gibt es verschiedene Therapieoptionen, aus denen je nach Histologie, Tumorstadium, Karnofsky-Index und Nebendiagnosen ausgewählt wird. Bereits bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom, wird meist eine radiologische Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen durchgeführt. Nach der eingänglichen radiologischen Bildgebung sollte sich weitere Diagnostik wie eine Bronchoskopie oder, nach Abwägen des klinischen Nutzens, auch eine Magnetresonanztomografie (MRT) oder eine Computertomografie (CT) anschließen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.83 ff.).

Bei der Tumordiagnostik ist es wichtig, die passenden Untersuchungen schon anhand der Tumordlage auszuwählen. Vor einer Bronchoskopie sollte ein CT-Thorax durchgeführt werden. Dabei kann sich das Karzinom direkt als Rundherd oder indirekt als Atelektase, Pleuraerguss oder Mediastinalverschiebung zeigen. Im Fall eines im CT aufgefallenen vergrößerten Lymphknotens sollte während der initialen Bronchoskopie eine transbronchiale Nadelaspiration (TBNA) erfolgen. Dabei kann auch das EBUS-Verfahren (endobronchialer Ultraschall) zur Probengewinnung aus den hiliären Lymphknoten zu Hilfe gezogen werden. Dieses Verfahren steigert darüber hinaus die Aussagekraft der zytologischen Proben (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.96).

In den aktuellen Leitlinien wird auch auf die Wichtigkeit der molekularpathologischen Untersuchung jedes NSCLC eingegangen. Die molekularpathologische Untersuchung, welche ab Tumorstadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie durchgeführt werden sollte, umfasst eine Testung auf EGFR-Mutationen (Exon 18-21), ALK-Translokationen, ROS1-Translokationen, BRAF V600-Mutationen und NTRK-Fusionen. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern oder Leichtrauchern (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.200 f.).

Vor Therapiebeginn ist es weiterhin nötig, ein umfangreiches *Staging* durchzuführen. Dabei gilt es, den TNM-Status unter Zuhilfenahme von Bildgebung, Proben und molekularbiologischen Untersuchungen zu definieren. Hier spielt die Größe des Tumors, der Lymphknoten- und der Metastasierungsstatus eine Rolle. Das UICC-Stadium IV zeichnet sich im Besonderen durch das Vorhandensein von Fernmetastasen aus, während im UICC-Stadium III lediglich eine Lymphknotenmetastasierung vorliegen kann (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.110 f.).

Weiterhin sollte der Karnofsky-Index bzw. der Performance-Status der Patienten vor Therapiebeginn definiert werden. Dabei gilt, dass ein Karnofsky-Index von 100 % einem Performance-Status von 0 entspricht und die Patienten eine normale Leistungsfähigkeit und keine Beschwerden haben (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.79 f.).

1.2 Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom

1.2.1 Therapieoptionen

In den Anfangsstadien des NSCLC ist meist die kurative Operation die Therapie der Wahl. Ist die Möglichkeit jedoch aufgrund funktioneller oder technischer Inoperabilität nicht gegeben, so wird meist die Option der Radiochemotherapie in kurativer Absicht angestrebt.

Ab einem T3-Status sollte ggf. eine erweiterte Resektion sowie eine adjuvante sequenzielle Chemo- und Radiotherapie erfolgen. Die Therapiewahl ist jedoch immer eine Einzelfallentscheidung und Faktoren, wie der Karnofsky-Index, das Alter und die *Compliance* der Patienten müssen berücksichtigt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.193).

Die Therapie des NSCLC im Stadium IV richtet sich nach der Histologie und dem Ergebnis der molekularbiologischen Untersuchung (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.266). Mitsudomi et al. zeigten, dass eine TKI-Therapie auch bei Patienten, die keine gesicherte EGFR-Mutation aufweisen, unter bestimmten Bedingungen angewendet werden könne. So sollte eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren beispielsweise bei Versagen anderer Therapiemöglichkeiten als eine weitere Therapiemöglichkeit in Erwägung gezogen werden (Mitsudomi and Yatabe (2007)).

1.2.2 EGFR-Status

Der *epidermal growth factor receptor* (EGFR) ist eine transmembrane Rezeptor-Tyrosinkinase mit einer extrazellulären Liganden-bindenden Domäne, einer lipophilen transmembranen Region und einer intrazellulären regulatorisch wirkenden Domäne mit Tyrosinkinase-Aktivität (Joshi et al. (2019)). Sie dient zur Kontrolle zellulärer Proliferation. Der EGFR gehört zur erB-Familie von Tyrosinkinase-Rezeptor-Proteinen (Gupta et al. (2009)). Das EGFR-Gen ist normalerweise auf dem kurzen Arm des Chromosom 7 lokalisiert, welches aus 28 Exonen besteht. EGFR-Mutationen treten außerdem überwiegend heterozygot auf (Mitsudomi and Yatabe (2010), Joshi et al. (2019)).

Lange Zeit wurde angenommen, dass Patienten mit einer positiven EGFR-Mutation eine schlechtere Überlebensprognose als Patienten ohne diese Mutation haben. So korreliert eine EGFR-Überexpression mit einer höheren Metastasierungsrate, einer schlechteren Tumordifferenzierung und einer hohen Rate der Tumorphiliferation (Nicholson et al. (2001), Sharma et al. (2007)).

Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer EGFR-Mutation steht in direktem Zusammenhang mit der Tumorphistologie. So liegt bei Patienten mit einem Adenokarzinom in circa 40 % der Fälle eine EGFR-Mutation vor. Bei Patienten mit einem adenosquamösen Karzinom sind es nur circa 30 % der Fälle und bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom oder großzelligen Tumor liegt

die Prävalenz bei unter 5 % (Sanders and Albitar (2010)). In Europa ist die Prävalenz einer EGFR-Mutation jedoch wesentlich geringer (Zhang et al. (2016)).

Die Prävalenz dieser Mutation liegt bei Patienten asiatischer Abstammung (Reck et al. (2016), Zhang et al. (2016)), Frauen, Nie-Raucher und Patienten mit einem NSCLC bei jeweils 40 – 50 % und ist damit höher als beim restlichen Teil der europäischen Bevölkerung (Shigematsu et al. (2005), Kobayashi et al. (2013)). Reck et al. beschreiben in Europa eine EGFR-Mutationsfrequenz von 14 % für Patienten mit einem Adenokarzinom und von 3 % für Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom (Reck et al. (2016)). Auch die Anzahl der *pack-years* bei Rauchern hat eine klinische Relevanz. So stellten Pham et al. fest, dass die Wahrscheinlichkeit einer EGFR-Mutation bei einem gesicherten NSCLC sinke, je höher die Anzahl der *pack-years* sei (Pham et al. (2006)).

EGFR-Mutationen können neben dem NSCLC auch andere Tumore mitverursachen, wie beispielsweise das Ovar-, Zervix-, Blasen-, Ösophagus-, Magen-, Hirn-, Brust-, Endometrium-, Pankreas und Kolonkarzinom (Sharma et al. (2007)). Aufgrund der Entwicklung neuer Therapieansätze für Patienten mit einem positiven EGFR-Mutationsstatus haben diese Patienten nun wesentlich bessere Überlebensprognosen (Han et al. (2005), Mitsudomi et al. (2005)).

Die Mutation liegt dabei vorrangig auf den Exonen 18–21, wobei es sich hier meistens um Deletionen, Punktmutationen oder Insertionen handelt. Ungefähr 90 % der lungenkrebspezifischen EGFR-Mutationen besitzen eine Leucin-zu-Arginin-Substitution in der Position 858 (L858R) oder eine Deletionsmutation im Exon 19. Diese Mutationen sind ursächlich für die konstitutive Aktivierung der Tyrosinkinase von EGFR, indem sie ihre selbstinhibierende Konformation destabilisieren. Die aktivierten Mutationen verleihen den Tyrosinkinaseinhibitoren Gefitinib und Erlotinib Hypersensitivität (Rosell et al. (2009)).

Die dritthäufigste Mutation ist die In-frame-Insertion vom Exon 20 (5 – 10 % der EGFR-Mutationen). Seltener Mutationen sind die Exon-18-Punktmutation in G719 (ca. 3 % der EGFR-Mutationen), die Exon-21-L861Q-Mutation (2 % der EGFR-Mutationen) und die In-frame-Exon-19-Insertion (weniger als 1 % der EGFR-Mutationen) (Shigematsu et al. (2005), Sharma et al. (2007), Jorge, S. E. D. C. et al. (2014)).

1.3 Tyrosinkinaseinhibitoren

1.3.1 Wirkungsweise

Als eine mögliche Therapie bei fortgeschrittenem NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation gelten Tyrosinkinaseinhibitoren häufig als Therapie der ersten Wahl (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.229).

Tyrosinkinaseinhibitoren blockieren zielgerichtet die Signalübertragung in Tumorzellen und hemmen dadurch das Tumorwachstum. Metabolisiert werden Tyrosinkinaseinhibitoren vorrangig über das CYP-System, insbesondere über CYP3A4 (Mckillop et al. (2005), Swaisland et al. (2006), Li et al. (2007)). Die Enzyme der Cytochrom P450 Familie (CYP) sind verantwortlich für den Metabolismus vieler therapeutischer Substanzen (Swaisland et al. (2006)).

Bei den TKIs wird zwischen der ersten Generation mit den Vertretern Gefitinib und Erlotinib und der zweiten Generation mit den Vertretern Afatinib und Dacomitinib unterschieden. Die meisten Patienten, die mit einer Erst- oder Zweitlinientherapie behandelt wurden, entwickelten jedoch eine Resistenz gegenüber den oben aufgeführten Medikamenten (Gelatti et al. (2019)).

Auch hinsichtlich der Wirkungsweise gibt es zwischen den Tyrosinkinaseinhibitoren der unterschiedlichen Generationen Differenzierungen. Während die TKIs der ersten Generation als molekulare Ziele die Deletion in Exon 19 und die L858R-Mutation haben, wird bei Afatinib (TKI der zweiten Generation) auch eine Wirkung gegen seltenere EGFR-Mutationen (Banno et al. (2016), Shen et al. (2017)) sowie gegen HER2 und HER4 (Wu and Shih (2018)) beschrieben. Dem gegenüber steht ein weiterer seit 2018 durch die *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassener Tyrosinkinaseinhibitor (Osimertinib). Er weist zusätzlich eine Wirkung gegen die Resistenzmutation T790M auf (Wu and Shih (2018)).

Die aufgeführte Studienlage zeigt, dass eine Therapie mit TKIs bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC ein positives Verhalten hinsichtlich mehrerer Parameter erzielt. Beispielsweise zeigte Bezzak et al. (2006), dass Patienten ohne den gesicherten Nachweis einer EGFR-Mutation, von einer TKI-Therapie profitieren können. Erlotinib erzielte in dieser Analyse eine Verbesserung der körperlichen Funktionen und hatte eine begünstigende Wirkung auf die Parameter Schmerz, Husten, Dyspnoe und körperliche Ermüdung.

Sowohl in der Reason-Studie (Schütte et al. (2016)) als auch bei Kogure et al. (2013) wurde ein Überlebensvorteil für Nichtraucher und Patienten mit einem Adenokarzinom beschrieben. In der Reason-Studie wurde darüber hinaus ein Überlebensvorteil für Frauen nachgewiesen. Laut Janjigian et al. verschlechterte sich die Überlebensprognose bei Rauchern signifikant bei einer höheren Anzahl an *pack-years*. Nichtraucher hatten ein drei Monate längeres Überleben als Raucher mit ≤ 15 *pack-years* und ein sieben Monate längeres Überleben als Raucher mit > 15 *pack-years* (Janjigian et al. (2009)).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die TKIs entsprechend der Studienlage einen Überlebensvorteil bringen, weniger Nebenwirkungen als eine Chemotherapie aufweisen und auch auf körperliche Einschränkungen wie Dyspnoe, Schmerzen und Husten verbessernd wirken.

1.3.2 Nebenwirkungen

Tyrosinkinaseinhibitoren weisen zwar insgesamt deutlich weniger und geringer ausgeprägte Nebenwirkungen als herkömmliche Chemotherapeutika auf, jedoch stehen diese häufig im Hinblick der Therapiefortführung im Vordergrund.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen der TKI-Therapie sind Hautausschläge und Diarrhoe (Thatcher et al. (2005), Kim et al. (2008), Sequist et al. (2008), Mok et al. (2009), Schütte et al. (2018)). Weiterhin können auch Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit als Nebenwirkungen auftreten (Pérez-Soler et al. (2004), Oizumi et al. (2012), Douillard et al. (2014), Ding et al. (2017)).

Der EGF-Rezeptor wird auch in der Haut und in Haarfollikeln exprimiert, sodass als Hautnebenwirkungen zuerst ein papulopustulöses Exanthem auftreten kann und nach einer mehrmonatigen TKI-Einnahme auch Paronychien oder Xerosis/Sebostase möglich sind. Dabei sind die Nebenwirkungen von der Therapiedauer und dem Gesundheitszustand der Patienten abhängig. Auch der verwendete Tyrosinkinaseinhibitor hat einen Einfluss auf das Nebenwirkungsspektrum (Urata et al. (2016), Ding et al. (2017)). Die klinisch beobachteten Nebenwirkungen sind vermutlich auf die Hemmung des Wildtyp-EGFR, der in den in Haut, Lunge und im Magen-Darm-Trakt vorhandenen Epithelzellen zu finden ist, zurückzuführen (Hirano et al. (2015)).

Durch die Einnahme von Afatinib oder Gefitinib wurden Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) als Nebenwirkungen nachgewiesen. Bei einer Gefitinib-Monotherapie trat in mehreren Studien bei 3,5 % der Fälle eine ILD aufgrund dieser Therapie auf. Die Mortalität dieser Erkrankung lag bei 1,6 %. Risikofaktoren für die Entwicklung einer ILD waren das männliche Geschlecht, eine positive Raucheranamnese und die Koexistenz einer interstitiellen Pneumonie (Ando et al. (2006), Mitsudomi and Yatabe (2007), Satouchi et al. (2007)). Weitere Nebenwirkungen, waren Mukositis, Kopfschmerzen und Hyperbilirubinämie, die jedoch meist nur leichten bis mittelschweren Grades waren. Die angesprochenen Nebenwirkungen hängen vermutlich mit der durch den TKI induzierten EGFR-Inhibition zusammen (Hidalgo et al. (2001)). Auch konnte bei weniger als 1 % der mit Afatinib behandelten Patienten eine zum Teil tödlich verlaufende Leberinsuffizienz nachgewiesen werden (Paz-Ares et al. (2017)). Daher sollte während eine TKI-Therapie die Leberfunktion regelmäßig überwacht werden (Cataldo et al. (2011)).

1.3.3 Vergleich TKI mit Chemotherapie

Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, ist die Nebenwirkungsrate bei Tyrosinkinaseinhibitoren wesentlich geringer als bei Chemotherapeutika.

In vergleichenden Studien zu Tyrosinkinaseinhibitoren und Chemotherapeutika traten Nebenwirkungen in der Chemotherapiegruppe (Platinhaltige Chemotherapeutika und Taxane) wesentlich

häufiger und schwerwiegender als in der Vergleichsgruppe mit einer TKI-Therapie auf. Beispiele waren hierfür Neutropenie, Anämie, Appetitverlust oder sensorische Neuropathie (Mok et al. (2009), Maemondo et al. (2010), Zhou et al. (2011), Rosell et al. (2012)).

Mok et al. (2009), Maemondo et al. (2010) und Oizumi et al. (2012) stellten fest, dass Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation und einer Gefitinib-Therapie eine subjektiv bessere Lebensqualität als Patienten mit einer Carboplatin/Paclitaxel-Chemotherapie aufwiesen. So gaben Patienten unter einer TKI-Therapie häufiger eine Verbesserung der Appetitlosigkeit, der Schmerzen, der Verstopfung und der Kurzatmigkeit an. Weiterhin lag das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten mit einer TKI-Behandlung deutlich höher als bei denen, die eine Chemotherapie erhielten. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei Sequist et al. (2013) und in der LUX-Lung-6-Studie (Wu et al. (2014)) für Afatinib gezeigt werden. Wu et al. beschrieben auch, dass die *Objective Response Rate* (ORR) unter einer TKI-Therapie (Afatinib) im Median besser als unter einer Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin ist. Auch einige lungenkrebspezifische Symptome wie Luftnot, Husten, allgemeines Schwächegefühl und Schmerzen konnten unter der TKI-Therapie verbessert werden (Wu et al. (2014)).

Ein ähnliches Ergebnis erzielte auch die WJTOG3405-Studie, in welcher beschrieben wird, dass Patienten mit einer positiven EGFR-Mutation (Exon-19-Deletions- oder L858R-Punktmutation) und einer Gefitinib-Therapie ein deutlich besseres PFS als Patienten mit einer Cisplatin/Docetaxel-Therapie aufwiesen (Mitsudomi et al. (2010)). Auch Rosell et al (2012) konnten für das PFS einen Vorteil für die TKI- gegenüber der Chemotherapie zeigen. In der INTEREST-Studie wurden jedoch keine Vorteile für das OS und PFS nach einer Gefitinib-Einnahme gegenüber einer Docetaxel-Therapie festgestellt (Kim et al. (2008)). Auch bei Oizumi et al. (2012), in der EURTAC-Studie (Rosell et al. (2012)) und in der ENSURE-Studie (Wu et al. (2015)) konnte für das Gesamtüberleben (OS) kein Vorteil einer Therapieform gegenüber der anderen nachgewiesen werden.

Ein eindeutiges Ergebnis konnte in der OPTIMAL-Studie mit asiatischen Patienten gezeigt werden. Eine Erstlinientherapie mit Erlotinib war mit einem signifikant längeren PFS als mit einer Chemotherapie (Gemcitabin und Carboplatin) assoziiert. Dies betraf nahezu alle Subgruppen sortiert nach Alter, Geschlecht, Performance-Status, Krankheitsstadium, Tumorhistologie oder Raucherstatus. Daraus kann geschlossen werden, dass eine aktivierende EGFR-Mutation der wichtigste Faktor bezüglich des PFS-Vorteils darstellt (Zhou et al. (2011)). Diese Ergebnisse konnten auch in einer Metaanalyse von Lee et al. nachgewiesen werden (Lee et al. (2015)).

In der First-SIGNAL-Studie wurden Patienten mit einem positiven und negativen EGFR-Status miteinander verglichen. Patienten mit einem positiven EGFR-Status haben unter einer Gefitinib-Therapie ein besseres ORR und ein verlängertes PFS im Vergleich zu der Gruppe von Patienten

mit einer Gemcitabin/Cisplatin-Chemotherapie. Bei dem Vergleich zwischen Patienten mit einem negativen EGFR-Status ergibt sich in der Chemotherapiegruppe ein höheres ORR und ein längeres PFS als bei der TKI-Therapiegruppe. Für das mediane OS konnte hierbei jedoch für keine Gruppe ein signifikanter Vorteil dargestellt werden (Han et al. (2012)).

In der IMPRESS-Studie wurde das *Outcome* von einer Gefitinib- plus Chemotherapie mit dem *Outcome* einer Placebo- plus Chemotherapie bei Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC, einer Erstlinien-TKI-Therapie und einem darunter entwickelten Progress verglichen. Eine lebenszeitverkürzende Wirkung wurde bei T790M-mutierten NSCLC und einer TKI-Therapie beobachtet. Lag jedoch keine T790M-Mutation vor, konnte ein solcher Effekt nicht beobachtet werden. Der TKI hatte in diesem Fall allerdings keinen Einfluss auf das PFS (Mok et al. (2017)).

Schütte et al. beschrieben in einer Subgruppenanalyse der REASON-Studie, dass Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation und einem NSCLC stärker von einer TKI-Therapie als von einer Chemotherapie profitieren können. Hier wurden Patienten, welche eine TKI-Erstlinientherapie und Patienten, welche eine Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung erhielten, miteinander verglichen. Das PFS war bei allen Patienten mit einer TKI-Therapie in der Erstlinie länger als bei denen, die eine Chemotherapie als Erstlinienbehandlung erhielten. Besonders profitierten jedoch Frauen, Nichtraucher und Patienten mit einem Adenokarzinom. Weiterhin fiel auf, dass Frauen unabhängig von der Erstlinientherapie länger als Männer lebten. Auch auf das OS wirkte sich eine TKI-Therapie prognoseverbessernd aus. Besonders profitierten hier wieder Frauen, Patienten mit einem Adenokarzinom und ältere Patienten. Sowohl (Ex-)Raucher als auch Nichtraucher zogen einen Nutzen aus einer TKI-Therapie, jedoch lebten Nichtraucher tendenziell länger als (Ex-)Raucher (Schütte et al. (2016)).

In einer exonabhängigen Subgruppenanalyse konnte für Patienten mit einer Exon-18-, -19- und -20-Mutation ein Vorteil bezüglich des PFS bei einer Erstlinien-TKI-Therapie gegenüber einer Erstlinien-Chemotherapie dargestellt werden (6,8 vs. 4,8 Monate; 11,3 vs. 6,5 Monate; 4,4 vs. 4,1 Monate). Dies galt aber nicht für Patienten mit einer Exon-21-Mutation (9,1 vs. 9,3 Monate) (Schütte et al. (2016)).

1.4 Einflussgrößen auf den Therapieerfolg

Auch wenn im vorherigen Kapitel der Vorteil einer TKI-Therapie gegenüber einer Chemotherapie bei Patienten mit einer EGFR-mutierten NSCLC dargelegt wurde, gibt es Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolgs zwischen einzelnen Patientengruppen. Besonders das weibliche Geschlecht, eine negative Raucheranamnese sowie das Vorliegen eines Adenokarzinoms gelten als Vorteile für das Ansprechen eines Tyrosinkinaseinhibitors. Weiterhin profitieren vorrangig asiatische Patienten von dieser Therapie (Sequist et al. (2013)). In der LUX-Lung-3-Studie und der

EURTAC-Studie wurde jedoch gezeigt, dass auch nicht-asiatische Patienten von einer TKI-Therapie profitieren können (Rosell et al. (2012), Sequist et al. (2013)).

Rosell et al. beschrieben, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer positiven EGFR-Mutation für einige Patientengruppen höher sei. Frauen, Nichtraucher und Patienten mit einem Adenokarzinom hätten demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen positiven EGFR-Status als Männer, Raucher oder Patienten mit anderen Tumorentitäten (Rosell et al. (2009)). EGFR-Mutationen wären darüber hinaus in gut- bis mäßig-differenzierten Adenokarzinomen häufiger als in schlecht-differenzierten Karzinomen vertreten (Kosaka et al. (2004)). Hinsichtlich des Raucherstatus wurde herausgefunden, dass eine höhere Rauchexposition mit einem niedrigeren Auftreten von EGFR-Mutationen einhergehe (Kosaka et al. (2004), Marchetti et al. (2005), Pham et al. (2006); Jorge, S. E. D. C. et al. (2014)). Insgesamt sind 40–60 % der EGFR-Mutationen bei Nichtrauchern vorhanden, wohingegen nur zwischen 10–20 % bei Rauchern vorkommen (Zhang et al. (2015)).

Auch die Wirkung des Tyrosinkinaseinhibitors wird durch eine Rauchexposition verändert. Zigarettenrauch induziert die Aktivierung von CYP1A1 (Slattery et al. (2004)), sodass unter anderem dadurch die Metabolisierung von EGFR-TKI negativ beeinflusst wird (Cortot and Jänne (2014)). Außerdem werden durch den Zigarettenrauch nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren stärker exprimiert, was wiederum auch zu einer höheren TKI-Resistenz führt (Togashi et al. (2015)).

Unter dem Einfluss von Tyrosinkinaseinhibitoren erfolgt eine Inhibierung der Aktivierung/Phosphorylierung von EGFR. Sobald eine Zigarettenrauchexposition vorliegt, entwickelt sich eine Resistenz des EGF-Rezeptors (unabhängig davon, ob dieser mutiert ist) gegenüber der TKIs, sodass nun eine Phosphorylierung stattfindet. Lungenkrebspatienten, die während der TKI-Therapie rauchen, entwickeln daher schnell Resistenzen und das Fortschreiten der Krankheit wird beschleunigt. Patienten mit einem TKI-Ansprechen entwickeln eine TKI-Resistenz, wenn sie während der Therapie zu rauchen anfangen. Raucher hingegen, die eine EGFR-Mutation mit einer TKI-Sensitivität haben, reagieren laut Studienlage nicht oder nur schlecht auf die Therapie (Filosto et al. (2012), Filosto et al. (2013)).

Fukuoka et al. gehen in einer Analyse von 2003 darauf ein, dass japanische Patienten ein höheres Relatives Risiko (RR) für einen Effekt einer TKI-Therapie haben als nicht-japanische Patienten. Hierfür konnte jedoch keine Ursache gefunden werden. In dieser Analyse wurden auch unterschiedliche Dosierungen untersucht, es konnten allerdings keine Unterschiede für das PFS oder OS zwischen einer 250 mg/d- und einer 500 mg/d-Gefitinib-Therapie nachgewiesen werden. Es lässt sich damit aus dieser Studie ableiten, dass eine Dosisreduktion nicht mit einem verringerten Überleben, aber mit weniger Nebenwirkungen einhergeht (Fukuoka et al. (2003)).

Abgesehen von den oben genannten Einflussgrößen auf den Therapieerfolg ist auch der Metastasierungsstatus ein entscheidender Prädiktor für das *Outcome*. Ungefähr 25 % der Patienten mit einem diagnostizierten EGFR-mutierten Lungenkarzinom haben bei der Diagnosestellung bereits Hirnmetastasen (Rangachari et al. (2015)). Da Hirnmetastasen schlecht auf eine Chemotherapie ansprechen, kann auch hier eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren erwogen werden. Verschiedene Studien (Cappuzzo et al. (2003), Ceresoli et al. (2004), Porta et al. (2011), Weber et al. (2011), Park et al. (2012)) zeigten, dass Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC und Hirnmetastasen hinsichtlich einer Erlotinib- oder Gefitinib-Therapie profitieren können. Bei Namba et al. konnte bei 60 % der Patienten mit Hirnmetastasen eine Effektivität der Therapie nachgewiesen werden. Außerdem konnte eine Besserung der neurologischen Symptome unter der Gefitinib-Therapie bei 63 % der Patienten erzielt werden (Namba et al. (2004)). Dies galt auch für Patienten mit ossären Metastasen (Sugiura et al. (2008)). Ke et al. nahmen jedoch an, dass Afatinib ein besseres Ansprechen auf eine ZNS-Beteiligung als Erst-Generations-TKIs hat (Ke and Wu (2016)). Tamiya et al. unterstützen diese These, da sie Afatinib im Liquor nachweisen konnten. Weiterhin konnten sie eine Wirksamkeit von Afatinib gegen eine leptomeningeale Karzinomatose bei Patienten mit einem NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation zeigen (Tamiya et al. (2017)).

1.5 T790M-Mutation

Wenn bei einem positiven EGFR-Status eine TKI-Therapie nicht anspricht, sollte eine Testung auf das Vorhandensein einer T790M-Mutation durchgeführt werden. Zwischen 50 % und 60 % der Patienten mit einer erworbenen Resistenz gegen EGFR-TKI (Erlotinib, Gefitinib und Afatinib) entwickeln eine T790M-Mutation (Kuiper et al. (2014), Wu et al. (2016)). Diese Mutation verändert nachweislich die Medikamentenbindung und die enzymatische Aktivität des mutierten EGF-Rezeptors (Mulloy et al. (2007)). Die T790M-Mutation führt zu einer Konformationsänderung in der ATP-Bindungstasche, sodass die Erst- und Zweit-Generations-TKI aus der Bindungstasche verdrängt werden und die Bindung von ATP nicht mehr inhibieren können. Die Affinität für ATP wird damit erhöht. Irreversible TKIs können durch kovalente Bindungen diese Verdrängung verhindern, sodass T790M gegenüber diesen Inhibitoren empfindlich bleibt (Yun et al. (2008), Akula et al. (2018)). Die T790M resultiert dabei aus der Substitution der Base Threonin zu Methionin an der Aminosäure 790 des Exon 20. Durch dadurch entstehende sterische Hindernisse wird die Bindungsaktivität der TKI der ersten und zweiten Generation an den EGFR minimiert (Gelatti et al. (2019)). Osimertinib, ein Präparat der dritten Generation indes, welches sowohl am EGFR, als auch an der häufigsten EGFR-Mutation T790M wirkt, zeigt eine deutlich verbesserte Effizienz gegenüber Gefitinib und Erlotinib (Gelatti et al. (2019)). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine T790M-Mutation häufiger mit einer Exon-19-Deletion als mit anderen

EGFR-Mutationen einhergeht (Matsuo et al. (2016), Nosaki et al. (2016), Ke et al. (2017), Huang et al. (2018)). Allerdings sind auch andere TKI-Resistenzmechanismen bekannt, wie beispielsweise eine HER2-Amplifikation oder eine SCLC- Transformation. Die am häufigsten auftretende Mutation ist jedoch die T790M-Mutation (Wu and Shih (2018)). Patienten mit einer T790M-Mutation als Resistenz zeigten ein besseres Überleben als Patienten, bei denen der Resistenzmechanismus auf einer MET-Amplifikation, einer histologischen Transformation oder einer KRAS-Mutation lag (Ke et al. (2017)).

2. Zielstellung

In der Analyse wird verglichen, ob Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und einer gesicherten EGFR-Mutation eher von einer Tyrosinkinaseinhibitortherapie als Erstlinien-Behandlung oder als Zweitlinien-Behandlung profitieren. Dabei wird geschaut bei welchen Patienten die bessere Versorgung durch den Tyrosinkinaseinhibitoren erreicht wurde sowie eine Erhöhung des Gesamtüberlebens möglich war. Außerdem werden verschiedene weitere Parameter betrachtet und dahingehend verglichen, welche von ihnen prognostisch günstig auf das *Outcome* des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wirkten.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Bei dieser Analyse handelt es sich um eine explorative retrospektive monozentrische Kohortenstudie von im Lungenkrebszentrum Martha-Maria Halle-Dörlau mitbehandelten Patienten.

3.1.1 Patientenselektion

Das Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau stellte alle Daten der Patienten mit einer stattgefundenen Tyrosinkinaseinhibitortherapie im Zeitraum von 2010 bis 2015 zur Verfügung. Die Patienten erhielten entweder eine Therapie mit Erlotinib, Gefitinib und/oder Afatinib. Die Diagnose-sicherung eines NSCLC fand entweder im Krankenhaus Martha-Maria oder in einer dem Krankenhaus zuweisenden Klinik statt. Die Einstellung auf den TKI erfolgte im MVZ Halle-Dörlau unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schütte.

3.1.2 Patientenaufteilung

Die Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC, bei denen molekularpathologisch außerdem auch eine gesicherte EGFR-Mutation vorlag, wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe erhielt, wie oben beschrieben, die TKI-Therapie als Erstlinien-Behandlung, die andere erhielt zuvor mindestens eine andere systemische Therapieform. Patienten mit einer vor der systemischen Therapie stattgefundenen Tumorresektion wurden in die Patientengruppe eingeordnet, welche ihrer ersten systemischen Therapie entsprach.

Von den 213 Patienten, die eine TKI-Therapie erhielten, erfüllten nur 36 die Einschlusskriterien dieser Analyse (siehe Abschnitt 3.3). Von diesen 36 Patienten erhielten 20 Patienten einen TKI als Erstlinientherapie, während 16 Patienten zuvor eine Chemotherapie erhielten. Es handelte sich dabei um eine Gelegenheitsstichprobe.

Insgesamt gab es zum Zensuszeitpunkt drei Patienten, die mit Sicherheit noch lebten. Diese Patienten galten dabei als zensiert, da bei ihnen bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht das Ereignis des Todes eingetreten ist. Eine Zensierung trat weiterhin bei zwei Patienten auf, da bei diesen kein weiterer Therapieverlauf verfolgt werden konnte. Insgesamt galten somit fünf Patienten als zensiert.

3.1.3 Vorbehandlung der Patienten

Insbesondere jüngere Patienten und Patienten mit einem hohen Performance-Status erhielten vor der Therapie mit den Tyrosinkinaseinhibitoren eine Therapie mit unterschiedlichen Chemotherapeutika. Besonders häufig wurde dabei eine platinhaltige Chemotherapie (Carboplatin oder

Cisplatin) verwendet. Als Kombination zur Chemotherapie kamen zusätzlich Pemetrexed und Bevacizumab zum Einsatz.

3.2 Behandlungsplan

Die Patienten erhielten anhand ihres Karnofsky-Indexes und des TNM-Status eine zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung dem entsprechenden Forschungsstand adäquate Therapie. Diese setzte sich bei einem hohen Karnofsky-Index und operablen Tumor aus einer Operation und einer anschließenden medikamentösen Therapie zusammen. Bei einem schlechten Allgemeinzustand oder Inoperabilität des Tumors wurde direkt eine medikamentöse Therapie eingeleitet.

Die Patienten erhielten bei der Erstlinienanwendung des Tyrosinkinaseinhibitors einen der Wirkstoffe Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib bis zum Fortschreiten der Krankheit, dem Tod oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. Bei Progress oder Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen wurde das Therapiekonzept im Ermessen des behandelnden Arztes angepasst. Erhielten die Patienten den Tyrosinkinaseinhibitor erst in der Zweitlinie, so fanden zuvor eine oder mehrere unterschiedliche Chemotherapien Anwendung, bis das Fortschreiten der Erkrankung oder schwerwiegende Toxizitäten dokumentiert wurden.

3.3 Einschlusskriterien

Kriterien für die Aufnahme der Patienten in diese Analyse waren:

1. Vorhandensein eines gesicherten fortgeschrittenen NSCLC ab dem UICC-Stadium IIIB bei Beginn der TKI-Therapie
2. Gesicherte EGFR-Mutation
3. Ein Primärtumor, bei dem eine Wirkung der Tyrosinkinaseinhibitorthherapie laut aktueller Studienlage möglich ist
4. Mindestens eine Behandlung im MVZ Martha-Maria Halle-Dörlau

3.4 Studienendpunkte

Als primärer Studienendpunkt wurde das *Outcome* in Bezug auf die Erst- und Zweitlinien-Behandlung gewählt. Als sekundäre Endpunkte gelten die Überlebenszeit, das Auftreten von Nebenwirkungen, das Ansprechen der Therapieform sowie das progressionsfreie Überleben.

Das PFS bezeichnet in dieser Analyse die Zeit zwischen dem Beginn der TKI-Therapie und dem Zeitpunkt der ersten beobachteten Krankheitsprogression.

In dieser Betrachtung werden zwei unterschiedliche OS-Intervalle untersucht. Zum einen wird die Zeit ab dem Beginn der ersten Therapie bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Zensuszeitpunktes betrachtet, zum anderen wird die Zeit ab der Erstdiagnose bis zum Eintritt des Todes oder dem Zensuszeitpunkt als OS ab Erstdiagnose definiert.

3.5 Beobachtungsdauer

Die Analyse umfasst Patienten aus den Jahren 2010–2015. Es wurden zusätzlich Patienten in die Analyse einbezogen, die eine TKI-Therapie bereits vor 2010 erhielten und mindestens bis zu diesem Jahr weiter therapiert wurden. Zensuszeitpunkt ist der 30.01.2020.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurde versucht, die Patienten bei allen betrachteten Variablen zur statistischen Betrachtung in maximal drei Gruppen aufzuteilen. So war es beispielsweise nicht sinnvoll, die unterschiedlichen UICC- oder TNM-Status genau zu differenzieren.

3.6 Variablen

Die folgenden Variablen wurden betrachtet:

Unabhängige Variablen

- Alter
- Geschlecht
- Raucherstatus
- Karnofsky-Index
- Metastasierungsstatus
- Mutation des Exons
- Pathologie
- Erstlinien- oder Zweitlinientherapie ab Erstdiagnose
- Medikament
- T790M

Abhängige Variablen

- Gesamtüberleben (in Monaten), progressionsfreies Überleben (in Monaten)
- Nebenwirkungen
- Dosisreduktion

3.7 Datenerhebung

Einige Patienten erhielten unterschiedliche Tyrosinkinaseinhibitoren, beispielsweise, wenn bei dem ersten TKI Nebenwirkungen auftraten oder die Therapie anfangs nicht den gewünschten Erfolg zeigte. In diesen Fällen erfolgte die Zuordnung zu der jeweiligen Medikamentengruppe aufgrund der Einnahmedauer des jeweiligen Medikamentes. Der Patient wurde dann der Medikamentengruppe zugeordnet, deren Medikament er die längste Zeit einnahm.

Dabei wurde die Überlebenszeit und das progressionsfreie Überleben einzelner ausgewählter Subgruppen miteinander verglichen. Dazu wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

3.7.1 Dokumentation

Die Datenerhebung erfolgte durch das MVZ Martha-Maria Halle-Dölau. Die dort angestellten Ärzte nahmen die Dokumentation in den Programmen *Q-med* und *Orbis* vor. Durch diese Programme konnten dann aufgrund der oben genannten Einschlusskriterien die Patienten mit einem gesicherten NSCLC und einer EGFR-Mutation ausgewählt werden.

3.7.2 EGFR-Mutationsanalyse

Die EGFR-Mutationsanalyse erfolgte in sechs verschiedenen pathologischen Instituten: Pathologisches Institut der Universität Leipzig, Pathologisches Institut der Universitätsklinik Halle (Saale) und des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau, Pathologisches Institut der Universität Heidelberg, Institut für Pathologie des Städtischen Klinikums Dessau und Institut für Pathologie der Universitätsklinik Magdeburg.

Zur Analyse der EGFR-Mutation erfolgte eine Nukleinsäureamplifikation der für die Exone 18–21 des EGFR-Gens kodierenden Genabschnitte. Dies geschah mittels einer Polymerasekettenreaktion (PCR) unter Verwendung spezifischer Sonden mit anschließender Sequenzanalyse nach Sanger. Die Sensitivität dieser Methode lag bei ca. 20 % mutierter DNA.

3.7.3 Diagnostik

Die initiale Diagnostik sowie das Zwischenstaging erfolgte in den zuweisenden Krankenhäusern und von den zuweisenden niedergelassenen Ärzten. Die Dokumentation der Nebenwirkungen und des Therapieverlaufs wurde durch das MVZ Martha-Maria Halle-Dörlau vorgenommen. Eine Dosisadjustierung erfolgte aufgrund des Eintretens von Nebenwirkungen oder des Patientenwillens im MVZ.

3.8 Statistische Verfahren

Analyseverfahren

Für die deskriptive Statistik wurde das 95 %-Konfidenzintervall gewählt. Außerdem fand ein multivariates Analyseverfahren Anwendung, um alle möglichen Einflussfaktoren auf das *Outcome* im Zusammenhang zu untersuchen.

Median

In der gesamten Analyse wird der Median und nicht der Mittelwert als Lagemaß verwendet. Dies ist insbesondere darin begründet, dass überwiegend ordinal skalierte Daten vorliegen. Auch bei den metrisch skalierten Daten wird auf den Median zurückgegriffen, da dieser den Vorteil mit sich bringt, dass er robuster gegenüber Ausreißern ist. Solche Ausreißer führen oftmals dazu, dass Mittelwert und Median stark voneinander abweichen. Je geringer die Anzahl der Untersuchungsergebnisse ist, desto höher ist der Einfluss eines Ausreißers auf den Mittelwert (Weiß (2019), S. 43).

Kaplan-Meier-Kurve

Um das Leben einer Kohorte bis zum Ende zu beschreiben, muss diese so lange betrachtet werden, bis auch der letzte Patient verstorben ist (Weiß (2019), S. 262). Da dies aufgrund der langen Zeitspanne jedoch zeitlich nicht möglich war und auch einige Patienten nach dem Erst- und Zweitkontakt im MVZ Martha-Maria Halle-Dörlau in ihrer Heimat weiterbehandelt wurden, mussten einige Patienten zensiert werden.

Eine Zensierung trat auch dann auf, wenn ein Patient in dem Beobachtungszeitraum aus verschiedenen Gründen nicht weiter eingeschlossen werden konnte, wie beispielsweise bei einem Arztwechsel oder einer mangelnden *Compliance*. Dies wird als "*lost-to-follow-up*" bezeichnet. Verstarb der Patient durch einen nicht-tumorbedingten Tod, so war auch hier eine Zensierung dieses Patienten nötig (Ziegler et al. (2007)).

t-Test

Für die Variablen Karnofsky-Index und Alter soll verglichen werden, ob große Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen (Patienten mit einer TKI-Erstlinientherapie vs. Patienten mit einer TKI-Zweitlinientherapie) vorliegen. Dies könnte die Interpretation der Ergebnisse stark beeinflussen. Da für die Anwendung des t-Tests einige Voraussetzungen erfüllt werden müssen, kann dieser nicht bedingungslos angewendet werden. Voraussetzungen für dessen Anwendung sind beispielsweise ein ausreichend großer Beobachtungsumfang von mindestens zehn Patienten pro Subgruppe sowie das Vorliegen einer Normalverteilung (Weiß (2019), S. 146).

Vor der Anwendung des t-Tests für die Parameter Alter und Karnofsky-Index wird zur Prüfung der Varianzgleichheit der Levene-Test und für die Prüfung der Normalverteilung der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet.

Standardfehler

Weiterhin sollte die Standardabweichung betrachtet werden. Je kleiner der Standardfehler ist, desto vertrauenswürdiger und valider sind die Ergebnisse. Die Stichprobengüte wird also durch eine große Standardabweichung nachteilig beeinflusst (Rowe (2012), S. 42 ff.).

Logrank-Test

Durch den Logrank-Test ist es möglich, einen Vergleich zwischen zwei unterschiedlichen und unverbundenen Probandengruppen hinsichtlich ihrer Überlebenszeit anzustellen (Bland and Altman (2004)). Der Test wird zu Vergleich zweier Kaplan-Meier-Kurven herangezogen um einen Unterschied hinsichtlich des OS oder PFS darzustellen.

Hazard-Ratio

Das multivariable Cox-Modell wird eingesetzt, „wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll.“ (Ziegler et al. (2004)) Mit der *Hazard-Ratio* (HR) wird die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit bezeichnet, dass „eine Person innerhalb eines [...] Zeitintervalls das Zielereignis (z.B. Tod) erfährt [...]“ (Ziegler et al. (2004)).

In einer multivariablen Analyse wird der Einfluss unterschiedlicher Parameter auf die HR betrachtet. Als Faktoren in der multivariaten Analyse wurde der Zustand der TKI-Erstlinientherapie, das Medikament, die Pathologie, der Metastasierungsstatus, die Exonmutation, der Raucherstatus, das Geschlecht, der Karnofsky-Index (in Zehnerschritten angegeben) und das Alter betrachtet.

Fisher-Exact-Test

Der Fisher-Exact-Test wird üblicherweise zum Testen der Unabhängigkeit unter Verwendung von 2×2 (oder $k \times 1$)-Kontingenztabellen für kleine Stichproben durchgeführt (Lee et al. (2018)). In dieser Analyse soll damit festgestellt werden, ob die Therapieentscheidung von Faktoren wie dem Geschlecht, dem Raucherstatus, der Mutationslokalisierung oder anderen Variablen abhängig war.

Mann-Whitney-U-Test

Konnte mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests keine Normalverteilung nachgewiesen werden und liegt eine große Schiefe sowie Kurtosis vor, so wird der Mann-Whitney-U-Test angewendet, welcher sich gut für kleine Gruppengrößen eignet. Der Mann-Whitney-U-Test ist eine Alternative zum t-Test für zwei unabhängige Stichproben. Im Unterschied zum t-Test, welcher die Mittelwerte vergleicht, werden beim Mann-Whitney-U-Test zwei Mediane verglichen (Weiß (2019), S. 149 f.). Für den Mann-Whitney-U-Test lässt sich darüber hinaus auch die Effektstärke nach Cohen berechnen. Cohen legte der Effektstärke folgende Definition zugrunde: „Ein kleiner Zusammenhang besteht bei $r=0,1$, ein mittlerer Zusammenhang besteht bei $r=0,3$ und ein starker Zusammenhang bei $r=0,5$ “ (Cohen (1988), S.79 ff.).

Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test vergleicht mehr als zwei unabhängige Stichproben bezüglich einer Zielgröße miteinander. Es wird die Auswirkung eines Faktors auf eine Variable überprüft. Der Kruskal-Wallis-Test zählt dabei als eine Erweiterung des Mann-Whitney-U-Tests und ist eine parameterfreie Alternative zur einfaktoriellen Varianzanalyse (Weiß (2019), S. 182).

Falls ein geringer p-Wert vorliegt, so wurde im Anschluss an den Kruskal-Wallis-Test ein paarweiser Vergleich der Subgruppen durchgeführt.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden jeweils die beiden zu betrachtenden Subgruppen hinsichtlich des medianen PFS, des medianen OS ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und des medianen OS ab dem Beginn der TKI-Therapie miteinander verglichen. Im Anschluss findet eine weitere Aufteilung der Patientensubgruppen in die Gruppen einer TKI-Erstlinien- und einer TKI-Zweitlinienbehandlung statt.

Tabelle 1: Patientenverteilung auf verschiedene Subgruppen

Parameter		Gesamtanzahl	Erstlinientherapie mit TKI	Erstlinientherapie mit Chemo	p-Wert
Gesamt		36	20 (55,56 %)	16 (44,44 %)	
Geschlecht	Frauen	25 (69,44 %)	16 (64,00 %)	9 (36,00 %)	0,16
	Männer	11 (30,56 %)	4 (36,36 %)	7 (63,64 %)	
Exonmutation	Exon-19	14 (38,89 %)	8 (57,14 %)	6 (42,86 %)	0,84
	Exon-20	2 (5,56 %)	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)	
	Exon-21	9 (25,00 %)	6 (66,67 %)	3 (33,33 %)	
	Nicht getestet	11 (30,56 %)	5 (45,45 %)	6 (54,55 %)	
Histologie	Adenokarzinom	33 (91,67 %)	17 (51,52 %)	16 (48,48 %)	0,24
	Andere Histologie	3 (8,33 %)	3 (100 %)	0	
Vorliegen von Fernmetastasen	nein	10 (27,78 %)	3 (30,00 %)	7 (70,00 %)	0,29
	ja	26 (72,22 %)	17 (65,38 %)	9 (34,62 %)	
Medikation	Erlotinib	23 (63,89 %)	10 (43,48 %)	13 (56,52 %)	0,05
	Gefitinib	8 (22,22 %)	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)	
	Afatinib	5 (13,89 %)	5 (100 %)	0	
Raucher	Ja	10 (27,78 %)	4 (40,00 %)	6 (60,00 %)	0,29
	Nein	26 (72,22 %)	16 (61,54 %)	10 (38,46 %)	
Nebenwirkungen	Ja	27 (75,00 %)	15 (55,56 %)	12 (44,44 %)	1,00
	Nein	9 (25,00 %)	5 (55,56 %)	4 (44,44 %)	
Dosisadjustierung	Ja	26 (72,22 %)	14 (53,85 %)	12 (46,15 %)	1,00
	Nein	10 (27,78 %)	6 (60,00 %)	4 (40,00 %)	
Metastasen	Ja	26 (72,22 %)	17 (65,38 %)	9 (34,61 %)	0,29
	Nein	10 (27,78 %)	3 (30,00 %)	7 (70,00 %)	
Karnofsky-Index	60 %	2 (5,56 %)	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)	0,08
	70 %	4 (11,11 %)	3 (75,00 %)	1 (25,00 %)	
	80 %	5 (13,89 %)	0	5 (100,00 %)	
	90 %	8 (22,22 %)	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	
	100 %	17 (47,22 %)	4 (23,53 %)	13 (76,47 %)	
T790M	Positiv	2 (5,56 %)	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)	0,86
	Negativ	11 (30,56 %)	6 (54,55 %)	5 (45,45 %)	

Tabelle 1 zeigt die Aufteilung der Patienten in die Erstlinientherapie mit einem TKI oder einer Chemotherapie. Nach der Durchführung des Exakten Tests nach Fisher konnte davon ausgegangen werden, dass das Geschlecht, die Histologie, das Vorhandensein von Fernmetastasen, der Raucherstatus, die Entwicklung von Nebenwirkungen, die Dosisadjustierung, der Metastasierungsstatus, der Karnofsky-Index und das Vorkommen einer T790M-Mutation unabhängig von der Entscheidung für oder gegen eine TKI-Therapie waren.

4.1 Vergleich Erstlinien- mit Zweitlinienbehandlung mit einem TKI

Tabelle 2 zeigt das mediane Überleben der Patienten unter einer TKI-Erstlinien- bzw. einer TKI-Zweitlinientherapie an.

Tabelle 2: Vergleich der Ereigniszeiten von Patienten mit Erst- und Zweitlinientherapie

TKI	Erstlinientherapie			Zweitlinientherapie			Logrank-Test p-Wert
Anzahl	20			16			
	Median	95 %-Konfidenzintervall		Median	95 %-Konfidenzintervall		
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze	
OS ab Erstdiagnose	31,17	10,87	51,46	37,43	30,83	44,04	0,586
OS ab TKI-Therapie	30,03	8,02	52,05	25,03	11,12	38,95	0,424
PFS	10,20	9,03	11,37	9,27	7,58	10,96	0,488

Bezüglich des medianen OS ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose konnte ein leichter Überlebensvorteil der Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie beobachtet werden. Bei Betrachtungen des OS ab dem Beginn der TKI-Therapie profitierten jedoch Patienten mit einer TKI-Erstlinientherapie mehr. Hierbei ergab sich bei der Patientengruppe mit der Chemotherapie in der Erstlinie eine mediane Überlebenszeit von $25,0 \pm 7,1$ Monaten ($KI_{95\%}(11,12;38,95)$). Bei der Gruppe mit der TKI-Therapie in der Erstlinie lag das mediane Überleben bei $30,0 \pm 11,2$ Monaten ($KI_{95\%}(8,0;52,1)$).

Dies ist auch anhand der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 1) erkennbar.

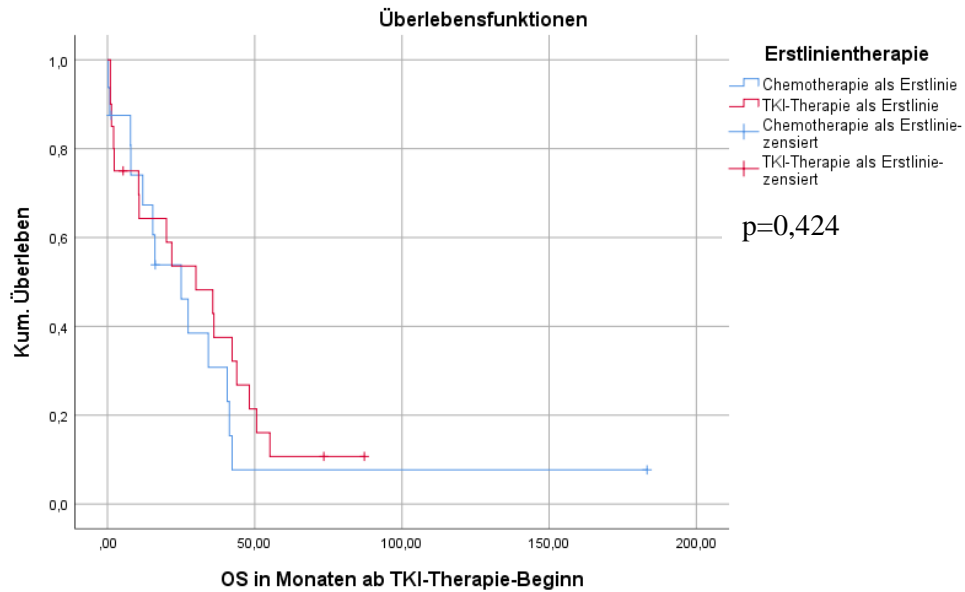


Abbildung 1: Überleben nach Therapieschema

Auch für das PFS wird deutlich, dass Patienten mit einer TKI-Erstlinientherapie länger ohne einen Progress überlebten. Anhand des Mann-Whitney-U-Tests war erkennbar, dass es keine eindeutigen Unterschiede für das PFS und OS für die Patienten mit einer TKI-Erstlinientherapie und einer TKI-Zweitlinientherapie gab. Auch war die Effektstärke mit Werten unter 0,5 gering.

4.2 Geschlecht

Insgesamt wiesen elf Männer mit einem fortgeschrittenen NSCLC eine EGFR-Mutation auf. Dem gegenüber konnte bei 25 Frauen mit einem fortgeschrittenen NSCLC eine EGFR-Mutation nachgewiesen werden. Tabelle 3 stellt eine große Differenz zwischen Männern und Frauen für die mediane Überlebenszeit ab dem Beginn der TKI-Therapie dar.

Frauen lebten tendenziell länger als Männer. Während die mediane Überlebenszeit von Frauen $27,4 \pm 9,3$ Monate ($KI_{95\%}(9,1;45,6)$) betrug, lag die der Männer bei $15,4 \pm 12,2$ Monaten ($KI_{95\%}(0,0;39,3)$). In Abbildung 2 wird die Kaplan-Meier-Kurve für das mediane OS ab Beginn der TKI-Therapie dargestellt. Hieran kann eine leichte Tendenz für ein höheres OS bei Frauen beobachtet werden.

Tabelle 3: Abhängigkeit der Ereigniszeiten vom Geschlecht

Geschlecht	männlich				weiblich				Logrank-Test p-Wert
Anzahl	11				25				
			95 %-Konfidenzintervall				95 %-Konfidenzintervall		
	Median	Standardabweichung	Untere Grenze	Obere Grenze	Median	Standardabweichung	Untere Grenze	Obere Grenze	
Medianes OS ab Erst-diagnose	31,17	11,63	8,37	53,97	37,43	2,97	31,62	43,25	0,992
Medianes OS ab TKI-Therapie	15,40	12,17	0,00	39,25	27,37	9,30	9,14	45,60	0,381
Medianes PFS	8,90	4,42	0,23	17,57	10,33	2,38	5,66	15,00	0,361

Das mediane PFS von Frauen war mehr als einen Monat länger als das der Männer.

Sowohl die Standardabweichung als auch das 95 %-Konfidenzintervall waren jedoch in allen Gruppen sehr hoch und bei einer Patientenzahl von sieben nur eingeschränkt beurteilbar.

Anhand des Mann-Whitney-U-Tests mit den hohen p-Werte und der niedrigen Effektstärken ($r_{PFS}=0,12$; $r_{OS \text{ ab TKI-Beginn}}=0,08$) konnten keine Unterschiede für das OS und PFS zwischen Männern und Frauen sicher nachgewiesen werden.

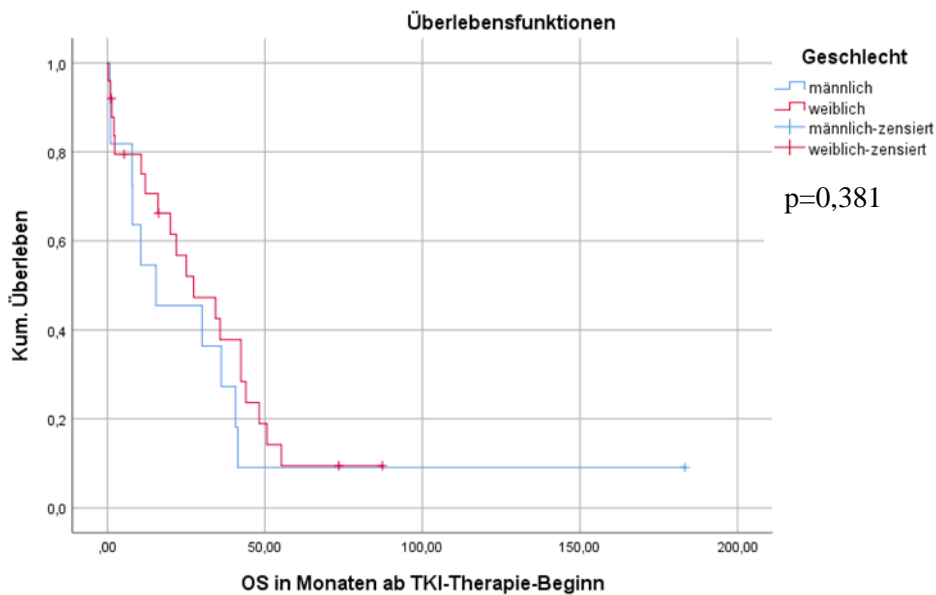


Abbildung 2: Überleben nach Geschlecht

4.3 Alter

Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose lag bei 69,56 Jahren.

Mithilfe des t-Tests konnte festgestellt werden, dass es Unterschiede hinsichtlich des Alters in den Gruppen der Erst- und Zweitlinien-TKI-Therapie gab. Der Mittelwert des Alters in der Zweitlinien-TKI-Therapie-Gruppe betrug $65,7 \pm 11,7$ Jahre, während er in der Erstlinien-TKI-Therapie-Gruppe bei $72,7 \pm 10,5$ Jahre lag. Auch nach der Durchführung des Mann-Whitney-U-Test wurde ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (TKI-Erstlinien- und TKI-Zweitlinientherapie) ersichtlich.

4.4 Mutation

Tabelle 4 stellt die Abhängigkeit der Ereigniszeiten vom Mutationsstatus dar. Bei 14 von 36 Patienten konnte hierbei eine Mutation im Exon 19 nachgewiesen werden und in neun Fällen wurde eine Mutation im Exon 21 festgestellt. Bei fünf dieser Patienten lag außerdem eine Mutation in L858R vor.

Tabelle 4: Abhängigkeit der Ereigniszeiten vom Mutationsstatus

		Anzahl von 36 Patienten	Median	Standardabweichung	95 %-Konfidenzintervall		Logrank-Test p-Wert
					Untere Grenze	Obere Grenze	
OS ab Erst-diagnose	Unbekannte Exonmutation	11	31,17	11,90	7,83	54,50	0,937
	Exon 19-Mutation	14	33,67	11,82	10,50	56,83	
	Exon 20-Mutation	2	3,10	-	-	-	
	Exon 21-Mutation	9	37,63	0,29	37,06	38,21	
OS ab TKI-Therapiebeginn	Unbekannte Exonmutation	11	20,00	10,72	0,00	41,01	0,726
	Exon-19-Mutation	14	21,83	19,75	0,00	60,54	
	Exon-20-Mutation	2	2,10	-	-	-	
	Exon-21-Mutation	9	27,37	3,48	20,55	34,18	
PFS	Unbekannte Exonmutation	11	8,90	3,25	2,53	15,27	0,297
	Exon-19-Mutation	14	9,67	4,15	1,53	17,81	
	Exon-20-Mutation	2	2,07	-	-	-	
	Exon-21-Mutation	9	10,33	2,57	5,29	15,37	

Bei der Analyse der Zeit ab Diagnosestellung ergab sich ein medianes Überleben für die Exon-21-Mutation von $37,6 \pm 0,3$ Monaten ($KI_{95\%}(37,1;38,2)$) und für die Exon-19-Mutation eine mediane Überlebenszeit von $33,7 \pm 11,8$ Monaten ($KI_{95\%}(10,5;56,8)$). Zwar lagen hier Unterschiede

hinsichtlich des Überlebens vor, anhand der logarithmischen Überlebensanalyse mit einem $p=0,937$ wurde jedoch deutlich, dass sich die Kurven in ihrem Verlauf nicht wesentlich unterscheiden.

Auch bei den Betrachtungen ab Beginn der Tyrosinkinasetherapie zeigte sich kein anderes Resultat (Abbildung 3). Lediglich waren hier die medianen Überlebenszeiten niedriger.

Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnten keine eindeutigen Unterschiede für das OS und PFS zwischen den Patienten mit unterschiedlichen Exonmutationen berechnet werden. Dabei wurden die Patienten mit einer EGFR-Mutation auf einem nicht näher definierten Exon in das Verfahren nicht einbezogen.

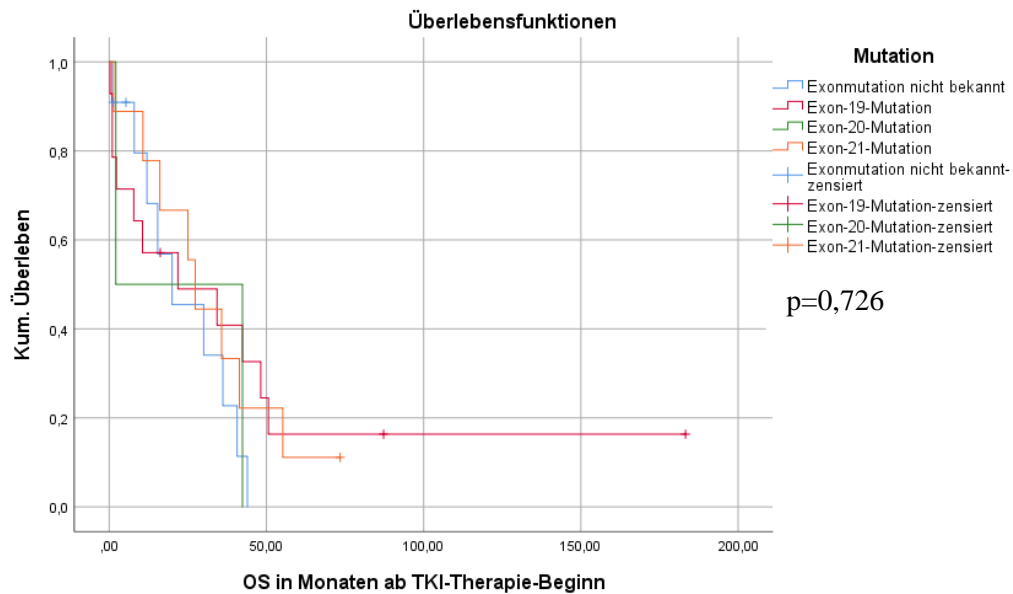


Abbildung 3: Überleben nach Exonmutation

Das mediane PFS bei den Patienten mit einer Exon-21- Mutation lag am höchsten.

Wie in Tabelle 4 deutlich wird, wiesen Patienten mit einer Exon-21-Mutation das längste und Patienten mit einer Exon-20-Mutation das kürzeste mediane OS und PFS auf. Dies galt sowohl für die Betrachtungen ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch ab Beginn der TKI-Therapie.

4.5 Histologie

33 der untersuchten Patienten wiesen ein histologisch gesichertes Adenokarzinom auf, während bei nur zwei Patienten ein adenosquamöses Karzinom nachgewiesen wurde. Ein Patient hatte ein großzelliges Karzinom.

Anhand der Tabelle 5 wird deutlich, dass Patienten mit einem Adenokarzinom im Median ein längeres Überleben hatten als Patienten mit einer anderen Tumorhistologie.

Tabelle 5: Ereigniszeiten in Abhängigkeit der Histologie

Histologie	Adenokarzinom				Andere Histologie				Logrank-Test p-Wert
	Anzahl				3				
			95 %-Konfidenzintervall				95 %-Konfidenzintervall		
	Median	Standardabweichung	Untere Grenze	Obere Grenze	Median	Standardabweichung	Untere Grenze	Obere Grenze	
Medianes OS ab Erstdiagnose	37,33	4,16	29,18	45,48	22,87	16,82	0,00	55,84	0,522
Medianes OS ab TKI-Therapie	27,37	8,78	10,16	44,58	21,83	17,01	0,00	55,17	0,842
Medianes PFS	9,67	0,89	7,93	11,40	19,27	15,16	0,00	48,99	0,753

Die Patienten mit dem Adenokarzinom hatten sowohl ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch ab dem Beginn der TKI-Therapie ein höheres OS als Patienten mit einer anderen Tumorphistologie. Dies wird auch in Abbildung 4 ersichtlich.

Für das PFS zeigte sich ein Median von $19,3 \pm 15,2$ ($KI_{95\%}(0,0;49,0)$). Hier hatten also Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom einen Vorteil. Bei diesen Werten fiel jedoch auf, dass das 95 %-Konfidenzintervall und die Standardabweichung sehr groß waren. Damit kann nicht von einem Vorteil für Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom hinsichtlich des PFS ausgegangen werden. Da insgesamt nur drei Patienten kein Adenokarzinom aufwiesen, war es sinnvoll, diese drei Patienten trotz unterschiedlicher Histologie in einer Gruppe zusammenzufassen.

Trotz dessen, dass sich die Mediane der beiden Gruppen stark unterschieden, konnten unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests keine eindeutigen Unterschiede für das PFS und OS zwischen Patienten mit einem Adenokarzinom und Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom gezeigt werden.

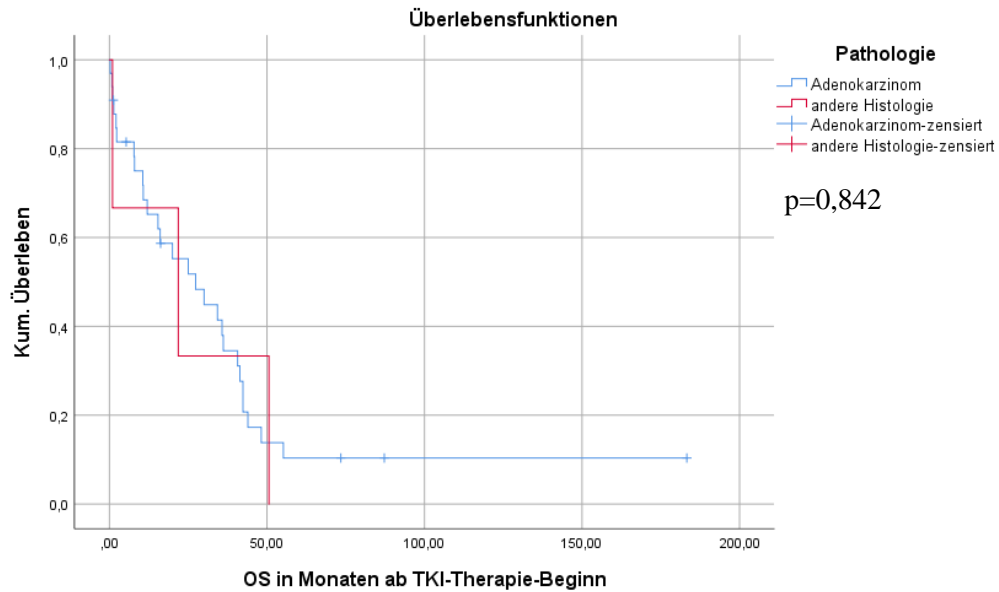


Abbildung 4: Überleben nach Tumorhistologie

4.6 Behandlung in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus

Insgesamt wiesen 25 Patienten initial Fernmetastasen und damit ein UICC-Stadium IV auf. 11 Patienten hatten primär ein UICC-Stadium kleiner als IV und damit keine Fernmetastasen. Bei zehn Patienten wurden initial Lungen- oder Knochenmetastasen vorgefunden und bei jeweils fünf Patienten lagen darüber hinaus zerebrale oder hepatische Metastasen vor. Zwei dieser fünf Patienten hatten sowohl zerebrale als auch hepatische Metastasen.

Tabelle 6: Ereigniszeiten in Abhängigkeit vom Vorliegen von Fernmetastasen

Fernmeta- stasen	nein				ja				Logrank- Test p-Wert
	Anzahl		95 %-Konfidenzintervall		Anzahl		95 %-Konfidenzinter- vall		
	Me- dian	Stan- dardab- weichung	Untere Grenze	Obere Grenze	Me- dian	Stan- dardab- weichung	Untere Grenze	Obere Grenze	
Medianes OS ab Erstdiag- nose	49,27	17,79	14,40	84,13	31,17	13,74	4,23	58,10	0,181
Medianes OS ab TKI-The- rapie	25,03	11,73	2,04	48,02	27,37	10,79	6,23	48,51	0,869
Medianes PFS	8,90	0,68	7,57	10,23	10,20	0,69	8,85	11,55	0,577

Anhand der Tabelle 6 wird deutlich, dass Patienten mit Fernmetastasen hinsichtlich des medianen PFS und OS ab Beginn der TKI-Therapie mehr von einer TKI-Therapie profitierten als Patienten ohne einer Fernmetastasierung des Karzinoms. In Abbildung 5 wird jedoch kein deutlicher

Unterschied zwischen den Überlebenszeiten ab dem Beginn der TKI-Therapie sichtbar. Weiterhin ist anhand der Mediane zu erkennen, dass Patienten ohne einer Fernmetastasierung ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose die längere Überlebensdauer hatten.

Das PFS für Patienten mit einer Fernmetastasierung lag bei $10,2 \pm 0,7$ Monaten ($KI_{95\%}(8,9;11,6)$) und war damit höher als bei der Vergleichsgruppe.

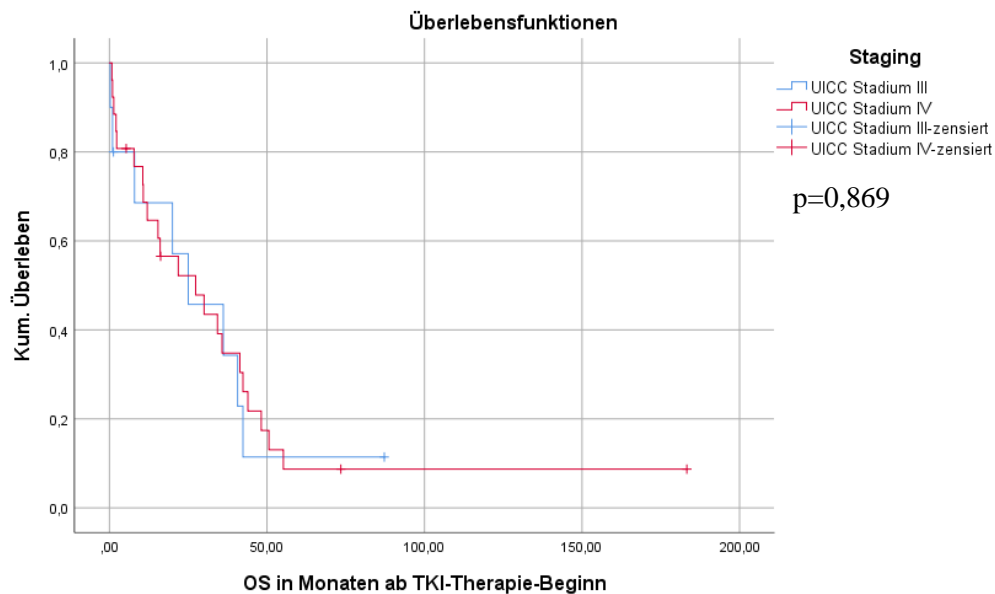


Abbildung 5: Überleben nach UICC-Stadium bzw. Metastasierungsstatus

Unter Zuhilfenahme des Mann-Whitney-U-Tests konnten keine eindeutigen Unterschiede bezüglich des PFS und OS für Patienten mit und ohne einer Fernmetastasierung angenommen werden.

4.7 Medikation

Alle Patienten erhielten eines der drei folgenden Medikamente: Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib. Die größte Anzahl der Patienten erhielt dabei Erlotinib (23), während nur acht Patienten Gefitinib und fünf Afatinib erhielten (Tabelle 7).

Patienten mit der Erlotinib-Therapie hatten ein medianes OS von $44,2 \pm 6,4$ Monaten ($KI_{95\%}(31,7;56,8)$) und überlebten damit am längsten.

Hier lag das OS der Erlotinib-Therapie auch außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls der anderen beiden Medikamente.

Tabelle 7: Ereigniszeiten in Abhängigkeit des Tyrosinkinaseinhibitors

		Anzahl von 36 Patienten	Median	Standardab- weichung	95 %-Konfidenzintervall		Logrank-Test p-Wert
					Untere Grenze	Obere Grenze	
Medianes OS ab Erstdiagnose	Erlotinib	23	44,23	6,42	31,66	56,81	0,047
	Gefitinib	8	17,97	8,96	0,41	35,53	
	Afatinib	5	16,20	3,80	8,76	23,64	
Medianes OS ab TKI-Therapie- beginn	Erlotinib	23	36,13	9,89	16,76	55,51	0,160
	Gefitinib	8	12,00	8,24	0,00	28,14	
	Afatinib	5	10,73	0,15	10,45	11,02	
Medianes PFS	Erlotinib	23	13,37	3,29	6,92	19,82	0,364
	Gefitinib	8	2,83	4,64	0,00	11,92	
	Afatinib	5	9,67	1,12	7,48	11,86	

Auch bei dem Vergleich ab Beginn der TKI-Therapie wurde deutlich, dass die Patienten, die als längste TKI-Therapieform Erlotinib erhielten, das längste mediane OS ab Beginn der TKI-Therapie mit $36,1 \pm 9,9$ Monaten ($KI_{95\%}(16,8;55,5)$) aufwiesen. Damit könnte eine Überlegenheit der Erlotinib-Therapie gegenüber den anderen Therapieformen postuliert werden. Diese Annahme wird durch die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 6) unterstützt.

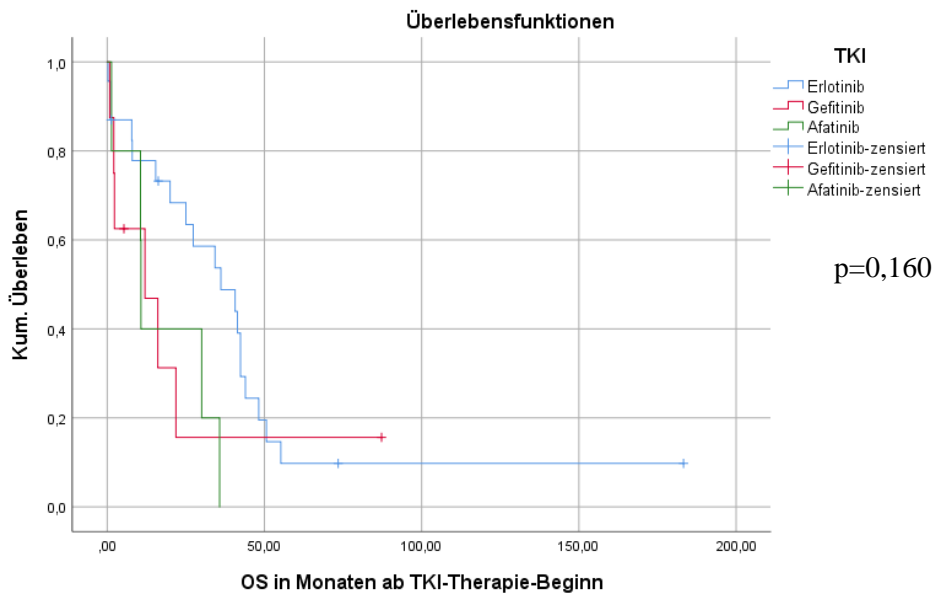


Abbildung 6: Überleben nach TKI-Präparat

Der Unterschied zwischen den drei Medikamenten war hier jedoch nicht so deutlich, wie bei der OS-Betrachtung ab Diagnosestellung (p-Wert = 0,047).

Auch profitierten Patienten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens von einer Erlotinib-Therapie am meisten.

Bei der Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests wurde ersichtlich, dass es zwar zwischen dem OS ab dem Beginn der TKI-Therapie und dem PFS keine eindeutigen Unterschiede in Bezug auf das Medikament gab, für das OS ab dem Beginn der Erstdiagnose jedoch schon. In einem

paarweisen Vergleich der Medikamente miteinander konnte ein Unterschied ($p=0,05$) zwischen einer Erlotinib und einer Gefitinib-Therapie detektiert werden. Patienten mit einer Erlotinib-Therapie hatten dabei einen Vorteil.

4.8 Raucherstatus

Zehn Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC hatten eine positive Raucheranamnese, während 26 Patienten Nichtraucher waren oder eine Raucheranamnese mit unter fünf *pack-years* angaben.

Tabelle 8: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Raucherstatus

Raucherstatus	Raucher				Nichtraucher				Logrank-Test p-Wert
Anzahl	10				26				
	95 %-Konfidenzintervall		95 %-Konfidenzintervall		95 %-Konfidenzintervall		95 %-Konfidenzintervall		
	Median	Standardabweichung	Untere Grenze	Obere Grenze	Median	Standardabweichung	Untere Grenze	Obere Grenze	
Medianes OS ab Erstdiagnose	31,17	11,25	9,11	53,22	37,03	11,96	13,59	60,47	0,676
Medianes OS ab TKI-Therapie	20,00	11,57	0,00	42,68	27,37	10,27	7,24	47,50	0,178
Medianes PFS	8,33	0,74	6,89	9,78	10,20	3,07	4,19	16,21	0,062

Ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose überlebten Nichtraucher etwas länger als Raucher (37,0 Monate vs. 31,2 Monate; $p=0,676$). Es ließ sich nach der Durchführung des Logrank-Tests keine eindeutige Differenz zwischen den Überlebenszeiten von Rauchern und Nichtrauchern feststellen (Tabelle 8).

Ähnliches zeigte sich auch bei der Überlebenszeitbetrachtung ab dem Beginn der TKI-Therapie, wobei hier anhand der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 7) erkennbar ist, dass Nichtraucher teilweise länger überlebten als die Raucher.

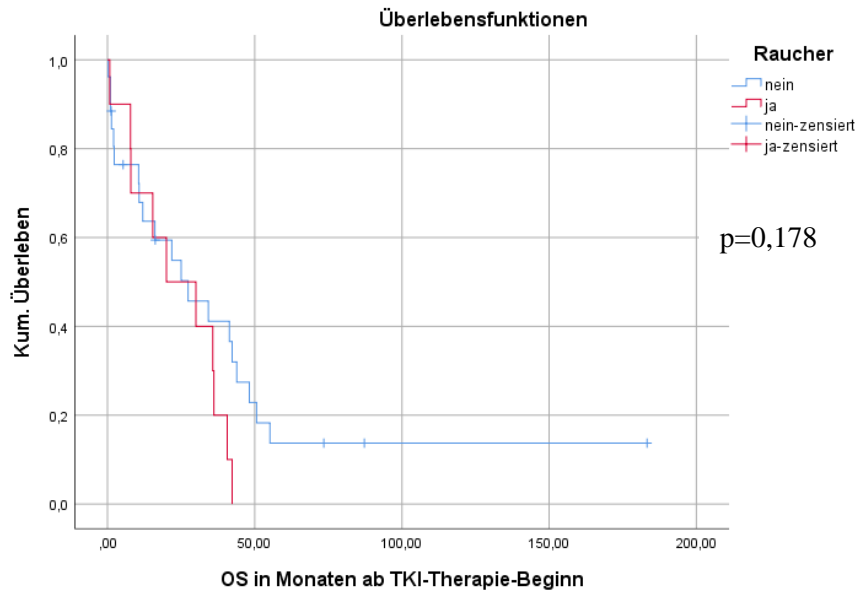


Abbildung 7: Überleben nach Raucherstatus

Das PFS für Nichtraucher war länger als das der Raucher. So lag das mediane PFS für Raucher bei $8,3 \pm 0,7$ Monaten ($KI_{95\%}(6,9;9,8)$). Nichtraucher hatten tendenziell ein höheres PFS mit $10,2 \pm 3,1$ Monaten ($KI_{95\%}(4,2;16,2)$).

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests und der Effektstärke konnte dieser Unterschied jedoch nicht verifiziert werden.

4.9 Nebenwirkungen

Nur bei neun Patienten wurden während der TKI-Therapie keine Nebenwirkungen beschrieben. Bei 27 Patienten traten für das Medikament typische Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Hauterscheinungen oder veränderte Leber-Enzym-Werte auf.

Tabelle 9: Ereigniszeiten in Abhängigkeit von dem Auftreten von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	ja				nein				Lo-grank-Test p-Wert
	Anzahl		95 %-Konfidenzintervall		Anzahl		95 %-Konfidenzintervall		
	Median	Standardabweichung	Untere Grenze	Obere Grenze	Median	Standardabweichung	Untere Grenze	Obere Grenze	
Medianes OS ab Erstdiagnose	37,43	4,33	28,94	45,93	10,83	9,62	0,00	29,69	0,015
Medianes OS ab TKI-Therapie	30,03	6,84	16,62	43,45	2,10	1,64	0,00	5,31	0,009
Medianes PFS	13,13	2,64	7,97	18,30	1,67	0,78	0,14	3,20	<0,001

Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, hatten im Median sowohl ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit TKIs ein wesentlich längeres Überleben als Patienten, bei denen keine Nebenwirkungen auftraten (Tabelle 9).

Das PFS bei den Patienten mit Nebenwirkungen, war ebenfalls wesentlich höher als bei den Patienten, bei denen keine Nebenwirkungen festgestellt wurden. Das mediane PFS der Patienten mit Nebenwirkungen lag bei $13,1 \pm 2,6$ Monate ($KI_{95\%}(8,0;18,3)$). Patienten ohne Nebenwirkungen hatten ein medianes PFS von $1,7 \pm 0,8$ Monaten ($KI_{95\%}(0,1;3,2)$).

Sowohl das mediane PFS als auch das mediane OS ab dem Beginn der TKI-Therapie war in der Gruppe der Patienten mit einer TKI-Erstlinientherapie größer als bei den Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhielten. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass es Unterschiede für das OS und PFS zwischen Patienten mit und ohne Nebenwirkungen unter einer TKI-Therapie gab. Die Effektstärke für das OS ab dem Beginn der TKI-Therapie und das PFS stellte einen mittleren Zusammenhang dar ($r=0,52$).

4.10 Dosisadjustierung

Bei 26 Patienten musste im Verlauf der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Zustandsverschlechterung die ursprüngliche Dosierung reduziert werden. Dabei war auffällig, dass das mediane OS ab der Erstdiagnose der Patienten, bei denen eine Dosisreduktion stattfand (medianes OS $37,6 \pm 5,2$ Monate ($KI_{95\%}(27,5;47,8)$)) länger war als bei den Patienten, bei denen die Dosierung beibehalten wurde (medianes OS $10,8 \pm 6,6$ Monate ($KI_{95\%}(0,0;23,7)$)).

Das PFS der Patienten mit einer Dosisreduktion betrug $13,4 \pm 3,0$ Monate ($KI_{95\%}(7,5;19,2)$), während das der Patienten, bei denen keine Dosisreduktion vorgenommen wurde, $1,7 \pm 3,0$ Monate ($KI_{95\%}(1,0;2,4)$) betrug. Es kann geschlussfolgert werden, dass eine Dosisreduktion im Therapieverlauf mit einem verbesserten OS und PFS korreliert. Da es sich bei der Dosisadjustierung um eine abhängige Variable handelt, kann die Wirkung auf das OS und PFS nicht als direkte Folge derselben angesehen werden.

Nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests ($p=0,05$) und nach der Berechnung der Effektstärke nach Cohen konnte von einem Unterschied für das PFS und das OS zwischen den Patienten mit einer stattgehabten Dosisreduktion der TKIs und Patienten ohne einer Dosisreduktion ausgegangen werden.

4.11 Karnofsky-Index

In der Tabelle 10 ist das mediane OS und PFS der Patienten mit den unterschiedlichen Baseline-Karnofsky-Indizes dargestellt. Hieran wird deutlich, dass das mediane OS ab dem TKI-Therapiebeginn größer ist, je höher der Baseline-Karnofsky-Index war. Dies gilt aber nur für einen Karnofsky-Index ≥ 70 %.

Tabelle 10: Ereigniszeiten in Abhängigkeit vom Baseline-Karnofsky-Index

	Karnofsky-Index	Anzahl	Median	p-Wert
Medianes OS ab TKI-Therapiebeginn	60	2	2,30	0,015
	70	4	1,37±0,28 (KI _{95%} (0,82;1,92))	
	80	5	10,60±9,31 (KI _{95%} (0,00;28,85))	
	90	8	30,03±3,35 (KI _{95%} (23,47;36,59))	
	100	17	42,37±4,25 (KI _{95%} (34,04;50,69))	
Medianes OS ab Erstdiagnose	60	2	10,83	0,003
	70	4	3,03±0,63 (KI _{95%} (1,81;4,26))	
	80	5	16,20±14,35 (KI _{95%} (0,00;44,33))	
	90	8	37,03±7,36 (KI _{95%} (22,60;51,46))	
	100	17	44,23±2,13 (KI _{95%} (40,05;48,42))	
Medianes PFS	60	2	1,67	0,079
	70	4	8,90±0,00	
	80	5	9,67±8,32 (KI _{95%} (0,00;25,98))	
	90	8	8,63±5,12 (KI _{95%} (0,00;18,66))	
	100	17	10,33±2,93 (KI _{95%} (4,58;16,08))	

In der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 8) wird der Vorteil der Patienten mit einer Baseline-Karnofsky-Index von 100 % gegenüber der Patienten mit einem niedrigeren Karnofsky-Index deutlich. Der p-Wert des Logrank-Tests lag hier bei 0,015.

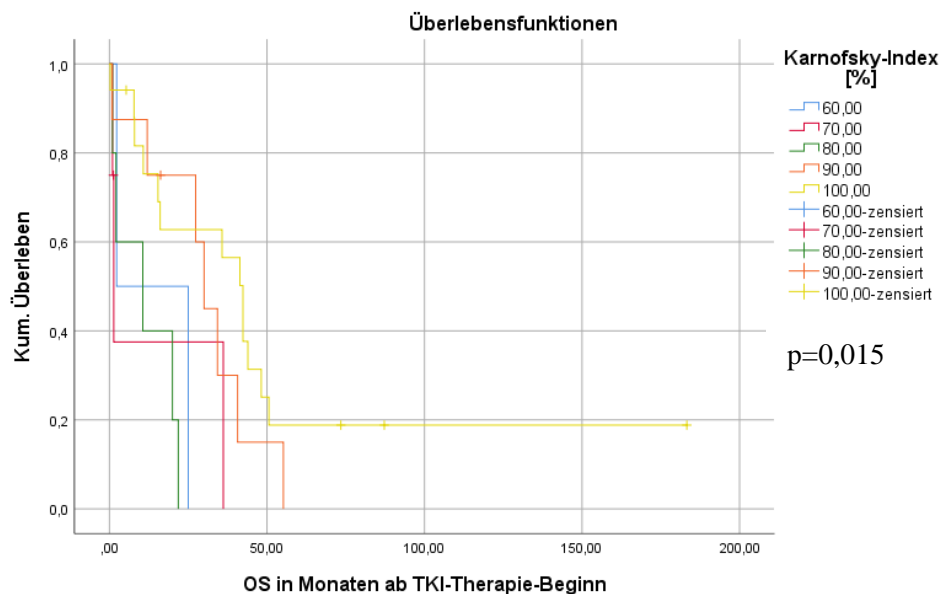


Abbildung 8: Überleben nach Karnofsky-Index

Das höchste PFS wiesen die Patienten auf, die einen Baseline-Karnofsky-Index von 100 % hatten. Auch für den Karnofsky-Index wurde ein t-Test durchgeführt. Der Mittelwert des Karnofsky-Index betrug in der Gruppe der Patienten mit einer TKI-Erstlinientherapie $87,5 \pm 13,3$ Prozentpunkte. In der Gruppe der Patienten mit der TKI-Zweitlinientherapie betrug der Mittelwert des Karnofsky-Index $91,9 \pm 11,7$ Prozentpunkte. Auch hier waren hinsichtlich des Baseline-Performance-Status Unterschiede erkennbar, diese waren jedoch nach Anwendung des t-Tests nicht so eindeutig wie beim Alter.

Auch wurden die Mittelwerte des Karnofsky-Indexes zwischen den beiden Geschlechtern verglichen. Der durchschnittliche Karnofsky-Index der Männer ($90 \pm 11,8$) war leicht höher als bei den Frauen ($89,2 \pm 13,2$). Die Differenz war jedoch nur sehr gering.

Für das OS ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose konnten mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests Unterschiede zwischen den Karnofsky-Status festgestellt werden. Je höher der Karnofsky-Status ab Diagnosestellung war, desto länger war das mediane OS.

4.12 T790M-Mutation

Bei zwei Patienten wurde eine T790M-Mutation entdeckt. Elf Patienten wurden getestet, hatten jedoch keine nachweisbare T790M-Mutation. Bei 23 Patienten erfolgte keine Testung auf diese Resistenzmutation.

Das mediane OS ab der Erstdiagnose lag bei den Patienten mit einer negativen T790M-Testung bei $49,8 \pm 2,1$ Monaten ($KI_{95\%}(45,6;54,1)$) und der Mittelwert der Patienten mit einer positiven Testung lag bei $44,0 \pm 0,2$ Monaten. Bei Betrachtungen des medianen Überlebens ab dem Beginn der TKI-Therapie wurde deutlich, dass das mediane OS der negativ-getesteten Patienten tendenziell etwas höher war als bei Patienten mit positivem T790M-Status. Der Median des PFS der Patienten mit einer nachgewiesenen T790-Mutation lag bei 13,4 Monaten, während die Patienten mit einer negativen Testung ein medianes PFS von $15,2 \pm 5,4$ Monaten ($KI_{95\%}(4,7;25,7)$) hatten.

4.13 Regressionsanalyse

Bei der Durchführung der multivariablen Cox-Regressionsanalyse ergeben sich folgende Werte:

Tabelle 11: Multivariable Regressionsanalyse

Variable	OS ab Diagnose		OS ab Therapiebeginn		PFS	
	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert
Weibliches Geschlecht	2,36 KI _{95%} (0,57;9,77)	0,235	2,28 KI _{95%} (0,62;8,34)	0,212	2,13 KI _{95%} (0,55;8,21)	0,271
TKI (Gefitinib)	2,58 KI _{95%} (0,70;9,53)	0,154	2,78 KI _{95%} (0,90;8,57)	0,076	2,34 KI _{95%} (0,75;7,27)	0,141
TKI (Afatinib)	2,50 KI _{95%} (0,45;14,01)	0,298	4,32 KI _{95%} (0,87;21,62)	0,075	2,30 KI _{95%} (0,42;12,56)	0,336
Karnofsky-Index	0,53 KI _{95%} (0,35;0,80)	0,002	0,51 KI _{95%} (0,33;0,79)	0,002	0,55 KI _{95%} (0,36;0,84)	0,005
TKI-Erstlinienthera- pie	0,42 KI _{95%} (0,14;1,26)	0,122	0,19 KI _{95%} (0,06;0,62)	0,006	0,30 KI _{95%} (0,08;1,06)	0,062
Alter	1,05 KI _{95%} (1,00;1,11)	0,036	1,05 KI _{95%} (1,00;1,10)	0,033	1,05 KI _{95%} (1,00;1,11)	0,051
Nicht-Adenokarzi- nom	0,85 KI _{95%} (0,19;3,87)	0,834	1,19 KI _{95%} (0,27;5,23)	0,823	0,25 KI _{95%} (0,05;1,41)	0,116
Raucher	7,93 KI _{95%} (1,11;56,54)	0,039	6,20 KI _{95%} (0,97;39,67)	0,054	12,51 KI _{95%} (1,90;82,27)	0,009
Vorliegen von Fern- metastasen	12,67 KI _{95%} (2,51;63,87)	0,002	3,90 KI _{95%} (0,97;15,44)	0,052	3,29 KI _{95%} (0,97;11,15)	0,056
Exon-21-Mutation	0,57 KI _{95%} (0,17;1,91)	0,364	0,68 KI _{95%} (0,22;2,09)	0,504	0,42 KI _{95%} (0,11;1,57)	0,195
Exon-20-Mutation	2,28 KI _{95%} (0,36;14,52)	0,384	1,24 KI _{95%} (0,16;9,43)	0,839	1,63 KI _{95%} (0,27;9,97)	0,599

Als Referenzwerte für die Cox-Regressionsanalyse wurden folgende Variablenkategorien definiert:

- männlicher Patient
- TKI-Therapie mit Erlotinib
- Vorliegen eines Adenokarzinoms
- nachgewiesene Exon-19-Mutation
- kein Vorliegen von Fernmetastasen
- Nichtraucher
- Chemo-Erstlinientherapie

Bei einer *Hazard-Ratio* von >1 tritt ein höheres Risiko für den Todeseintritt oder einen Tumorprogress auf als bei der Referenzgruppe.

Für folgende Variablen erhöhte sich das Risiko, früher zu sterben als in der Referenzgruppe: Weibliches Geschlecht, eine Afatinib- oder Gefitinib-Behandlung, ein höheres Alter bei Diagnosestellung, positive Raucheranamnese, das Vorliegen von Fernmetastasen und das Vorliegen einer Exon-20-Mutation. Dies traf sowohl ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch ab dem Zeitpunkt des TKI-Therapiebeginns zu.

Für das PFS galt, dass eine TKI-Therapie mit Afatinib oder Gefitinib zu einem schnelleren Eintreten eines Tumorprogresses führten als eine Erlotinib-Therapie. Auch das weibliche Geschlecht, ein höheres Alter, eine positive Raucheranamnese sowie die Existenz von Fernmetastasen führten zu einer schnelleren Krankheitsprogression. Für das Vorliegen eines Nicht-Adenokarzinoms lag die HR bei 0,25, also sank das Risiko für einen Tumorprogress, wenn ein Nicht-Adenokarzinom vorlag.

Das Sterberisiko stieg für jedes Jahr um das 1,05fache, sodass nach 15 Jahren das Sterberisiko bei nahezu $1,05^{15} \approx 2,08$ liegen würde. Damit hätte es sich mehr als verdoppelt. Die Wahrscheinlichkeit für einen Tumorprogress stieg pro zusätzlichem Lebensjahr ebenfalls um das 1,05fache.

Je höher der Karnofsky-Index war, desto größer war das Gesamtüberleben und das PFS. Bei einem Anstieg des Karnofsky-Indexes um zehn Prozentpunkt sank das Sterberisiko ca. auf das 0,53fache und die Wahrscheinlichkeit für einen Tumorprogress sank auf das 0,55fache.

Für das weibliche Geschlecht wurde in der Cox-Regressionsanalyse eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben dargestellt. So war das Risiko zu sterben bei Frauen mehr als doppelt so hoch wie bei Männern. Auch das Risiko für einen Tumorprogress war bei Frauen höher als bei Männern.

In der Regressionsanalyse gingen das männliche Geschlecht, ein hoher Karnofsky-Index und ein niedriges Alter, eine Erlotinib-Therapie, eine TKI-Erstlinientherapie, das Vorliegen einer Exon-21-Mutation, das Fehlen einer Fernmetastasierung und eine fehlende positive Raucheranamnese mit einem verlängerten Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben als mit der oben genannten Referenzgruppe einher.

5. Diskussion

Das NSCLC ist eine weltweit häufig auftretende Form des Lungenkarzinoms, bei welcher verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung stehen. In den letzten Jahren erfolgte ein starker Wandel der Therapieoptionen von einem histopathologisch begründeten Therapiekonzept bis hin zu einem molekularpathologischen Krankheitsverständnis und daran ansetzenden Therapieoptionen.

Die endgültige Therapieentscheidung sollte unter Berücksichtigung des Patientenwillens und des übrigen Gesundheitszustandes der Patienten in einem multimodalen Tumorboard gefällt werden. In der S3-Leitlinie wird für das NSCLC eine Mutationstestung empfohlen. Für Patienten mit einem Tumorstadium IV sind die Behandlungsalternativen beschränkt, sodass bei einem EGFR-Mutationsnachweis auf eine Tyrosinkinaseinhibitortherapie zurückgegriffen werden sollte (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.229).

5.1 Diskussion der Überlebenszeitanalyse

5.1.1 Bias und Confounder

In dieser Analyse gab es mehrere Selektionsbias, sodass nur eine beschränkte Gültigkeit der Schätzung des medianen PFS und OS vorhanden ist. Damit war die interne Validität eingeschränkt. Die Gruppenstärken und die Anzahl zensierter Patienten in den jeweiligen Gruppen waren nie gleich groß, sodass sich das wahre Expositions-Odds verschob. Außerdem stellte die Kohorte keine repräsentative Stichprobe der Zielpopulation dar, da die Kohorte zu klein war und aus einer Region stammte. Auch die *Drop Outs* trugen zu den Selektionsbias bei, da die Patienten teilweise aufgrund einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes die Behandlung im MVZ Martha-Maria abbrachen. Es ist außerdem anzunehmen, dass einige Patienten mit einer Rauchexposition in der Vergangenheit ihr Rauchverhalten im Verlauf der Therapie veränderten. Dies wurde aber nicht in den Patientenakten vermerkt.

Weiterhin existierten mehrere Informationsbias. Weiß zählt zu diesem Fehlertypus z. B. uneinheitliche Methoden zur Informationsgewinnung, lückenhafte Beobachtung der Studienteilnehmer oder systematische Erfassungsfehler (Weiß (2019), S. 216). Beispielsweise gab es unterschiedliche Untersucher bei der Erstdiagnose, sodass der dokumentierte Karnofsky-Index von der Befundung des zuständigen Untersuchers abhängig war. Im MVZ Martha-Maria Halle-Dörlau blieb der Untersucher und Behandler gleich, sodass dieses *Bias* ab dem Zeitpunkt der Weiterbehandlung im MVZ nicht mehr zum Tragen kam. Ein weiteres Problem des nicht-interventionellen Charakters der Analyse ist, dass es im Besonderen zu Verzerrungen des PFS kommen kann. Ein Tumorprogress und dessen Einschätzung erfolgten nicht nach formalen Kriterien, sondern anhand der Routine der im MVZ Martha-Maria Halle-Dörlau angestellten Ärzte. Am Anfang des

Beobachtungszeitraums wurden die Patienten zwar hinsichtlich des Vorliegens einer EGFR-Mutation untersucht, jedoch nicht die genaue Mutationslokalisierung überprüft. Darüber hinaus wurden Patienten mit einem niedrigen Karnofsky-Index aufgrund der Risiken nicht erneut invasiv untersucht, um eine EGFR-Mutation oder eine T790M-Mutation nachzuweisen. Falls die Patienten außerdem früh nach dem Therapiebeginn verstarben, lagen nur begrenzt Daten zu den Nebenwirkungen oder der T790M-Analyse vor. Eine T790M-Testung erfolgte darüber hinaus erst nach dem Wirkungsverlust der Therapie. Das mediane OS und PFS der Patienten mit und ohne T790M-Mutation war in dieser Analyse sehr ähnlich. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass bei den nicht-getesteten Patienten auch einige mit einer positiven T790M-Mutation vorhanden waren, bei denen die TKI-Therapie trotz positivem EGFR-Status im Therapieverlauf nicht mehr ansprach oder die TKI-Therapie zu keinem Therapieerfolg führte. Da häufig keine EGFR-Testung bei den Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC gemacht wurde, traten auch differentielle Messfehler auf. Der Grund ist eine Untererfassung der in Wahrheit an einem EGFR-mutierten NSCLC erkrankten Patienten Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau.

Es bestanden bei dieser Analyse mehrere *Confounder*. So lagen bei den Gruppen unterschiedliche Einflussfaktoren auf die Erkrankung vor. Es gab beispielsweise Raucher und Nichtraucher. Bei den Rauchern war es aufgrund häufig fehlender oder widersprüchlicher Dokumentation nicht möglich, die genaue Anzahl an *pack-years* zu eruieren, obwohl es hier zu einer Differenzierung der Patienten mit einer Rauchexposition kommen müsste. Das Alter gilt als weiterer *Confounder*, da es in den einzelnen Analysegruppen starke Unterschiede diesbezüglich gab. Außerdem gab es zwei Patienten, bei denen ein Antrag auf eine Anerkennung des NSCLC als Berufskrankheit gestellt wurde. Hier lag also ein weiterer in dieser Analyse nicht betrachteter Einflussfaktor für ein Lungenkarzinom vor. Einige Patienten kamen darüber hinaus nicht direkt aus Halle (Saale), sondern aus der Umgebung, in der teilweise auch Bergbau betrieben wurde (bspw. Mansfelder Land). Hier muss davon ausgegangen werden, dass einige dieser Patienten auch im Bergbau tätig waren, was wiederum die mit dem Bergbau assoziierten Lungenerkrankungen möglich macht (Hosgood et al. (2012), Perret et al. (2017)). Dennoch stammte die Patientenklientel dieser Analyse insgesamt aus Regionen, welche in der Nähe des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau liegen. Hier konnte also der Faktor der unterschiedlichen Herkunft und mögliche weitere externe Einflussfaktoren reduziert werden.

Da eine Therapieumstellung von einer Chemotherapie auf eine TKI-Therapie häufig aufgrund von Zustandsverschlechterungen oder einer Krankheitsprogression stattfand, muss der Wert des medianen OS ab Beginn der TKI-Therapie differenziert betrachtet werden. Auch wenn das mediane Überleben ab diesem Zeitpunkt in einer Gruppe wesentlich geringer war als in der Vergleichsgruppe, muss geschaut werden, ob der Grund dafür ein fortgeschrittener Metastasierungsstatus, ein höheres Alter oder ein niedrigerer Karnofsky-Index sein könnten.

5.1.2 Diskussion der Daten

Auch die Überlebenszeit ist kritisch zu analysieren. Die Überlebenszeit konnte nur bei den Patienten als endgültig betrachtet werden, welche zum Zensuszeitpunkt der Analyse verstorben waren. Bei den übrigen Patienten gelten folgende Ereigniszeiten. Der Zensuszeitpunkt 30.01.2020 wurde bei den Patienten, die sich zu dem Zeitpunkt noch immer in Behandlung des MVZ Martha-Maria Halle-Dörlau befanden, als Ereigniszeit genommen. Bei Patienten, die sich aufgrund von Wegzug oder Arztwechsel nicht weiter in Behandlung des MVZ befanden, wurde der letzte dokumentierte Arztkontakt im MVZ oder bei ihrem Hausarzt als Ereigniszeit genommen. Damit sind die Ergebnisse verzerrt.

Weiterhin war es nicht möglich, die Patienten, die nicht aufgrund ihres Tumorleidens starben, zu zensieren. Hier war die Dokumentation häufig lückenhaft, beziehungsweise war eine genaue Todesursache bei multimorbiden Patienten schwierig zu bestimmen. Das mittlere Patientenalter in dieser Analyse lag bei 69,56 Jahren und war damit sehr hoch. Häufig liegen im Alter noch weitere relevante Nebendiagnosen vor, welchen in dieser Analyse keine weitere Betrachtung geschenkt wurde. Beispielsweise lagen bei mindestens vier Patienten Nebendiagnosen vor, die auch zu einer Lebenszeiteinschränkung führen können. So litten zwei Patienten an einem Diabetes mellitus und bei drei Patienten war eine Herzschwäche bekannt. Daher sind die medianen Überlebenszeiten nicht unbedingt als Folge der TKI-Therapie zu betrachten und nur bedingt interpretierbar.

Bei Gupta et al. konnte außerdem gezeigt werden, dass unterschiedliche Analyseverfahren der molekularen EGFR-Testung zu unterschiedlichen Ergebnissen führten. Es wird hier eine Vereinheitlichung der Analyseverfahren gefordert und die Notwendigkeit aufgezeigt, pulmonale Adenokarzinome mit mehr als einer Methodik (Immunhistochemie, FISH und PCR) zu testen (Gupta et al. (2009)).

In der vorliegenden Analyse wurde in allen Laboren die weiter oben beschriebene Methode der Sequenzierung und anschließenden PCR-Amplifikation angewendet. Dies schließt zwar ein weiteres *Bias* aus, trägt aber dazu bei, dass einige Patienten, die eine positive EGFR-Mutation hatten, möglicherweise als negativ diagnostiziert wurden. Für die Sequenzierung der Areale mit den zu erwartenden Mutationen ist es nötig, dass mindestens 10 % der Zellen die Mutation aufweisen. Bei einer Verunreinigung der Probe kann dies problematisch werden. Beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom liegen außerdem häufig nur kleine Proben zur Analyse vor (Heigener (2010)). Mittlerweile ist es möglich, auch anhand einer sehr geringen Anzahl nachweisbarer Tumorzellen den EGFR-Status zu bestimmen (Molina-Vila et al. (2008)). Damit wäre eine Erhöhung der Validität möglich.

5.1.3 Diskussion der statistischen Verfahren

Bei dieser Analyse handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Nachteile eines solchen Studiendesigns sind beispielsweise der fehlende Einfluss auf die Dokumentation, außerdem können die Angaben in den Krankenblättern nicht überprüft werden. Dennoch kann mit diesem Design ein längerer Therapiezeitraum ausgewertet werden, sodass bei den meisten Patienten eine genaue Überlebenszeit vorhanden war. Damit mussten insgesamt weniger Patienten zensiert werden. Da der behandelnde Arzt über die Therapie entschied, liegt hier eine Nichtrandomisierte Analyse vor. Es konnte damit keine Strukturgleichheit gewährleistet werden, wie Weiß sie beschreibt (Weiß (2019), S. 260 f.). Weiterhin war es selten möglich, anhand der Dokumentation den Grund für die ausgewählte Therapie nachzuvollziehen.

Häufig überschritten sich die 95 %-Konfidenzintervalle der zu vergleichenden Parameter zweier Patientengruppen. Dies stellt ein Problem dar, da die Ergebnisse damit nur Tendenzen angeben. Außerdem kann dann statistisch nicht von einem eindeutigen Unterschied in den beiden Subgruppen ausgegangen werden.

Für die Analyse von Überlebensdaten ist das Cox-Modell eine gut geeignete Regressionsmethode, da hier der gleichzeitige Effekt mehrere Einflussgrößen auf das *Outcome* berücksichtigt wird. Es wird bei diesem Modell angenommen, "dass die Effekte verschiedener Variablen auf das Überleben konstant sind" (Ziegler et al. (2004)).

Der Vorteil des Cox-Modell ist, dass es keinen fest definierten Beobachtungszeitraum gibt (Ziegler et al. (2004)). Allerdings ist für das Cox-Modell die Proportionalität eine zentrale Annahme (Zwiener et al. (2011)). Das bedeutet, dass beispielsweise ein Tyrosinkinaseinhibitor gleichmäßig besser wäre als ein anderer. Diese Annahme ist jedoch kritisch zu betrachten, da ein Vorteil bzw. Nachteil einer Therapieform gegenüber einer anderen auch zeitverzögert auftreten kann. Außerdem hatten die Patienten in den Gruppen auch unterschiedliche Ausgangsbedingungen für die Therapie. Damit ist eine genaue Therapiebewertung nur sehr erschwert möglich. Weiterhin ist die Anwendung des Cox-Regressionsmodells für geringe Patientensätze schwierig durchzuführen. Auf das Merkmal der T790M-Mutation wurden beispielsweise nur 13 Patienten getestet. Damit könnte eine Cox-Regressionsanalyse nur für diese 13 Patienten durchgeführt werden und wäre damit nicht aussagekräftig. Daher wurde diese Variable in der Cox-Regressionsanalyse nicht mitbetrachtet. Für die Anwendung des t-Tests ist es von Relevanz, dass eine Normalverteilung und eine Varianzgleichheit vorliegt (Kim (2015)). Letztere kann durch den Levene-Test geprüft werden. In dieser Analyse lag eine Varianzgleichheit vor, sodass der t-Test angewendet werden konnte.

Zur Prüfung der Normalverteilung wurde in dieser Analyse die Abweichung zwischen Median und Mittelwert sowie die Größe der Schiefe und Kurtosis betrachtet. Weiterhin wurde der

Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Besonders Letzterer unterliegt jedoch bei kleinen Stichproben einem sehr großen möglichen β -Fehler. Damit ist eine Bestätigung durch diesen Test für eine Normalverteilung höchst unzuverlässig. Ruxton (2006) beschrieb, dass ein vorläufiger Test vor der Verwendung des t-Tests die Fehlerraten schlechter kontrollierbar macht. Daher empfiehlt er keinen statistischen Test auf der Grundlage eines anderen durchzuführen.

Für einen Stichprobenumfang von über 25 kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Mittelwerte nach dem zentralen Grenzwertsatz normalverteilt vorliegen (Weiß (2019), S. 146). Für das Alter und den Karnofsky-Index wurde in dieser Analyse der t-Test verwendet, während bei den anderen Parametern der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test verwendet wurden. Dies stellt eine weitere Einschränkung dar, da parametrische Testverfahren wie beispielsweise der t-Test eine höhere Teststärke aufweisen als nichtparametrische Tests. Das bedeutet, dass tatsächlich vorhandene Unterschiede mithilfe eines parametrischen Testverfahrens eher nachgewiesen werden können als mit nichtparametrischen Verfahren.

In der in dieser Analyse verwendeten multivariablen Cox-Regressionsanalyse konnten mehrere Variablen nicht mitbetrachtet werden. Hierzu zählen die Dosisadjustierung, das Auftreten von Nebenwirkungen und die T790M-Mutation. Der Grund hierfür war, dass das Auftreten von Nebenwirkungen und eine Dosisadjustierung abhängige Variablen sind. Trat eine Zustandsverschlechterung bei den Patienten auf, wurde häufig die Dosis reduziert, sodass das Ursache-Wirkungsprinzip hier umgekehrt wäre. Weiterhin lagen nur von 13 Patienten ein T790M-Status vor. Wenn in der Regressionsanalyse diese Kovariable berücksichtigt werden würde, könnte nur bei diesen 13 Patienten der Einfluss auf das OS und PFS berechnet werden und die Ergebnisse würden verfälscht werden. Dennoch ist der T790M-Mutationsstatus ein wichtiger prognostischer Faktor (Xu et al. (2016), Mok et al. (2017), Westover et al. (2018)) und sollte in Studien mit größeren Patientenzahlen unbedingt mit betrachtet werden.

5.2 Diskussion der Einflussgrößen

First-line- vs. Second-line-Therapie

Es wurde in dieser Analyse untersucht, ob Patienten mit einer Erstlinien-TKI-Therapie ein anderes medianes Überleben oder progressionsfreies Intervall hatten als Patienten, die vor der TKI-Therapie eine Chemotherapie erhielten.

Die Entscheidung welche Therapieform ausgewählt wurde, hing von verschiedenen Einflussfaktoren ab. Patienten mit Hirnmetastasen, ältere Patienten oder Patienten mit einem schlechten Performance-Status erhielten tendenziell eher eine Erstlinien-TKI-Therapie.

In dieser Analyse profitierten Patienten mit einer Erstlinien-TKI-Therapie hinsichtlich des PFS und des OS ab dem Beginn der TKI-Therapie mehr als Patienten mit einer Zweitlinien-TKI-Therapie. Sowohl die 95 %-Konfidenzintervalle als auch die Standardabweichungen waren jedoch sehr hoch, sodass die Ergebnisinterpretation nur mit Einschränkungen möglich ist. Für die OS-Werte ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung ergaben sich jedoch für Patienten mit einer TKI-Zweitlinientherapie höhere Werte als für die Patienten mit einer TKI-Erstlinientherapie.

Xu et al. erhielten 2016 ein ähnliches Ergebnis, welches die in dieser Arbeit als Tendenzen anzusehenden Ergebnisse unterstützt. Hinsichtlich des PFS profitierten Patienten mit einer Erstlinien-TKI-Therapie stärker als Patienten mit einer Zweitlinien-TKI-Therapie. Für das OS stellten sie fest, dass eine Erstlinien-TKI-Therapie gefolgt von einer Zweitlinien-Chemotherapie ein besseres *Outcome* erzielte als eine Erstlinien-Chemotherapie gefolgt von einer Zweitlinien-TKI-Therapie (Xu et al. (2016)). Dennoch konnten Thongprasert et al. (2019) darstellen, dass Patienten auch von einer Zweitlinien-TKI-Therapie mit Afatinib profitieren konnten und bei Kris et al. (2003) wurde nach der TKI-Zweitlinientherapie eine starke Symptomverbesserung sowie eine radiologisch sichtbare Regredienz des Tumors verzeichnet.

Auch bei Patel et al. (2017) konnte ein Vorteil für die Patienten mit einer Erstlinien-TKI-Therapie hinsichtlich des PFS gezeigt werden. Das mediane PFS betrug bei den Patienten mit der Gefitinib-Therapie in der Erstlinie zwölf Monate und bei den Patienten mit der TKI-Zweitlinientherapie sieben Monate.

Bei Mitsudomi et al. (2010) lag das PFS für eine Gefitinib-Erstlinientherapie bei 8,4 Monaten, während es bei den Patienten mit einer Cisplatin + Docetaxel-Erstlinientherapie nur bei 5,3 Monaten lag. Auch Morita et al. konnten ein besseres Ansprechen und medianes PFS in der Patientengruppe mit einer Erstlinien-TKI-Therapie erkennen, stellten jedoch keinen signifikanten Einfluss der Therapieform auf das mediane Überleben fest. Hier lag das mediane Überleben ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns bei 27,7 Monaten für die Patienten mit einer Gefitinib-Erstlinientherapie und bei 25,7 Monaten für die Patienten mit einer Gefitinib-Zweitlinientherapie (Morita

et al. (2009)). Die Werte für das mediane OS und PFS dieser Analyse differierten teilweise stark von den Werten anderer veröffentlichter Studien. Gründe hierfür sind vermutlich vorrangig die geringe Patientenzahl dieser Analyse und die damit einhergehende größere Auswirkung von Ausreißern auf das Ergebnis.

Auch bei Shi et al. konnte ein eindeutiger Unterschied für den Überlebensvorteil zwischen Patienten mit einer Erst- oder Zweitlinien-TKI-Therapie bzw. einer Drittlinien-TKI-Therapie nachgewiesen werden. Dabei war die Überlebensrate für Patienten mit einer Drittlinien-TKI-Therapie am höchsten, was aber auch damit begründet werden kann, dass jüngere Patienten mit einem Adenokarzinom häufig keine Erstlinien-TKI-Therapie bekamen (Shi et al. (2018)). Es ist insgesamt festzuhalten, dass ältere Patienten durch häufigere Komorbiditäten eine schlechtere Toleranz gegenüber Chemotherapien haben und daher bei diesen Patienten eine TKI-Erstlinientherapie bevorzugt werden sollte (Mok et al. (2013)).

Weiterhin muss betrachtet werden, dass viele Patienten mit einer Erstlinien-Chemotherapie und einem positiven EGFR-Status aufgrund eines schnellen Todeseintritts oder einer starken Verschlechterung des Allgemeinzustandes keine Zweitlinien-TKI-Therapie erhalten können (Mok et al. (2013)). In der TORCH-Studie wurde hierfür eine Prozentzahl von 28,5 % ermittelt (Gridelli et al. (2012)). In der vorliegenden Analyse lebten Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie noch eine TKI-Therapie erhalten konnten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung länger als Patienten, die eine Erstlinien-TKI-Therapie erhielten. Auch dies ist u.a. dadurch zu begründen, dass vor allem jüngere Patienten und Patienten mit einem niedrigeren UICC-Stadium eine Erstlinien-Chemotherapie erhielten. Hierbei handelte es sich vorrangig um die Patienten, die bereits vor Therapiebeginn eine bessere Überlebensprognose hatten.

Bei Rosell et al. (2009) und Park et al. (2013) konnte kein Vorteil einer TKI-Erstlinie gegenüber einer TKI-Zweitlinie festgestellt werden. Weder das PFS noch das OS wurden durch die TKI-Therapielinie beeinflusst.

In der vorliegenden Analyse wurde die Anzahl der stattgefundenen Chemotherapiezyklen bei Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie nicht weiter berücksichtigt, was als weitere Ergebnisverzerrung diskutiert werden muss. Pérez-Soler et al. (2004) unterstützen diese Vorgehensweise jedoch, indem sie zeigen, dass die Anzahl zuvor stattgefundener Chemotherapien keinen Effekt auf die Ansprechrate der Tyrosinkinaseinhibitoren haben. Auch Socinski et al. (2002) und Rossi et al. (2014) fanden keinen Vorteil einer längerfristigen Chemotherapie auf das Überleben oder die Ansprechrate der Therapie. Dennoch gibt es auch Studien, die eine höhere Überlebensrate in Abhängigkeit der Anzahl der Chemotherapiezyklen postulieren (Tjan-Heijnen et al. (2002)).

Mithilfe der multivariablen Cox-Regressionsanalyse konnte hier ein positiver Effekt einer Erstlinien-TKI-Therapie gegenüber einer Erstlinien-Chemotherapie dargestellt werden. Dies bezieht sich sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf das PFS. Besonders ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einem TKI verbesserte sich das Überleben und das PFS sehr stark. Hier waren auch die p-Werte sehr niedrig. Dennoch muss auch dies aufgrund des geringen Patientenkollektivs sehr kritisch gesehen werden.

Geschlecht

Die mediane Überlebenszeit hängt jedoch nicht nur von der Therapielinie, sondern auch von den individuellen Voraussetzungen der Patienten ab. In mehreren Studien konnte belegt werden, dass Frauen ein besseres Ansprechen auf Gefitinib hätten als Männer (Fukuoka et al. (2003), Miller et al. (2004), Takano et al. (2005), Jiang et al. (2019), Chiu et al. (2015)).

Auch in dieser Analyse wird deutlich, dass das Geschlecht einen entscheidenden Faktor im Hinblick auf das mediane Überleben und OS darstellt. Frauen hatten ein deutlich höheres medianes OS ab TKI-Therapiebeginn als Männer. Auch das mediane PFS von Frauen lag über dem der Männer. Dies ist jedoch sehr kritisch zu betrachten, da das 95 %-Konfidenzintervall der Männer das der Frauen einschloss und eine eindeutige Aussage damit nicht getroffen werden kann. In der Reason-Studie konnte gezeigt werden, dass Frauen auch bei einem Verzicht auf einen TKI während der Erstlinientherapie ein längeres OS bzw. PFS aufwiesen als Männer (Schütte et al. (2016)). Damit sollte diskutiert werden, ob ein besseres Ansprechen der Frauen auf die TKI-Therapie viel eher mit einer primär niedrigeren Mortalität der Frauen (Mauvais-Jarvis et al. (2020), Hägg and Jylhävä (2021)) zusammenhängt.

Sowohl Hasegawa et al. (2015), als auch Schütte et al. (2016) zeigten jedoch, dass auch Männer von einer TKI-Therapie bei einem EGFR-mutierten NSCLC profitieren können. In multivariaten Analysen zweier Studien aus den Jahren 2004 und 2019 konnten keine signifikanten Vorteile eines Geschlechts sowohl im Hinblick auf das Ansprechen der TKI-Therapie als auch für das mediane Überleben dargestellt werden (Pérez-Soler et al. (2004), Kim et al. (2019)). Auch für das mediane PFS konnte kein Vorteil einer TKI-Therapie für ein Geschlecht festgestellt werden (Morita et al. (2009)). Zeng et al. publizierten 2013 ein ähnliches Ergebnis, welches aussagt, dass das OS und PFS für Männer und Frauen, unabhängig von der Therapielinie, nahezu gleich sei (Zeng et al. (2013)).

Die multivariable Cox-Regressionsanalyse dieser Arbeit zeigte jedoch ein anderes Ergebnis. Hier zeichnete sich ein höheres Risiko für Frauen, früher als Männer zu versterben oder einen Tumorprogress zu entwickeln, ab. Dies steht im Kontrast zu den Medianen für das OS für Frauen, sowohl ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch für den Zeitpunkt des Therapiebeginns in dieser Analyse. Ein Grund für das widersprüchliche Ergebnis ist, dass Männer in dieser Analyse

einen minimal höheren medianen Baseline-Karnofsky-Index hatten. Je höher der Karnofsky-Index, desto fitter und selbstständiger war der Patient bei der Diagnosestellung. Dies geht mit einer besseren Überlebensprognose einher. Da die *Hazard-Ratio*, welche sich aus den Hazardraten berechnet, u.a. in Abhängigkeit des Karnofsky-Indexes modelliert wurde, ergab sich nun für Frauen eine höhere HR.

Alter

In dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten unabhängig vom Alter Vorteile aus der Tyrosinkinasetherapie ziehen können. Ein adäquater Vergleich zwischen Erst- und Zweitlinientherapie bezüglich des Alters war hier jedoch nicht möglich, da das Durchschnittsalter in diesen beiden Subgruppen sehr stark differierte.

Da das Alter bei Diagnosestellung auch einen Einfluss auf das mediane Überleben hat, ist es notwendig, die Altersverteilung innerhalb der beiden Subgruppen zu vergleichen. Da der Abstand zwischen den einzelnen Mittelwerten 7,02 Jahre betrug, ist es möglich, dass die Patienten mit einer Erstlinien-TKI-Therapie bereits im Vorhinein schlechtere Überlebenschancen hatten. Eine weitere Erklärung ist, dass bei jüngeren Patienten vor dem Einsatz der Tyrosinkinaseinhibitoren noch eine nicht-palliative Therapie angestrebt wurde und es somit bei jüngeren Patienten seltener zu einem Erstlinieneinsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren kam. Die Wahrscheinlichkeit, ein langes medianes Überleben zu haben, sinkt mit steigendem Alter der Patienten. Darüber hinaus ist die Frage zu klären, ob ältere Menschen bei der Diagnose des NSCLC eher eine TKI-Erstlinientherapie mit einem niedrigeren Nebenwirkungsspektrum als Therapieempfehlung bekamen als jüngere Patienten. Damit ist es nur sehr eingeschränkt möglich, das mediane OS zu vergleichen und ein Vergleich des medianen PFS ist hierfür besser geeignet, obwohl dies auch mit den gleichen Einschränkungen betrachtet werden sollte.

Wu et al. (2018) zeigten, dass ältere Patienten im Besonderen hinsichtlich des PFS und OS von einer TKI-Therapie profitieren können. Dabei wurde bei Wang and Li (2019) ein Vorteil der Afatinib-Therapie bei Patienten über 75 Jahren gegenüber einer Gefitinib-Therapie hinsichtlich des OS und PFS dargestellt. Chiu et al. (2015) beschrieben sogar ein höheres Alter der Patienten (>70 Jahre) als einen positiven prädikativen Faktor für das PFS bei einem EGFR-mutierten NSCLC. Auch in anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass ältere Patienten von einer TKI-Therapie profitieren können (Argiris and Mittal (2004), Inoue et al. (2009), Lee et al. (2017)).

In mehreren Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jüngeren und älteren Patienten bezüglich des Behandlungserfolges (verlängertes OS oder PFS) dargestellt werden (Wheatley-Price et al. (2008), Zeng et al. (2013), Lin et al. (2016), Schütte et al. (2016), Kim et al. (2019)). Dennoch besteht bei zunehmendem Alter ein höheres Sterberisiko als bei jüngeren

Patienten (Lee et al. (2014)). Bei Wheatley-Price et al. (2008) wurde angenommen, dass ältere Patienten Nebenwirkungen weniger akzeptieren als jüngere Patienten. Das kann wiederum zu einer vermehrten Dosisreduktion bei älteren Patienten im Verlauf der Therapie führen. Die Folge dessen wäre möglicherweise ein geringerer Nutzen für ältere Patienten bei einer TKI-Therapie.

EGFR-Mutation

In vielen Studien wurde diskutiert, ob es einen Zusammenhang der verschiedenen EGFR-Mutationen und des zur Anwendung gekommenen Medikamentes hinsichtlich des OS gibt. Auch die Häufigkeit einzelner EGFR-Mutationen und die Verteilung in der Bevölkerung ist von entscheidender Relevanz, um eine spezifische Aussage hinsichtlich des *Outcomes* zu treffen. Frauen, Nichtraucher, Patienten mit einem Adenokarzinom und asiatischer Herkunft sprechen beispielsweise häufiger auf Tyrosinkinaseinhibitoren an, da sie eine größere Inzidenz von EGFR-Mutationen beim Lungenkarzinom haben (Mitsudomi and Yatabe (2010)).

In der vorliegenden Analyse lag die Exon-19-Mutation am häufigsten vor, was auch in anderen Studien als Ergebnis ermittelt wurde (Shigematsu and Gazdar (2006), Sharma et al. (2007), Cho et al. (2012)). Tokumo et al. (2005) zeigten darüber hinaus, dass die Exon-19-Mutation bei Männern wesentlich öfter vorkommt als bei Frauen, während die Exon-21-Mutation bei Frauen ein größeres Vorkommen hat. In der vorliegenden Analyse lag bei zehn Frauen eine Exon-19-Mutation vor und bei acht Frauen eine Exon-21-Mutation. Aufgrund der geringen Patientenzahl lässt sich hier keine generelle Aussage treffen, ob eine bestimmte Mutationsart häufiger in einem Geschlecht auftritt als in dem anderen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens, konnte mithilfe der Cox-Regressionsanalyse ein Vorteil bei Vorliegen einer Exon-21-Mutation festgestellt werden. In der Literatur gibt es bezüglich des Vorteils einer Mutation gegenüber einer anderen unterschiedliche Angaben. Während bei Fukuoka et al. (2011) und Igawa et al. (2014) kein eindeutiger Unterschied für das OS und PFS zwischen einer Exon-19-Deletion und einer L858R-Mutation festgestellt werden konnte, wurde bei Shigematsu et al. (2005) und Satouchi et al. (2007) ein Vorteil von Patienten mit einer L858R-Mutation beschrieben.

Die Mehrheit der Studien zeigte jedoch einen Vorteil einer Exon-19-Mutation gegenüber einer Exon-21-Mutation auf. So wiesen Jackman et al. (2006), Riely et al. (2006), Zhu et al. (2008), Zhang et al. (2014), Chiu et al. (2015), Hasegawa et al. (2015), Lee et al. (2015), Wu et al. (2015) und Schütte et al. (2016) ein längeres medianes PFS und OS für Patienten mit einer diagnostizierten Exon-19 Mutation nach. Patel et al. (2017) und Hong et al. (2019) stellten darüber hinaus fest, dass Patienten mit einer Exon-19-Deletion sowohl von einer Erstlinien-, als auch einer Zweitlinien-TKI-Therapie mehr als Patienten mit einer Exon-21-Mutation profitieren. Hong et al. (2019)

beschrieben auch, dass Patienten mit einer L858R-Mutation eher von einer TKI-Zweitlinientherapie hinsichtlich des PFS profitieren konnten, während für Patienten mit einer Exon-19-Mutation kein Unterschied zwischen einer Erst- bzw. Zweitlinien-TKI-Therapie beschrieben wurde.

Ein Erklärungsansatz für den Unterschied in der TKI-Antwort zwischen Tumoren mit einer Deletionsmutation und einer L858R-Mutation könnte laut Sordella et al. (2004) und Mitsudomi et al. (2005) im Tyrosinrest Y845 liegen. Dieser sei zwar in der Missense-Mutante L858R stark phosphoryliert, nicht aber im Wildtyp oder in der Deletionsmutante. Er scheint daher bei der Unterscheidung zwischen den beiden Typen von EGFR-Mutationen einzigartig zu sein.

Eine TKI-Therapie zeige jedoch auch bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen ein gutes Ansprechen (Xu et al. (2016)). Das PFS und das OS waren bei seltenen EGFR-Mutationen jedoch deutlich niedriger als bei Patienten mit einer Exon-19-Deletion oder einer L858R-Mutation (Watanabe et al. (2014), Baek et al. (2015), Chiu et al. (2015), Heigener et al. (2015), Akula et al. (2018), Watanabe et al. (2018), Wang et al. (2019)).

Ungefähr 12 % aller EGFR-mutierten Patienten weisen eine Exon-20-Insertion auf (Riess et al. (2018)). Bei Patienten mit einer bekannten Exon-20-Mutation konnte in mehreren Studien keine Verbesserung der Tumorsituation unter einer TKI-Therapie nachgewiesen werden, sondern maximal eine *stable-disease*-Situation unter alleiniger Erlotinib-Behandlung oder in Kombination mit einer Chemotherapie (Greulich et al. (2005), Sequist et al. (2007), Yasuda et al. (2012), Yasuda et al. (2013), Riess et al. (2018)). Auch in dieser Analyse konnten die beiden Patienten mit einer Exon-20-Mutation nicht von den Tyrosinkinaseinhibitoren profitieren. Es sollte in der Zukunft also eine genauere genetische Untersuchung durchgeführt werden, um Patienten mit einer Exon-20-Mutation die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen.

Kim et al. (2019) zeigten darüber hinaus, dass bei seltenen EGFR-Mutationen Afatinib eine bessere Wirkung als Erlotinib oder Gefitinib zeigt. Dies konnte auch in zwei Fallberichten über den Therapieerfolg bei einer Exon-20-Mutation dargestellt werden (Duan et al. (2018), Watanabe et al. (2018)). Dem gegenüber steht jedoch ein anderer Fallbericht, bei dem ein Patient mit einer nachgewiesenen Exon-20-Mutation nach der Afatinib-Therapie zügig eine T790M-Mutation und einen Progress entwickelte. Unter einer Chemotherapie kam es dann zu einer Symptomverbesserung (Russo et al. (2017)). In weiteren Studien sollten mögliche neue Therapieformen für Patienten mit einem NSCLC und einer T790M-Mutation und/oder einer Exon-20-Mutation genauer untersucht werden.

Histologie

Wie in der Einleitung bereits erläutert, haben Patienten mit einem Adenokarzinom eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer EGFR-Mutation als Patienten mit einer anderen

Histologie (Kosaka et al. (2004), Mitsudomi and Yatabe (2010)). Dies ist auch der Grund, dass es in der vorliegenden Analyse nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation und einem Nicht-Adenokarzinom gab.

In der vorliegenden Analyse war das mediane OS ab Beginn der TKI-Therapie bei Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom niedriger als bei Patienten mit einem Adenokarzinom. Damit kann angenommen werden, dass Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation und einem Adenokarzinom mehr von einer TKI-Therapie profitieren als Patienten mit einer anderen Histologie. In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass die HR für das PFS für Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom bei 0,25 lag. Damit war das Risiko für Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom einen Tumorprogress zu entwickeln kleiner als für Patienten mit einem Adenokarzinom. Es ist jedoch prinzipiell zu sagen, dass zum einen nur bei drei Patienten eine andere Tumorstudie als das Adenokarzinom vorlag und zum anderen, dass sowohl Patienten mit einem adenosquamösen Karzinom sowie einem großzelligen Karzinom in einer Gruppe zusammengefasst wurden. Dieses Vorgehen wurde zwar auch in mehreren anderen Studien gewählt, wie beispielsweise bei Tsao et al. (2005) oder auch in der REASON-Studie von Schütte et al. (2016), ist jedoch im Hinblick auf die Aussagekraft zu diskutieren. Weiterhin waren die Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom in dieser Analyse auch alles Nichtraucher gewesen, was insgesamt auch prognostisch günstig wirkte. Für das OS ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie ab dem Zeitpunkt des TKI-Therapiebeginns waren die HR-Werte nahe eins mit einem sehr großen Konfidenzintervall. Daher lassen sich diese Werte nur schwer als Vor- oder Nachteil für eine Histologie bezüglich des Überlebens interpretieren.

Cho et al. zeigten, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit einer TKI-Therapie bei einem EGFR-mutierten Nicht-Adenokarzinom nur bei 50 % liegt, während sie bei Patienten mit einem EGFR-mutierten Adenokarzinom bei 77,7 % liegt. Als Erfolg wurde hierbei ein komplettes oder partielles Ansprechen gewertet. Das mediane OS bei EGFR-positiven Patienten mit einem Adenokarzinom lag hier bei 32,9 Monaten und das mediane PFS bei 11,3 Monaten (Cho et al. (2012)). Auch Jiang et al. (2019) zeigten, dass Patienten mit einem Adenokarzinom ein besseres Ansprechen auf eine TKI-Therapie haben als Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom. Dennoch können auch Patienten mit einem Nicht-Adenokarzinom von einer TKI-Therapie profitieren. Daher sollten auch diese Patienten auf eine EGFR-Mutation getestet werden (Zeng et al. (2013)).

Behandlung in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus

Das UICC-Stadium IV zeichnet sich durch Fernmetastasen aus (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.110 f.). In dieser Analyse wurden die Subgruppen von Patienten ohne Fernmetastasen und Patienten mit Fernmetastasen des Lungenkarzinoms gebildet. Für das mediane OS ab Beginn der TKI-Therapie sowie das mediane PFS war auffällig, dass

Patienten ohne Fernmetastasen weniger von der TKI-Therapie profitierten als Patienten mit einem fernmetastasierten Lungenkarzinom. Die 95 %-Konfidenzintervalle waren in beiden Gruppen allerdings sehr breit.

Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da normalerweise ein niedrigeres Tumorstadium bzw. das Fehlen einer Fernmetastasierung prognostisch günstiger hinsichtlich des medianen Überlebens ist. Dennoch muss auch hier die geringe Patientenzahl Betrachtung finden, sodass für dieses Ergebnis eine weitere Prüfung durch andere Studien nötig ist. Eine univariable Analyse von Zeng et al. postulierte 2013, dass es keinen eindeutigen Unterschied bezüglich des OS und PFS bei Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC und UICC-Stadium III bzw. IV gäbe (Zeng et al. (2013)). Ähnlich wie für das OS ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose für eine TKI-Zweitlinientherapie ist auch hier dieses OS für Patienten ohne einer Fernmetastasierung größer als für die Patienten mit. Die Begründung hierfür wurde bereits oben aufgeführt.

In dieser Analyse lagen bei fünf Patienten zerebrale Metastasen vor. Schuler et al. und Kato et al. postulierten jedoch, dass bei Patienten mit Hirnmetastasen kein eindeutiger Vorteil einer TKI-Therapie (Afatinib) gegenüber einer Chemotherapie hinsichtlich des OS zu verzeichnen sei. Für das PFS könne jedoch ein Vorteil der Afatinib-Therapie bei Patienten mit Hirnmetastasen und einer Exon-19-Deletion aufgezeigt werden. Dies gelte jedoch nicht für Patienten mit einer L858R-Mutation (Kato et al. (2015), Schuler et al. (2016)). Weiterhin zeigten Ceresoli et al. (2004), dass eine TKI-Therapie bei symptomatischen Patienten mit Hirnmetastasen zu einem Rückgang der Symptomatik führen könne. Demnach sollte eine TKI-Therapie auch bei Patienten mit zerebralen Metastasen empfohlen werden.

Auch die Anzahl der Metastasen ist ein entscheidender prädiktiver Faktor für das mediane Überleben, welches jedoch nicht in dieser Analyse betrachtet werden konnte. Das mediane PFS für Patienten mit mehr als drei Metastasen betrug in einer Studie von 2014 9,9 Monate, wohingegen das PFS für Patienten mit einer oder zwei Metastasen 11,9 Monate betrug (Lee et al. (2014)). Die Anzahl der Metastasen sollte in zukünftigen Studien mit einer höheren Patientenzahl betrachtet werden.

Medikation

Wie schon angedeutet, spielt auch die Medikation eine entscheidende Rolle für die Überlebensprognose. Die Wahl der Medikation richtet sich dabei unter anderem nach der Nebenwirkungsrate sowie der Ansprechrate. Es konnte in dieser Analyse gezeigt werden, dass Patienten mit einer Erlotinib-Therapie im Median länger lebten als Patienten mit einer anderen TKI-Medikation. Bei der Cox-Regressionsanalyse fiel auf, dass vor allem Patienten mit einer Afatinib-Therapie ein schlechteres *Outcome* hinsichtlich ihres OS und PFS hatten. Der p-Wert für die HR für Gefitinib

war sehr hoch, sodass hier nicht von einem Nachteil der Erlotinib-Therapie gegenüber der Gefitinib-Therapie gesprochen werden kann.

Ein Vorteil der Erlotinib-Therapie wurde auch bei Otsuka et al. (2015) festgestellt. Dies steht im Kontrast zur Studie von Jackman et al. (2006), welche einen Vorteil von Gefitinib gegenüber Erlotinib bezüglich der Ansprechrate (jedoch nicht im Hinblick auf das PFS oder OS) darstellte. Urata et al. (2016) beschrieben für Gefitinib eine geringere Toxizität als für Erlotinib, sodass auch hier Gefitinib als Therapie tendenziell empfohlen werden sollte.

In mehreren Analysen konnte jedoch kein Vorteil eines Medikaments bei einem Vergleich zwischen Gefitinib und Erlotinib gezeigt werden (Riely et al. (2006), Zeng et al. (2013), Urata et al. (2016), Jiang et al. (2019); Lin et al. (2019)). Auch Haspinger et al. (2015) konnten bezüglich des OS und PFS keinen Unterschied zwischen Erlotinib und Gefitinib erkennen, jedoch empfahlen sie, Erlotinib aufgrund der seltener vorkommenden Hypertransaminasaemie zu bevorzugen.

In einer großen Metastudie von Yang et al. wurde in einer vergleichenden Analyse zwischen Afatinib und Gefitinib sowie Afatinib und Erlotinib herausgefunden, dass sich Afatinib und Gefitinib hinsichtlich des *Outcomes* (PFS/OS) nicht eindeutig unterscheiden. Auch Erlotinib und Afatinib hätten in der Erstlinientherapie eine ähnliche Effektivität, jedoch überwiege in der Zweitlinientherapie der Vorteil von Afatinib gegenüber Erlotinib hinsichtlich des OS und PFS (Yang et al. (2017)). Bei Thongprasert et al. (2019) konnte nur bei 10 % der Patienten mit einer Afatinib-Zweitlinientherapie eine Krankheitsprogression nachgewiesen werden. Auch in der LUX-Lung-8-Studie wurde gezeigt, dass die Patienten mit der Zweitlinien-Afatinib-Therapie hinsichtlich des OS mehr profitieren können als Patienten mit einer Zweitlinien-Erlotinib-Therapie. Zusätzlich sei die Lebensqualität unter der Afatinib-Therapie besser als unter der Erlotinib-Therapie. Jedoch musste in der Afatinib-Gruppe bei einer wesentlich größeren Anzahl an Patienten aufgrund von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion vorgenommen werden (Soria et al. (2015)). Bei Yang et al konnte außerdem ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens einer Afatinib-Erstlinientherapie bei Patienten mit einer Exon-19-Mutation im Vergleich zu Patienten mit einer Exon-21-Mutation festgestellt werden (Yang et al. (2015)). Für Patienten mit einer Exon-19-Mutation und einem UICC-Stadium IV ist daher in der aktuellen Leitlinie eine Erstlinien-Afatinib-Therapie empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.230). Die Wirksamkeit des TKI ist also auch von der Mutationsart abhängig.

Bei Paz-Ares et al. (2017) war das OS zwischen den beiden Therapieoptionen Afatinib- und Gefitinib-Erstlinientherapie sehr ähnlich. Hier konnte aber eine 14-%ige Risikoreduktion für den Tod in der Patientengruppe mit einer Erstlinien-Afatinib-Therapie gegenüber der Patientengruppe mit einer Erstlinien-Gefitinib-Therapie beobachtet werden. Dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Park et al. stellten in der LUX-Lung-7-Studie einen Vorteil von Afatinib

gegenüber Gefitinib hinsichtlich des PFS und der Ansprechrate fest. Für das OS konnte jedoch kein Vorteil detektiert werden (Park et al. (2016), Park et al. (2019)). Mehrere Autoren beschrieben, dass Afatinib sowohl Wirkung gegen seltene EGFR-Mutationen als auch gegen eine Exon-18-Mutation zeigen könne (Banno et al. (2016), Ke and Wu (2016), Shen et al. (2017)). Jedoch sei auch Afatinib gegen Exon-20-Mutationen weniger effektiv (Hirano et al. (2015)).

Bei der Behandlung im MVZ des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau wurden Tyrosinkinaseinhibitoren häufig im Verlauf der Therapie gewechselt, um die Schwere der Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Zuordnung zu der jeweiligen TKI-Klasse erfolgte in dieser Analyse über die Länge der Einnahme. Das Medikament, das am längsten genommen wurde, wurde als Haupttherapie gewertet. Aufgrund dieser Tatsache war auf Basis der vorliegenden Analysedaten daher schwer festzustellen, ob tatsächlich ein Medikament gegenüber einem anderen einen OS- oder PFS-Vorteil bringt.

Raucherstatus

In vielen Studien wurde herausgefunden, dass eine positive Raucheranamnese ein schlechter prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten ist. Raucher hätten ein niedrigeres medianes Überleben als Nichtraucher (Fukuhara et al. (2015), Cha et al. (2016)), aber auch die Anzahl der *pack-years* habe Einfluss. Je mehr *pack-years* der Patient aufweise, desto schlechter seien sowohl das PFS, als auch das OS (Janjigian et al. (2009), Kim et al. (2014), Fukuhara et al. (2015)). Jedes zusätzliche *pack-year* senke *ceteris paribus* die Wahrscheinlichkeit, einen positiven EGFR-Mutationsstatus zu haben, um 5 % (Sequist et al. (2007)). Bei Zhang et al. konnte jedoch kein Unterschied für das PFS zwischen Nichtrauchern und Rauchern mit wenigen *pack-years* festgestellt werden. Das PFS bei Wenigrauchern war jedoch deutlich geringer als das PFS bei Starkrauchern (Zhang et al. (2018)). Eine Mitbetrachtung der *pack-years* ist in dieser Analyse jedoch nicht erfolgt. In den untersuchten Patientenakten war häufig lediglich der Raucherstatus erwähnt, teilweise auch, ob die Patienten in ihrem Leben jemals geraucht haben, jedoch selten die genaue Anzahl der *pack-years*. Weiterhin wurden Patienten mit weniger als fünf *pack-years* als Nichtraucher betrachtet. Dies erfolgte aufgrund der geringen Anzahl an Wenig-Rauchern und der bei Zhang et al. (2018) beschriebenen geringen Einflussnahme der wenigen *pack-years* auf das *Outcome* im Vergleich zu den Nichtrauchern.

In der vorliegenden Analyse konnte gezeigt werden, dass sowohl Raucher als auch Nichtraucher von einer TKI-Therapie profitieren können. Nichtraucher hatten jedoch einen größeren Benefit sowohl hinsichtlich des OS als auch des PFS. Dies konnte auch mithilfe der Cox-Regressionsanalyse nachgewiesen werden. Das Ergebnis ist mit den bisher publizierten Überlebenszeitanalysen und Studien vereinbar, die belegen, dass Rauchen lebenszeitverkürzend wirkt (Warren and Cummings (2013), Mantaka et al. (2018)). Nichtraucher sprechen besser auf eine TKI-Therapie an als

Raucher (Tokumo et al. (2005), Riely et al. (2006), Sequist et al. (2013), Cha et al. (2016), Westover et al. (2018), Jiang et al. (2019)). So war auch in der vorliegenden Analyse die HR für das PFS bei Rauchern wesentlich höher als bei Nichtrauchern.

In der deskriptiven Analyse dieser Arbeit war das Ergebnis, dass Nichtraucher mehr von einer TKI-Therapie profitieren, nicht eindeutig. Zwar waren die Mediane des PFS und OS für Nichtraucher höher als für Raucher, jedoch waren auch die p-Werte sehr hoch. Dies kann zum einen daran liegen, dass sehr geringe Patientenzahlen betrachtet wurden, aber auch daran, dass nur die Mediane beurteilt wurden. Zwar ist der Median gegenüber Ausreißern nicht so störanfällig wie der Mittelwert, jedoch gab es in dieser Analyse in der Subgruppe der Nichtraucher einige Patienten, die noch sehr lange nach TKI-Therapiebeginn lebten, während es solche Patienten in der Gruppe der Raucher nicht gab. Diese Patienten hätten durch die Verwendung des Mittelwertes einen größeren Einfluss auf die Auswertung des Überlebens, zumal aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht klar war, ob es sich bei diesen Patienten um Einzelfälle handelte, oder ob die meisten Nichtraucher nach einer TKI-Therapie länger leben als Raucher.

Weiterhin besteht die Frage, ob der Raucherstatus geschlechtsabhängig ist. In dieser Analyse waren nur zwei der insgesamt zehn Raucher weiblich. Das bedeutet, dass die Mehrheit der Männer (72,7 %) Raucher oder Ex-Raucher waren. Ein ähnliches Ergebnis konnte auch in einer niederländischen Studie aus dem Jahr 2018 gezeigt werden. Die Autoren beschrieben auch, dass Raucher häufiger mehrere Vorerkrankungen haben als Nichtraucher (Brandts and van den Brandt, Piet A (2018)). Das alles kann auch Einfluss auf das mediane Überleben eines Patienten haben und fand in dieser Analyse keine weitere Betrachtung.

Außerdem ist festzustellen, dass das mediane OS jeder einzelnen Gruppe auch innerhalb der Konfidenzintervalle der jeweils anderen Gruppen lag, was eine generelle Aussage zu den Überlebensprognosen der Gruppen in dieser Analyse nicht möglich macht. Dass jedoch auch Raucher von einer TKI-Therapie profitieren können, konnte bei Satouchi et al. gezeigt werden. Außerdem konnte bei einigen Autoren kein eindeutiger Unterschied für die mediane Überlebenszeit zwischen Raucher und Nichtraucher mit der gleichen Exonmutation festgestellt werden (Satouchi et al. (2007), Fukuhara et al. (2015)).

Laut Hamilton et al. (2006) sollte bei Rauchern eine TKI-Therapie in höheren Dosierungen angestrebt werden. Die empfohlene TKI-Dosierung richtet sich nach den Nichtrauchern und ist häufig als Therapie für Raucher zu niedrig. Auch bei Passivrauchern sollte eine Dosisanpassung erfolgen.

Bei Rauchern wurde außerdem bei Cha et al. (2016) eine höhere Mutationsfrequenz sowie ein anderes Mutationsspektrum gefunden als bei Nichtrauchern. Das wiederum kann dazu führen, dass es bei Rauchern ein anderes Tumorverhalten gibt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten

Raucher außerdem häufiger ein höheres T-Stadium als Nicht- oder Exraucher. Das N- und M-Stadium unterschied sich jedoch nicht signifikant.

Nebenwirkungen

Die *Compliance* der Patienten, aber auch die Fortführung einer Therapie, hängen stark von den Nebenwirkungen ab (Zhou et al. (2011)). In dieser Analyse traten vor allem Hautausschlag und Diarrhoe als Nebenwirkungen auf, was vergleichbar mit anderen Studienergebnissen ist (Mohamed et al. (2005), Satouchi et al. (2007), Sequist et al. (2008), Sequist et al. (2013), Paz-Ares et al. (2017)). Jeder TKI hat ein eigenes Nebenwirkungsspektrum und einige Nebenwirkungen treten beispielsweise bei einer Afatinib-Therapie häufiger auf als bei einer Gefitinib- oder Erlotinib-Therapie (Ke and Wu (2016), Ding et al. (2017)).

Pérez-Soler et al. (2004) postulierten, dass Patienten mit einer Hautreaktion auf die TKI-Therapie ein längeres Überleben hätten. Auch spiele es eine Rolle, wie stark die Hautnebenwirkung seien, da ein stärkerer Hautausschlag mit einer längeren Überlebenszeit korreliere als ein leichter. Allerdings wird auch hier kritisch angemerkt, dass die Patienten mit einer Ausschlagentwicklung der TKI-Therapie länger ausgesetzt waren. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei Mohamed et al. (2005), Lilenbaum et al. (2008) und Fiala et al. (2013) gezeigt werden. Dieses Phänomen könnte damit erklärt werden, dass Patienten, bei denen eine Hautnebenwirkung auftritt ein höheres Plasmalevel des Medikaments und damit auch eine höhere Wirkung auf den Tumor haben (Fiala et al. (2013)). Auch in der vorliegenden Analyse war ein besseres *Outcome* für das PFS und OS für Patienten mit Nebenwirkungen ersichtlich. Leider wurde in der ärztlichen Dokumentation keine Einteilung der Schwere der Nebenwirkungen vermerkt, sodass hier eine Differenzierung im Nachhinein nicht möglich war.

Wheatley-Price et al. (2008) beschrieben, dass ältere Patienten ein höheres Risiko für Nebenwirkungen mit Grad 3 oder 4 haben als jüngere Patienten. In dieser Analyse war der Altersmedian mit 69,56 Jahren relativ hoch, sodass dies ein Grund für die häufig aufgrund von Nebenwirkungen durchgeführte Dosisreduktion sein könnte.

Dosisadjustierung

Im Verlauf der Therapie musste häufig aufgrund von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion angestrebt werden. In der OPTIMAL-Studie wird dargestellt, dass Patienten mit einer TKI-Therapie deutlich seltener eine Dosisreduktion benötigen als Patienten mit einer Chemotherapie. Eine Dosisreduktion war nur bei 6 % der Patienten mit der TKI-Therapie und bei 56 % der Patienten mit einer Chemotherapie nötig (Zhou et al. (2011)).

Es fiel darüber hinaus in der vorliegenden Analyse auf, dass Patienten mit einer Dosisreduktion im Median ein längeres Überleben hatten als Patienten, bei denen keine Dosisreduktion stattfand.

Da Dosisreduktionen fast ausschließlich aufgrund von Nebenwirkungen durchgeführt werden und wie oben beschrieben das Auftreten von Nebenwirkungen häufig mit einem besseren Ansprechen der TKI-Therapie einhergeht, lässt sich dieses Phänomen erklären.

Sowohl die Dosisadjustierung, als auch das Eintreten von Nebenwirkungen sind Ereignisse, die erst im Verlauf der Therapie auftraten und daher nicht als Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg gewertet werden können. Dennoch darf die Dosisadjustierung als *Confounder* nicht vernachlässigt werden. In einer Studie wurden Patienten mit einem unbehandelten NSCLC und einer EGFR-Mutation pulsatil Dosen von Erlotinib verabreicht. Auch wenn die hohen Dosierungen keinen Vorteil für das PFS brachten, so war die Progression der Hirnmetastasen gegenüber früheren Studien mit einer niedrigeren Standard-Erlotinib-Dosis deutlich verringert (Arbour et al. (2018)).

In anderen Studien konnte jedoch keine Verschlechterung des Behandlungserfolges nach einer Dosisreduktion festgestellt werden (Yang et al. (2016), Schuler et al. (2019), Wang et al. (2019), Kim et al. (2019)). Die Patienten profitierten hierbei jedoch hinsichtlich der Nebenwirkungsrate deutlich. In der Studie von Yang et al. (2016) fand eine Dosisreduktion eher bei Frauen, Patienten mit einem niedrigen BMI und älteren Patienten statt. In dieser Analyse hing eine Dosisreduktion nicht von dem Geschlecht des Patienten ab. Auch das Alter spielte eine untergeordnete Rolle. Der Einfluss des BMIs konnte jedoch nicht nachgeprüft werden, da dieser nur unregelmäßig dokumentiert wurde.

Auch Fukuoka et al. (2003) und Kris et al. (2003) untersuchten den Einfluss der TKI-Dosierung auf das PFS und OS. Hierbei wurden Patienten mit einer 250mg/d-Dosierung und Patienten mit einer 500mg/d-Dosierung miteinander verglichen. Dabei fielen keine signifikanten Unterschiede auf. Es ist jedoch anzumerken, dass bei Fukuoka et al. der EGFR-Status nicht überprüft wurde. Damit hat diese Studie nur eine bedingte Aussagekraft für Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation. Patienten mit der geringeren TKI-Dosierung profitierten jedoch deutlich von der geringeren Nebenwirkungsrate, sodass eine Dosisadjustierung auch für das Wohlbefinden des Patienten, welches einen großen Einfluss auf die *Compliance* hat, von Relevanz ist (Fukuoka et al. (2003)).

Karnofsky-Index

Auch der Baseline-Karnofsky-Index ist, wie in dieser Analyse beschrieben, von prognostischer Relevanz. Miller et al. (2004) zeigten, dass Patienten mit einem Karnofsky-Index größer oder gleich 80 % ein besseres Ansprechen auf eine Gefitinib-Therapie haben als Patienten mit einem geringeren Karnofsky-Index. Wie in der Einleitung beschrieben, werden der Performance-Status und der Karnofsky-Index als Marker für die Leistungsfähigkeit der Patienten verwendet. Es ist davon auszugehen, dass ein hoher Performance-Status mit einem niedrigeren medianen OS und PFS einhergehen (Mohamed et al. (2005), Satouchi et al. (2007), Lee et al. (2017)).

Bei Inoue et al. konnte für 68 % der Patienten mit einem hohen Performance-Status (PS) und damit keiner Indikation für eine Chemotherapie während der Erstlinien-Gefitinib-Therapie eine Verbesserung des PS um 1-3 Skalenniveaus beobachtet werden. Ein statistischer Unterschied für das OS und PFS für Patienten mit einem PS von eins oder zwei und Patienten mit einem PS von drei oder vier wurde jedoch nicht beschrieben (Inoue et al. (2009)).

In dieser Analyse wird ersichtlich, dass das mediane Überleben und ein hoher Ausgangs-Karnofsky-Index positiv miteinander korrelieren. In der Cox-Regressionsanalyse konnte ein Anstieg des OS und des PFS mit der Zunahme des Karnofsky-Indexes dargestellt werden. In der deskriptiven Statistik konnte eine Verbesserung des OS und PFS alle zehn Prozentpunkte jedoch erst ab einem Karnofsky-Index von 70 % beobachtet werden. Der Grund für das im Median längere Überleben der Patienten mit einem Karnofsky-Index von 60 % als der mit 70 % war vermutlich, dass nur zwei Patienten mit einem so niedrigen Karnofsky-Index einer EGFR-Testung unterzogen wurden. Da es sich hier nur um so wenig Patienten handelt, ist das mediane OS hierbei nur sehr eingeschränkt mit den anderen Werten vergleichbar.

Park et al. (2013) analysierten Faktoren, die mit einem schlechten PFS und OS assoziiert sind. Diese waren ein ECOG PS-Status größer/gleich zwei, Knochenmetastasen, Lymphknotenmetastasen oder mehr als zwei Metastasen sowie eine L858R-Mutation. Der negative Einfluss von Metastasen auf das OS konnte in der vorliegenden Analyse, wie oben beschrieben, nicht verifiziert werden. Es konnte jedoch dargestellt werden, dass ein höherer Karnofsky-Index auch mit einem längeren OS einhergeht.

T790M

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist ein positives *Outcome* unter einer TKI-Therapie stark abhängig von dem Vorliegen einer T790M-Mutation (Xu et al. (2016), Mok et al. (2017), Westover et al. (2018)). Da sehr viele Patienten in dieser Analyse nicht bezüglich einer T790M-Mutation getestet wurden, ist eine genaue Interpretation hier nicht durchführbar. Es war lediglich möglich, die Patienten mit einem gesicherten positiven T790M-Status mit den Patienten mit einem gesicherten Nicht-Vorliegen einer T790-Mutation zu vergleichen.

T790M-Mutationen liegen laut aktueller Studienlage häufiger bei Patienten mit einer Deletionsmutation in Exon 19 (als bei L858R-Mutation) (Molina-Vila et al. (2008), Matsuo et al. (2016), Nosaki et al. (2016), Ke et al. (2017), Huang et al. (2018), Joo et al. (2018), Lin et al. (2019)), bei Patienten mit Hirnmetastasen (als bei Patienten ohne Hirnmetastasen), bei Rauchern (als bei Nichtrauchern) (Ke et al. (2017)) und bei Patienten, die länger als zehn Monate eine TKI-Therapie erhielten, vor (Matsuo et al. (2016), Huang et al. (2018)). Weiterhin beschrieben Lin et al. (2019) ein gehäuftes Auftreten einer T790M-Mutation bei Männern, bei einer stattgefundenen Erstlinien-

Gefitinib-Therapie sowie bei dem Vorliegen seltener EGFR-Mutationen. Im Gegensatz dazu konnte bei Wang et al. (2018) kein Zusammenhang zwischen der Entstehung einer T790M-Mutation und dem Geschlecht, dem Raucherstatus, dem Tumorstadiums, der Exonmutation oder dem Karnofsky-Index festgestellt werden.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Erstlinien-TKI-Therapie schneller eine T790M-Mutation entwickelten, je höher das PFS war. Daher wird davon ausgegangen, dass eine längere EGFR-TKI-Exposition eine T790M-Mutation induziert (Matsuo et al. (2016), Huang et al. (2018)). Bei Matsuo et al. war das PFS bei den Patienten mit einem positiven T790M-Status höher als bei Patienten mit einem negativen T790M-Status. Dies konnte jedoch nicht für das mediane Überleben nachgewiesen werden (Matsuo et al. (2016)).

In der vorliegenden Analyse war das mediane PFS der Patienten mit einem negativen T790M-Status höher als bei Patienten mit einem positiven T790M-Status. Eine T790M-Mutation wurde hier nur bei zwei Patienten nach einer längeren Dauer der Anwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren nachgewiesen. Mehrere Studien zeigten eine fehlende bzw. stark reduzierte Wirkung eines TKIs bei Patienten mit einem positiven T790M-Status (Xu et al. (2016), Kim et al. (2019)). Bei Wu et al. (2016) konnte bezüglich des PFS kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne einer nachgewiesenen T790M-Mutation festgestellt werden. Auch konnte hier kein auslösender Faktor für die Entwicklung einer T790M-Mutation detektiert werden.

Eine Betrachtung des T790M-Status in der Cox-Regressionsanalyse war in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht sinnvoll, da nur für 13 von den 36 Patienten ein T790M-Status vorlag und die Regressionsanalyse also nur auf 13 Beobachtungen gerechnet werden konnte. Damit wäre dieses Modell nicht aussagekräftig.

Weitere Einflussgrößen

Neben den in dieser Analyse näher betrachteten Einflussfaktoren auf das OS und PFS, gibt es weitere Faktoren, die hier nicht genauer beleuchtet wurden, aber einen Einfluss auf das mediane Überleben haben könnten. Hierzu zählt beispielsweise eine Tumoroperation oder eine Bestrahlung. Eine Operation fand bei neun Patienten statt, sodass bei diesen Patienten eine Verbesserung der Prognose aufgrund einer nicht-systemischen Therapie erzielt wurde. Nicht-systemische Therapien wurden in dieser Analyse nicht mitbetrachtet. Mitsudomi et al. (2010) zeigten, dass auch Patienten mit einem postoperativen Tumorrezidiv von einer Gefitinib-Therapie profitieren. Somit ist es sinnvoll, auch diese Patienten mit in diese Analyse einzubeziehen. Auch eine Anschlussbehandlung durch Chemotherapeutika ist von prognostischer Relevanz, insbesondere dann, wenn bei den Patienten ein positiver T790M-Status nachgewiesen wurde. In der vorliegenden Analyse fand bei neun Patienten im Anschluss an die TKI-Therapie eine Chemotherapie und/ oder eine

Therapie mit Osimertinib statt. Bei zwei dieser Patienten lag eine T790M-Mutation vor. Imai et al. (2018) zeigte, dass bei älteren Patienten nach dem Versagen einer Erstlinien-TKI-Therapie eine Zweitlinien-Chemotherapie angestrebt werden sollte, da diese lebensverlängernd wirken würde. Außerdem wurde keine Unterscheidung zwischen einer Zweitlinien-, Drittlinien- oder Viertlinien-TKI-Therapie getroffen. Dieses Verfahren wird jedoch durch Fukuoka et al. (2003) unterstützt.

Auch die Mutationsanalyse birgt mögliche Fehler. So fand bei fünf Patienten im Laufe der Therapie eine Rebiopsie statt und bei vier dieser Patienten konnte die ursprüngliche Mutation dabei nicht mehr detektiert werden. Bei einer Rebiopsie gibt es mehrere mögliche Probeentnahmearten mit unterschiedlicher Erfolgsquote. Im Fall einer Fibrose oder einer Entzündung ist eine Quantifizierung des Tumorgehaltes außerdem schwieriger. Dadurch kann es beispielsweise zu einer Überschätzung von neoplastischen Zellen kommen (Arcila et al. (2011)). Viele Mutationen, über die nur einmal berichtet wurde, können somit technische Artefakte sein (Ladanyi and Pao (2008)). Bei dem Fehlen einer EGFR-Mutation ist das Ansprechen der TKI-Therapie schlechter und könnte zu Verfälschungen des *Outcomes* in dieser Analyse führen.

Cappuzzo et al. beschrieben 2005, dass die EGFR-Genkopienzahl einen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen einer TKI-Therapie, das PFS und das OS haben. Somit haben Patienten mit einer höheren Genkopienzahl und einer TKI-Therapie ein besseres *Outcome* (Cappuzzo et al. (2005), Takano et al. (2005), Fukuoka et al. (2011)). Der Einfluss der Genkopienzahl fand in der vorliegenden Analyse jedoch keine Betrachtung und sollte in späteren Studien näher untersucht werden.

Weiterhin ist ein auf das Überleben stark prognostisch wirkender Faktor nicht in dieser Analyse betrachtet worden. So lag bei zwei Patienten ein weiteres Karzinom vor (Rektum- beziehungsweise Basalzellenkarzinom). Bei einem Patienten war ein Diabetes mellitus und bei einem Patienten eine Lungenarterienembolie und ein Hypertonus bekannt. Ein weiterer Patient hatte eine Herzinsuffizienz und einen zusätzlichen Diabetes mellitus. Diese Nebendiagnosen wurden in dieser Analyse nicht mitbetrachtet, obwohl sie für das mediane Überleben eine entscheidende Bedeutung haben.

Die Lebensqualität, ein essenzieller Faktor in der Analyse von Krebstherapien, fand, unter anderem aufgrund des Studiendesigns, keine weitere Berücksichtigung. Die Lebensqualität konnte im Nachhinein nicht mehr nachvollzogen werden.

5.3. Ausblick

In dieser Analyse wurden nur Tyrosinkinaseinhibitoren der ersten und zweiten Generation miteinander verglichen. Seit 2018 ist jedoch auch Osimertinib, ein TKI der dritten Generation als Therapie bei fortgeschrittenem NSCLC zugelassen.

In der FLAURA-Studie wurde 2018/2019 ein Vorteil hinsichtlich des medianen PFS und OS von Patienten mit einer Osimertinib-Therapie gegenüber von Patienten mit einer TKI-Therapie mit Gefitinib oder Erlotinib festgestellt (Soria et al. (2018), Gelatti et al. (2019)). Soria et al. (2018) berichten von seltenen Therapieabbrüchen unter einer Osimertinib-Therapie.

Im Vergleich zu Therapien mit anderen TKIs konnten besonders Patienten mit selteneren Exonmutationen (weder eine Exon-19-Deletion, noch eine L858R-Substitution) von einer Osimertinib-Therapie profitieren (Gelatti et al. (2019)). Auch eine T790M-Mutation scheint auf diesen TKI anzusprechen (Mok et al. (2017), Gao et al. (2019), Gelatti et al. (2019)).

Bei Ballard et al. (2016) konnte eine höhere Konzentration von Osimertinib als von Afatinib und Gefitinib im Gehirn nachgewiesen werden. Damit kann angenommen werden, dass Osimertinib auch für Patienten mit Hirnmetastasen besser geeignet ist.

In nachfolgenden Studien ist ein Einfluss von Nebenwirkungen und einer Dosisadjustierung auf den Therapieerfolg näher zu prüfen. Außerdem sind weitere multizentrische Studien zum Vergleich zwischen einer Erst- und einer Zweitlinien-TKI-Therapie mit größeren Patientenzahlen zur Ergebnisvalidierung nötig. Da, wie bereits in der Einleitung beschrieben, der TKI-Metabolismus hauptsächlich auf das CYP-System zurückzuführen ist, könnte eine Steigerung der TKI-Aktivität durch die Verwendung spezifischer CYP-Inhibitoren in Erwägung gezogen werden (Alfieri et al. (2011)).

Filosto et al. (2013) stellen eine Src-Aktivierung unter einer Zigarettenrauchexposition fest, welche durch Inhibitoren zusätzlich zu der TKI-Therapie gehemmt werden könnte. Auch Zhang et al. (2015) empfehlen in einer Metaanalyse, dass Patienten mit einer positiven Raucheranamnese zusätzlich zu den Tyrosinkinaseinhibitoren Src-Inhibitoren oder Antioxidantien zur Wirkungsverstärkung der TKIs erhalten sollten.

Die S3-Leitlinie empfiehlt zusätzlich zu den molekularpathologischen Untersuchungen auch eine immunhistochemische Untersuchung einer möglichen PD-L1-Expression. Bei einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ kann bspw. eine Therapie mit Pembrolizumab angeboten werden (Reck et al. (2016), Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.203).

6. Zusammenfassung

Die Behandlung eines EGFR-mutierten NSCLC ist weiterhin Gegenstand mehrerer aktueller Studien. Eine molekulare Testung sollte vor Therapiebeginn dringend durchgeführt werden. Die S3-Leitlinie empfiehlt dies auch für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und von Nie-/ oder Leichtrauchern (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018), S.123).

Es ist notwendig, prognoseverbessernde prätherapeutische und therapeutische Faktoren zu ermitteln, um ein maximales Ansprechen und eine bestmögliche Therapie für die Patienten zu gewährleisten. So konnte anhand dieser Analyse gezeigt werden, dass Patienten mit einem niedrigen Alter, einer negativen Raucheranamnese, dem Vorliegen einer Exon-21-Mutation und einem hohen Karnofsky-Status besonders von einer TKI-Therapie profitieren können. Weiterhin ist das Nichtvorliegen einer T790M-Mutation als prognostisch günstig einzustufen, was mit der Literatur vereinbar ist. Über den Vorteil einer spezifischen Mutation gegenüber einer anderen gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. Jedoch unterstützt die Mehrheit der Studien die Hypothese, dass Patienten mit einer Exon-19-Mutation mehr von einer TKI-Therapie profitieren (Jackman et al. (2006), Riely et al. (2006), Zhu et al. (2008), Zhang et al. (2014), Hasegawa et al. (2015), Lee et al. (2015), Wu et al. (2015), Schütte et al. (2016)). Insgesamt ist eine TKI-Therapie deutlich nebenwirkungärmer als eine Chemotherapie, sodass diese bei gleichzeitig besserem OS und PFS unbedingt Patienten mit einem fortgeschrittenem Stadium empfohlen werden sollte (Mok et al. (2009), Mitsudomi et al. (2010), Zhou et al. (2011), Han et al. (2012), Rosell et al. (2012), Wu et al. (2014), Wu et al. (2015)).

Patienten mit einer TKI-Erstlinientherapie haben weiterhin einen Vorteil gegenüber Patienten mit einer TKI-Zweitlinientherapie. Es konnten in der vorliegenden Analyse hierfür zwar nur Tendenzen festgestellt werden, jedoch sollte eine Chemotherapie bei Patienten mit einer positiven EGFR-Mutation und einem NSCLC in einem fortgeschrittenen Stadium streng diskutiert werden.

Auch das Therapiekonzept ist ein wesentlicher Prognosefaktor. In der Literatur gibt es unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Vorteils eines Medikamentes gegenüber eines anderen. In der vorliegenden Analyse konnte ein Vorteil einer Erlotinib-Therapie gegenüber anderen TKI-Therapieformen aufgezeigt werden. Dies wurde auch durch Otsuka et al. (2015) bestätigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neben der generellen Verwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren als Therapie bei einem NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation auch die Therapielinie sowie mehrere prätherapeutische Faktoren von prognostischer Relevanz sind. Weiterhin geht eine geringe Nebenwirkungsrate, wie sie bei Tyrosinkinaseinhibitoren auftritt, mit einer höheren Lebensqualität einher. Dies sollte auch in der Beurteilung des *Outcomes* berücksichtigt werden.

Außerdem sollte bei Patienten mit nicht akzeptablen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion des TKIs durchgeführt werden, da sich dies nicht negativ auf das *Outcome* der Therapie auswirkt und gleichzeitig die *Compliance* der Patienten erhöhen kann.

7. Literatur

- Akula S, Kamasani S, Sivan SK et al. Computational Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Predicts Differential Drug Sensitivity Profiles toward Kinase Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13 (5): 721–726.
- Alberg AJ, Brock MV, Ford JG et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e1S-e29S.
- Alfieri RR, Galetti M, Tramonti S et al. Metabolism of the EGFR tyrosin kinase inhibitor gefitinib by cytochrome P450 1A1 enzyme in EGFR-wild type non small cell lung cancer cell lines. *Molecular Cancer* 2011; 10 (1): 143.
- Ando M, Okamoto I, Yamamoto N et al. Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (16): 2549–2556.
- Arbour KC, Kris MG, Riely GJ et al. Twice weekly pulse and daily continuous-dose erlotinib as initial treatment for patients with epidermal growth factor receptor-mutant lung cancers and brain metastases. *Cancer* 2018; 124 (1): 105–109.
- Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K et al. Rebiopsy of Lung Cancer Patients with Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Enhanced Detection of the T790M Mutation Using a Locked Nucleic Acid-Based Assay. *Clinical Cancer Research* 2011; 17 (5): 1169.
- Argiris A, Mittal N. Gefitinib as first-line, compassionate use therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43 (3): 255–261.
- Baek JH, Sun J-M, Min YJ et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer except both exon 19 deletion and exon 21 L858R: A retrospective analysis in Korea. *Lung Cancer* 2015; 87 (2): 148–154.
- Ballard P, Yates JWT, Yang Z et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clinical Cancer Research* 2016; 22 (20): 5130.
- Banno E, Togashi Y, Nakamura Y et al. Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: What is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor? *Cancer Sci* 2016; 107 (8): 1134–1140.

- Bezjak A, Tu D, Seymour L et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3831–3837.
- Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ* 2004; 328 (7447): 1073.
- Brandts L, van den Brandt, Piet A. Sex-specific associations between smoking habits and reaching longevity: Netherlands Cohort Study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2018; 18 (8): 1249–1258.
- Cappuzzo F, Ardizzoni A, Soto-Parra H et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy by ZD 1839 (Iressa) in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41 (2): 227–231.
- Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene and Protein and Gefitinib Sensitivity in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (9): 643–655.
- Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, Quintás-Cardama A. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *New England Journal of Medicine* 2011; 364 (10): 947–955.
- Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Ann Oncol* 2004; 15 (7): 1042–1047.
- Cha YK, Lee HY, Ahn M-J et al. The impact of smoking status on radiologic tumor progression patterns and response to epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations. *J Thorac Dis* 2016; 8 (11): 3175–3186.
- Chiu C-H, Yang C-T, Shih J-Y et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Response in Advanced Lung Adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I Mutations. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10 (5): 793–799.
- Cho S-H, Park LC, Ji JH et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma NSCLC patients with EGFR mutation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70 (2): 315–320.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers 1988.
- Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *European Respiratory Review* 2014; 23 (133): 356.

- Debieuvre D, Oster J-P, Riou R et al. The new face of non-small-cell lung cancer in men: Results of two French prospective epidemiological studies conducted 10 years apart. *Lung Cancer* 2016 (91): 1–6.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0; <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (15 Apr 2020, date last accessed).
- Ding PN, Lord SJ, GebSKI V et al. Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12 (4): 633–643.
- Douillard J-Y, Ostoros G, Cobo M et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *British Journal of Cancer* 2014; 110 (1): 55–62.
- Duan H, Peng Y, Cui H et al. Effectiveness of afatinib after ineffectiveness of gefitinib in an advanced lung adenocarcinoma patient with a single EGFR exon 20 S768I mutation: a case report. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 2303–2309.
- Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Skin rash as useful marker of erlotinib efficacy in NSCLC and its impact on clinical practice. *Neoplasma* 2013; 60 (1): 26–32.
- Filosto S, Baston DS, Chung S et al. Src mediates cigarette smoke-induced resistance to tyrosine kinase inhibitors in NSCLC cells. *Molecular Cancer Therapeutics* 2013; 12 (8): 1579–1590.
- Filosto S, Becker CR, Goldkorn T. Cigarette Smoke Induces Aberrant EGF Receptor Activation That Mediates Lung Cancer Development and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors. *Molecular Cancer Therapeutics* 2012; 11 (4): 795.
- Fukuhara T, Maemondo M, Inoue A et al. Factors associated with a poor response to gefitinib in the NEJ002 study: Smoking and the L858R mutation. *Lung Cancer* 2015; 88 (2): 181–186.
- Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29 (21): 2866–2874.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21 (12): 2237–2246.

- Gao W, He J, Jin S-D et al. Association Of Initial Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment And EGFR Exon 19 Deletion With Frequency Of The T790M Mutation In Non-Small Cell Lung Cancer Patients After Resistance To First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 9495–9504.
- Gelatti ACZ, Drilon A, Santini FC. Optimizing the sequencing of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2019; 137: 113–122.
- Greulich H, Chen T-H, Feng W et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLOS Medicine* 2005; 2 (11): e313.
- Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C et al. First-Line Erlotinib Followed by Second-Line Cisplatin-Gemcitabine Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TORCH Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (24): 3002–3011.
- Gupta R, Dastane AM, Forozan F et al. Evaluation of EGFR abnormalities in patients with pulmonary adenocarcinoma: the need to test neoplasms with more than one method. *Modern Pathology* 2009; 22 (1): 128–133.
- Hamilton M, Wolf JL, Rusk J et al. Effects of Smoking on the Pharmacokinetics of Erlotinib. *Clinical Cancer Research* 2006; 12 (7): 2166.
- Han J-Y, Park K, Kim S-W et al. First-SIGNAL: First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (10): 1122–1128.
- Han S-W, Kim T-Y, Hwang PG et al. Predictive and Prognostic Impact of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (11): 2493–2501.
- Hasegawa Y, Ando M, Maemondo M et al. The role of smoking status on the progression-free survival of non-small cell lung cancer patients harboring activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations receiving first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor versus platinum doublet chemotherapy: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Oncologist* 2015; 20 (3): 307–315.
- Haspinger ER, Agustoni F, Torri V et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015; 94 (2): 213–227.

- Heigener DF. EGFR-Testung bei Lungenkarzinom/ Therapiestratifikation für die Erstlinientherapie; https://www.journalonko.de/artikel/lesen/EGFRTestung_bei_LungenkarzinomTherapiestratifikation_fuer_die_Erstlinientherapie (26 Nov 2019, date last accessed).
- Heigener DF, Schumann C, Sebastian M et al. Afatinib in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations Pretreated With Reversible EGFR Inhibitors. *Oncologist* 2015; 20 (10): 1167–1174.
- Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J et al. Phase I and Pharmacologic Study of OSI-774, an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19 (13): 3267–3279.
- Hirano T, Yasuda H, Tani T et al. In vitro modeling to determine mutation specificity of EGFR tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant EGFR mutants in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6 (36): 38789–38803.
- Hong W, Wu Q, Zhang J, Zhou Y. Prognostic value of EGFR 19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2019; 18 (4): 3887–3895.
- Hosgood HD3, Chapman RS, Wei H et al. Coal mining is associated with lung cancer risk in Xuanwei, China. *Am J Ind Med* 2012; 55 (1): 5–10.
- Huang Y-H, Hsu K-H, Tseng J-S et al. The Association of Acquired T790M Mutation with Clinical Characteristics after Resistance to First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2018; 50 (4): 1294–1303.
- Igawa S, Kasajima M, Ishihara M et al. Comparison of the Efficacy of Gefitinib in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer according to the Type of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. *Oncology* 2014; 87 (4): 215–223.
- Imai H, Minemura H, Sugiyama T et al. Efficacy and safety of cytotoxic drug chemotherapy after first-line EGFR-TKI treatment in elderly patients with non-small-cell lung cancer harboring sensitive EGFR mutations. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82 (1): 119–127.
- Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27 (9): 1394–1400.
- Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV et al. 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. *Clinical Cancer Research* 2006; 12 (13): 3908.

- Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2009; 116 (3): 670–675.
- Jiang H, Zhu M, Li Y, Li Q. Association between EGFR exon 19 or exon 21 mutations and survival rates after first-line EGFR-TKI treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2019; 11 (3): 301–308.
- Joo JW, Hong MH, Shim HS. Clinical characteristics of T790M-positive lung adenocarcinoma after resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors with an emphasis on brain metastasis and survival. *Lung Cancer* 2018; 121: 12–17.
- Jorge, S. E. D. C., Kobayashi SS, Costa DB. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in lung cancer: preclinical and clinical data. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47 (11): 929–939.
- Joshi J, Raval A, Desai U et al. EGFR Mutation Analysis in Non-small Cell Lung Carcinoma Patients: A Liquid Biopsy Approach. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2019.
- Kato T, Yoshioka H, Okamoto I et al. Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3. *Cancer Sci* 2015; 106 (9): 1202–1211.
- Ke E-E, Wu Y-L. Afatinib in the first-line treatment of epidermal-growth-factor-receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: a review of the clinical evidence. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2016; 10 (3): 256–264.
- Ke E-E, Zhou Q, Zhang Q-Y et al. A Higher Proportion of the EGFR T790M Mutation May Contribute to the Better Survival of Patients with Exon 19 Deletions Compared with Those with L858R. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12 (9): 1368–1375.
- Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet* 2008 (372): 1809–1818.
- Kim MH, Kim HR, Cho BC et al. Impact of cigarette smoking on response to epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations. *Lung Cancer* 2014; 84 (2): 196–202.
- Kim TK. T test as a parametric statistic. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68 (6): 540–546.
- Kim Y, Lee S-H, Ahn JS et al. Efficacy and Safety of Afatinib for EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer, Compared with Gefitinib or Erlotinib. *Cancer Res Treat* 2019; 51 (2): 502–509.
- Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS et al. Compound EGFR Mutations and Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology* 2013; 8 (9): 1148–1155.

- Kogure Y, Ando M, Saka H et al. Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer. Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *J Thorac Oncol* 2013; 8 (6): 753–758.
- Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64 (24): 8919–8923.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. 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* 2003; 290 (16): 2149–2158.
- Kuiper JL, Heideman DAM, Thunnissen E et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer* 2014; 85 (1): 19–24.
- Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Modern Pathology* 2008; 21 (2): S16-S22.
- Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician* 2015; 91 (4): 250–256.
- Lee CK, Davies L, Wu Y-L et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (6).
- Lee CK, Wu Y-L, Ding PN et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33 (17): 1958–1965.
- Lee J, Lee S, Jang J-Y, Park T. Exact association test for small size sequencing data. *BMC Med Genomics* 2018; 11 (Suppl 2): 21–31.
- Lee JY, Lim SH, Kim M et al. Is there any predictor for clinical outcome in EGFR mutant NSCLC patients treated with EGFR TKIs? *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73 (5): 1063–1070.
- Li J, Zhao M, He P et al. Differential Metabolism of Gefitinib and Erlotinib by Human Cytochrome P450 Enzymes. *Clinical Cancer Research* 2007; 13 (12): 3731.
- Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S et al. Randomized Phase II Trial of Erlotinib or Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (6): 863–869.
- Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (4): 556–565.

- Lin Y-T, Chen J-S, Liao W-Y et al. Clinical outcomes and secondary epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation among first-line gefitinib, erlotinib and afatinib-treated non-small cell lung cancer patients with activating EGFR mutations. *Int. J. Cancer* 2019; 144 (11): 2887–2896.
- Lorenz J. *Checkliste XXL Pneumologie*, 3rd edition, Stuttgart, Thieme: Thieme 2009.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New England Journal of Medicine* 2010; 362 (25): 2380–2388.
- Mantaka A, Koulentaki M, Samonakis D et al. Association of smoking with liver fibrosis and mortality in primary biliary cholangitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018; 30 (12).
- Marchetti A, Martella C, Felicioni L et al. EGFR Mutations in Non–Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Large Series of Cases and Development of a Rapid and Sensitive Method for Diagnostic Screening With Potential Implications on Pharmacologic Treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (4): 857–865.
- Matsuo N, Azuma K, Sakai K et al. Association of EGFR Exon 19 Deletion and EGFR-TKI Treatment Duration with Frequency of T790M Mutation in EGFR-Mutant Lung Cancer Patients. *Sci Rep* 2016; 6: 36458.
- Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 2020; 396 (10250): 565–582.
- Mckillop D, McCormick AD, Millar A et al. Cytochrome P450-dependent metabolism of gefitinib. *Xenobiotica* 2005; 35 (1): 39–50.
- Miller VA, Kris MG, Shah N et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non–small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22 (6): 1103–1109.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H et al. 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* 2005; 23 (11): 2513–2520.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2010; 11 (2): 121–128.

- Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 98 (12): 1817–1824.
- Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS Journal* 2010; 277 (2): 301–308.
- Mohamed MK, Ramalingam S, Lin Y et al. Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (5): 780–785.
- Mok T, Yang J-J, Lam K-C. Treating Patients With EGFR-Sensitizing Mutations: First Line or Second Line—Is There a Difference? *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (8): 1081–1088.
- Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2017; 376 (7): 629–640.
- Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2009; 361 (10): 947–957.
- Mok TSK, Kim S-W, Wu Y-L et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (36): 4027–4034.
- Molina-Vila MA, Bertran-Alamillo J, Reguart N et al. A Sensitive Method for Detecting EGFR Mutations in Non-small Cell Lung Cancer Samples with Few Tumor Cells. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3 (11): 1224–1235.
- Morita S, Okamoto I, Kobayashi K et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (13): 4493–4498.
- Mulloy R, Ferrand A, Kim Y et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutants from Human Lung Cancers Exhibit Enhanced Catalytic Activity and Increased Sensitivity to Gefitinib. *Cancer Res* 2007; 67 (5): 2325.
- Namba Y, Kijima T, Yokota S et al. Gefitinib in Patients with Brain Metastases from Non–Small-Cell Lung Cancer: Review of 15 Clinical Cases. *Clin Lung Cancer* 2004; 6 (2): 123–128.
- Nicholson RI, Gee JMW, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *European Journal of Cancer* 2001; 37: 9–15.

- Nosaki K, Satouchi M, Kurata T et al. Re-biopsy status among non-small cell lung cancer patients in Japan: A retrospective study. *Lung Cancer* 2016; 101: 1–8.
- Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist* 2012; 17 (6): 863–870.
- Otsuka T, Mori M, Yano Y et al. Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors in Japanese Patients with Non-small Cell Lung Cancer Harboring Minor Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: Results from a Multicenter Retrospective Study (HANSHIN Oncology Group 0212). *Anticancer Research* 2015; 35 (7): 3885–3891.
- Park JH, Kim TM, Keam B et al. Tumor Burden is Predictive of Survival in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Who Receive Gefitinib. *Clin Lung Cancer* 2013; 14 (4): 383–389.
- Park K, Tan E-H, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17 (5): 577–589.
- Park K, Wan-Teck Lim D, Okamoto I, Yang JC-H. First-line afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer in the 'real-world' clinical setting. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919836374.
- Park SJ, Kim HT, Lee DH et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer* 2012; 77 (3): 556–560.
- Patel N, Wu P, Zhang H. Comparison of gefitinib as first- and second-line therapy for advanced lung adenocarcinoma patients with positive exon 21 or 19 del epidermal growth factor receptor mutation. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 243–248.
- Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (2): 270–277.
- Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non—small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22 (16): 3238–3247.
- Perret JL, Plush B, Lachapelle P et al. Coal mine dust lung disease in the modern era. *Respirology* 2017; 22 (4): 662–670.

- Pham D, Kris MG, Riely GJ et al. Use of Cigarette-Smoking History to Estimate the Likelihood of Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor Gene Exons 19 and 21 in Lung Adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (11): 1700–1704.
- Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J* 2011; 37 (3): 624–631.
- Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015; 88 (1): 108–111.
- Reck M, Hagiwara K, Han B et al. ctDNA Determination of EGFR Mutation Status in European and Japanese Patients with Advanced NSCLC: The ASSESS Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11 (10): 1682–1689.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375 (19): 1823–1833.
- Riely GJ, Pao W, Pham D et al. 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. *Clinical Cancer Research* 2006; 12 (3): 839.
- Riess JW, Gandara DR, Frampton GM et al. Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 13 (10): 1560–1568.
- Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 2016: 32–35.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13 (3): 239–246.
- Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2009; 361 (10): 958–967.
- Rossi A, Chiodini P, Sun J-M et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1254–1262.
- Rowe P. Statistik für Mediziner und Pharmazeuten, 1st edition, Weinheim: Wiley-VCH-Verlag GmbH & Co. KGaA 2012.

- Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, Adamo V. Rapid Acquisition of T790M Mutation after Treatment with Afatinib in an NSCLC Patient Harboring EGFR Exon 20 S768I Mutation. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12 (1): e6-e8.
- Ruxton GD. The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann–Whitney U test. *Behav Ecol* 2006; 17 (4): 688–690.
- Sanders HR, Albitar M. Somatic mutations of signaling genes in non-small-cell lung cancer. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2010; 203 (1): 7–15.
- Satouchi M, Negoro S, Funada Y et al. Predictive factors associated with prolonged survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib. *British Journal of Cancer* 2007; 96 (8): 1191–1196.
- Schuler M, Tan E-H, O'Byrne K et al. First-line afatinib vs gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (6): 1569–1579.
- Schuler M, Wu Y-L, Hirsh V et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11 (3): 380–390.
- Schütte W, Dietel M, Thomas M et al. Exonabhängige Subgruppenanalyse der nicht-interventionellen REASON-Studie: PFS und OS beim EGFR-mutierten NSCLC mit Behandlung von Gefitinib versus Chemotherapie. *Pneumologie* 2016; 70 (8): 514–521.
- Schütte W, Eberhardt WEE, Waller C et al. Subgruppenanalyse aus der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie REASON: PFS und OS gemäß Alter, Raucherstatus, Geschlecht und histologischem Subtyp unter Verwendung von Gefitinib bzw. chemotherapeutischer Behandlung bei NSCLC-Patienten. *Pneumologie* 2016; 70 (9): 579–588.
- Schütte W, Schirmacher P, Eberhardt WEE et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 135.
- Sequist LV, Joshi VA, Janne PA et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007; 12 (1): 90.
- Sequist LV, Martins RG, Spigel D et al. First-Line Gefitinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Somatic EGFR Mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (15): 2442–2449.

- Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31 (27): 3327–3334.
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7 (3): 169–181.
- Shen Y-C, Tseng G-C, Tu C-Y et al. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer* 2017; 110: 56–62.
- Shi Q, Guan M, Wang Y et al. Survival analysis of patients with advanced non-small cell lung cancer receiving tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment: A multi-center retrospective study. *Thorac Cancer* 2018; 9 (2): 278–283.
- Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int. J. Cancer* 2006; 118 (2): 257–262.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T et al. Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (5): 339–346.
- Slattery ML, Samowitz W, Ma K et al. CYP1A1, cigarette smoking, and colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (9): 842–852.
- Socinski MA, Schell MJ, Peterman A et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1335–1343.
- Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-Sensitizing EGFR Mutations in Lung Cancer Activate Anti-Apoptotic Pathways. *Science* 2004; 305 (5687): 1163.
- Soria J-C, Felip E, Cobo M et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16 (8): 897–907.
- Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 378 (2): 113–125.
- Sugiura H, Yamada K, Sugiura T et al. Predictors of Survival in Patients With Bone Metastasis of Lung Cancer. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2008; 466 (3): 729–736.

- Swaisland HC, Cantarini MV, Fuhr R, Holt A. Exploring the relationship between expression of cytochrome P450 enzymes and gefitinib pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (6): 633–644.
- Takano T, Ohe Y, Sakamoto H et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Increased Copy Numbers Predict Gefitinib Sensitivity in Patients With Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (28): 6829–6837.
- Tamiya A, Tamiya M, Nishihara T et al. Cerebrospinal Fluid Penetration Rate and Efficacy of Afatinib in Patients with EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis: A Multicenter Prospective Study. *Anticancer Research* 2017; 37 (8): 4177–4182.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *The Lancet* 2005; 366 (9496): 1527–1537.
- Thongprasert S, Geater SL, Clement D et al. Afatinib in locally advanced/metastatic NSCLC harboring common EGFR mutations, after chemotherapy: a Phase IV study. *Lung Cancer Manag* 2019; 8 (3): LMT15-LMT15.
- Tjan-Heijnen VCG, Wagener DJT, Postmus PE. An analysis of chemotherapy dose and dose-intensity in small-cell lung cancer: lessons to be drawn. *Ann Oncol* 2002; 13 (10): 1519–1530.
- Togashi Y, Hayashi H, Okamoto K et al. Chronic nicotine exposure mediates resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutated lung cancer via an EGFR signal. *Lung Cancer* 2015; 88 (1): 16–23.
- Tokumo M, Toyooka S, Kiura K et al. The Relationship between Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Clinicopathologic Features in Non–Small Cell Lung Cancers. *Clinical Cancer Research* 2005; 11 (3): 1167.
- Tsao M-S, Sakurada A, Cutz J-C et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *New England Journal of Medicine* 2005; 353 (2): 133–144.
- Urata Y, Katakami N, Morita S et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 (27): 3248–3257.
- Wang S, Li J. Second-generation EGFR and ErbB tyrosine kinase inhibitors as first-line treatments for non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 6535–6548.

- Wang S, Xing P, Yang K et al. Efficacy and safety of afatinib in a Chinese population with advanced lung adenocarcinoma with sensitive EGFR mutations. *Thorac Cancer* 2019; 10 (6): 1461–1468.
- Wang Y, Wei Y, Ma X et al. Association between advanced NSCLC T790 M EGFR-TKI secondary resistance and prognosis: A observational study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (28): e11346-e11346.
- Warren GW, Cummings KM. Tobacco and Lung Cancer: Risks, Trends, and Outcomes in Patients with Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2013 (33): 359–364.
- Watanabe M, Oizumi S, Kiuchi S et al. The Effectiveness of Afatinib in a Patient with Advanced Lung Adenocarcinoma Harboring Rare G719X and S768I Mutations. *Intern Med* 2018; 57 (7): 993–996.
- Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (2): 189–194.
- Weber B, Winterdahl M, Memon A et al. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (7): 1287–1289.
- Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*, 7th edition. Springer-Lehrbuch 2019.
- Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl_1): i10-i19.
- Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L et al. Erlotinib for advanced non–small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 21. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (14): 2350–2357.
- Wu S-G, Liu Y-N, Tsai M-F et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget* 2016; 7 (11): 12404–12413.
- Wu S-G, Shih J-Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Molecular Cancer* 2018; 17 (1): 38.
- Wu Y-L, Sequist LV, Tan E-H et al. Afatinib as First-line Treatment of Older Patients With EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Subgroup Analyses of the LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, and LUX-Lung 7 Trials. *Clin Lung Cancer* 2018; 19 (4): e465-e479.

- Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15 (2): 213–222.
- Wu Y-L, Zhou C, Liang C-K et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of oncology* 2015; 26 (9): 1883–1889.
- Xu J, Jin B, Chu T et al. EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring uncommon EGFR mutations: A real-world study in China. *Lung Cancer* 2016; 96: 87–92.
- Xu J, Zhang X, Yang H et al. Comparison of outcomes of tyrosine kinase inhibitor in first- or second-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutations. *Oncotarget* 2016; 7 (42): 68442–68448.
- Yang JC-H, Sequist LV, Zhou C et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol* 2016; 27 (11): 2103–2110.
- Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology* 2015; 16 (2): 141–151.
- Yang Z, Hackshaw A, Feng Q et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2017; 140 (12): 2805–2819.
- Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *The Lancet Oncology* 2012; 13 (1): e23–e31.
- Yasuda H, Park E, Yun C-H et al. Structural, Biochemical, and Clinical Characterization of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertion Mutations in Lung Cancer. *Sci Transl Med* 2013; 5 (216).
- Yun C-H, Mengwasser KE, Toms AV et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (6): 2070–2075.

- Zeng Z, Chen H-J, Yan H-H et al. Sensitivity to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Males, Smokers, and Non-adenocarcinoma Lung Cancer in Patients with EGFR Mutations. *Int J Biol Markers* 2013; 28 (3): 249–258.
- Zhang P, Nie X, Bie Z, Li L. Impact of heavy smoking on the benefits from first-line EGFR-TKI therapy in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (9): e0006.
- Zhang Y, Kang S, Fang W et al. Impact of smoking status on EGFR-TKI efficacy for advanced non-small-cell lung cancer in EGFR mutants: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2015; 16 (2): 144-151.e1.
- Zhang Y, Sheng J, Kang S et al. Patients with Exon 19 Deletion Were Associated with Longer Progression-Free Survival Compared to Those with L858R Mutation after First-Line EGFR-TKIs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9 (9): e107161.
- Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7 (48): 78985–78993.
- Zhou C, Wu Y-L, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2011; 12 (8): 735–742.
- Zhu J-q, Zhong W-Z, Zhang G-c et al. Better survival with EGFR exon 19 than exon 21 mutations in gefitinib-treated non-small cell lung cancer patients is due to differential inhibition of downstream signals. *Cancer Letters* 2008; 265 (2): 307–317.
- Ziegler A, Lange S, Bender R. Survival analysis: Log rank test. *Dtsch med Wochenschr* 2004; 129: T4-T6.
- Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch med Wochenschr* 2004: T1-T3.
- Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch med Wochenschr* 2007; 132 Suppl 1: e36-8.
- Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival Analysis. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2011.

8. Thesen

1. Untersucht wurden 36 Patienten, welche sich in Behandlung des Lungenkrebszentrums Martha-Maria Halle-Dölau befanden. Alle Patienten waren an einem EGFR-mutierten NSCLC erkrankt und erhielten eine Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie. Die mediane Überlebenszeit betrug ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose 31,2 Monate für Patienten mit einer Erstlinien-TKI-Therapie und 37,4 Monate für Patienten mit einer Erstlinien-Chemotherapie.
2. Für das PFS konnte eine Risikominimierung für einen Progress bei Patienten mit einer TKI-Erstlinientherapie berechnet werden.
3. Bei den prätherapeutischen Prognosefaktoren zeigte sich sowohl in der Einzelbetrachtung der Parameter als auch in der Regressionsanalyse ein niedriges Alter, eine negative Raucheranamnese, das Vorliegen einer Exon-21-Mutation und ein hoher Karnofsky-Index von positiver prognostischer Relevanz.
4. Der gewählte Tyrosinkinaseinhibitor beeinflusste ebenfalls die Überlebensprognose. Patienten mit einer Erlotinib-Therapie hatten im Median das längste Überleben.
5. Patienten mit einer Exon-20-Mutation profitierten am wenigsten von einer TKI-Therapie.
6. Patienten, bei denen unter der TKI-Therapie Nebenwirkungen auftraten, profitierten sowohl hinsichtlich des medianen OS als auch hinsichtlich des medianen PFS am meisten von dieser Therapie. Dies lässt sich am ehesten mit einer stärkeren positiven Reaktion auf die Therapie erklären, wenn auch eine stärkere Nebenwirkungsreaktion auftritt.
7. Patienten, bei denen eine Dosisreduktion im Verlauf der Therapie stattfand, profitierten mehr von der Therapie, da die Dosisreduktion häufig aufgrund stärkerer Nebenwirkungen vorgenommen wurde.
8. Auch Patienten mit einem niedrigeren Karnofsky-Index oder einem höheren Alter profitierten von einer TKI-Therapie.
9. Sowohl Frauen als auch Männer können von einer Tyrosinkinaseinhibitortherapie profitieren.

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenverteilung auf verschiedene Subgruppen	21
Tabelle 2: Vergleich der Ereigniszeiten von Patienten mit Erst- und Zweitlinientherapie	22
Tabelle 3: Abhängigkeit der Ereigniszeiten vom Geschlecht	24
Tabelle 4: Abhängigkeit der Ereigniszeiten vom Mutationsstatus.....	25
Tabelle 5: Ereigniszeiten in Abhängigkeit der Histologie	27
Tabelle 6: Ereigniszeiten in Abhängigkeit vom Vorliegen von Fernmetastasen	28
Tabelle 7: Ereigniszeiten in Abhängigkeit des Tyrosinkinaseinhibitors.....	30
Tabelle 8: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Raucherstatus	31
Tabelle 9: Ereigniszeiten in Abhängigkeit von dem Auftreten von Nebenwirkungen	32
Tabelle 10: Ereigniszeiten in Abhängigkeit vom Baseline-Karnofsky-Index.....	34
Tabelle 11: Multivariable Regressionsanalyse.....	36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überleben nach Therapieschema	23
Abbildung 2: Überleben nach Geschlecht.....	24
Abbildung 3: Überleben nach Exonmutation.....	26
Abbildung 4: Überleben nach Tumorhistologie.....	28
Abbildung 5: Überleben nach UICC-Stadium bzw. Metastasierungsstatus.....	29
Abbildung 6: Überleben nach TKI-Präparat.....	30
Abbildung 7: Überleben nach Raucherstatus.....	32
Abbildung 8: Überleben nach Karnofsky-Index	34

Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Berlin, den

Ann-Cathleen Kassik

Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Professor Schütte für die Ermöglichung der Promotion und die gute und vertrauensvolle Betreuung danken. Weiterhin danke ich Herrn Professor Wienke für die konstruktive Kritik an den epidemiologischen Tests.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinem Partner für ihre emotionale Unterstützung und ihren Rat. Meinen Freunden möchte ich darüber hinaus für die Korrekturlesungen danken.