

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Internistische Onkologie und onkologische Palliativmedizin der
Kliniken Essen-Mitte

Wirkungen und Nebenwirkungen der kombinierten Chemo-/Immuntherapie und
simultanen Strahlentherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen
Lungenkarzinom

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Julia Madeleine Galuba
aus Essen

2023

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/81897
URN: urn:nbn:de:hbz:465-20240513-090548-9

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. D. Ch. Christoph
2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. N. Guberina

Tag der mündlichen Prüfung: 19. März 2024

Die im Rahmen dieser Dissertation vorgestellten Daten wurden bereits in Teilen als Abstracts publiziert. Die folgende Aufstellung ist eine vollständige Liste der Veröffentlichungen, deren Daten, auch in Teilen, auf der hier vorliegenden Untersuchung basieren.

Galuba, J.M., Stöver, I., Kozirowski, A., Bölükbas, S., Nilius, G., and Christoph, D.C. (2021). 1652P **Safety of simultaneously performed radiotherapy in patients with small cell lung cancer undergoing atezolizumab treatment.** *Annals of Oncology* 32, S1165. 10.1016/j.annonc.2021.08.236.

Galuba, J.M., Stöver, I., Kozirowski, A., Bölükbas, S., Nilius, G., and Christoph, D.C. (2021). ep577 **Efficacy and safety of simultaneously performed radiotherapy in patients with small-cell lung cancer undergoing Atezolizumab treatment.** *Oncol Res Treat* 44, 178–179. 10.1159/000518417.

Galuba, J., Stöver, I., Kozirowski, A., Bölükbas, S., Nilius, G., and Christoph, D. (2021). P63.10 **Safety of Simultaneously Performed Radiotherapy in Patients With Small-Cell Lung Cancer Undergoing Atezolizumab Treatment.** *Journal of Thoracic Oncology* 16, S1186. 10.1016/j.jtho.2021.08.666.

Galuba, J.M., Stöver, I., Kozirowski, A., Bölükbas, S., Nilius, G., and Christoph, D.C. (2022). 606 **Safety and efficacy of simultaneously performed radiotherapy in patients with small-cell lung cancer undergoing atezolizumab treatment.** *Oncol Res Treat* 45, 156–157.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1	<u>EINLEITUNG</u>	5
1.1	DEFINITION DES LUNGENKARZINOMS UND EPIDEMIOLOGIE IN DEUTSCHLAND	5
1.2	RISIKOFAKTOREN UND KLINISCHES BILD DES KLEINZELLIGEN LUNGENKARZINOMS	5
1.3	STADIENEINTEILUNG DES KLEINZELLIGEN LUNGENKARZINOMS	7
1.4	THERAPIEOPTIONEN DES KLEINZELLIGEN LUNGENKARZINOM	8
1.4.1	OPERATIVE THERAPIE	9
1.4.2	MEDIKAMENTÖSE SYSTEMTHERAPIE	10
1.4.3	STRAHLENTHERAPIE	18
1.5	PROGNOSE	25
2	<u>FRAGESTELLUNGEN</u>	26
2.1	TOXIZITÄT	26
2.2	WIRKSAMKEIT	27
3	<u>PATIENTINNEN UND PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</u>	28
3.1	PATIENTENKOHORTE	28
3.1.1	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	28
3.1.2	ERFASSUNG VON KLINISCH-PATHOLOGISCHEN PARAMETERN	29
3.1.3	REMISSIONSERFASSUNG	36
3.2	STATISTISCHE AUSWERTUNG	37
4	<u>ERGEBNISSE</u>	39
4.1	KOHORTE	39
4.2	NEBENWIRKUNGEN	42
4.2.1	NEBENWIRKUNGSANALYSE	42
4.2.2	LUNGENFUNKTIONELLE ANALYSE	51
4.3	REMISSION	55
4.4	PROGRESSIONS-FREIES ÜBERLEBEN (PFS) UND GESAMTÜBERLEBEN (OS)	57
5	<u>DISKUSSION</u>	66
5.1	KOHORTE	66
5.2	TOXIZITÄTEN	69
5.3	REMISSION	72
5.4	ÜBERLEBENS DATEN	73
5.5	LIMITATIONEN DER STUDIE	77
5.6	ZUKUNFTSAUSSICHT	77
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	79
7	<u>SUMMARY</u>	80
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	81
9	<u>ANHANG</u>	91
9.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	91
9.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	93
9.3	TABELLENVERZEICHNIS	94
10	<u>DANKSAGUNG</u>	97
11	<u>LEBENS LAUF</u>	98

1 EINLEITUNG

1.1 Definition des Lungenkarzinoms und Epidemiologie in Deutschland

Primäre Lungenkarzinome sind maligne, epitheliale Tumoren. In Deutschland sind Lungenkarzinome bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung. Dabei haben sowohl die Anzahl der Neuerkrankungen als auch der Todesfälle in den letzten 20 Jahren bei den Frauen kontinuierlich zugenommen und bei den Männern im selben Zeitraum kontinuierlich abgenommen. Prognosen des Robert Koch-Instituts rechnen für 2022 mit 25.000 Neuerkrankungen bei Frauen und 34.700 für Männer (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e, 2021). Mit insgesamt 7.440 Neuerkrankungen im Jahr 2013 machen die kleinzelligen Lungenkarzinome unter allen Neuerkrankungen mit Lungenkarzinomen fast 20% aus. Dabei traten 60% der Neuerkrankungen bei Frauen auf (Kraywinkel and Barnes, 2017).

In der aktuellen WHO-Einteilung der Lungenkarzinome werden als die häufigsten Entitäten das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das neuroendokrine Karzinom aufgeführt (Travis et al., 2015). Zu der letztgenannten Entität gehört das kleinzellige Lungenkarzinom.

Aufgrund klinisch-pathologischer Unterschiede werden im Wesentlichen zwei Gruppen differenziert: kleinzellige Lungenkarzinome (*Small Cell Lung Cancer*: SCLC) und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (*Non-Small Cell Lung Cancer*: NSCLC).

1.2 Risikofaktoren und klinisches Bild des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Hauptrisikofaktor für die Entstehung vieler Lungenkarzinome ist das Rauchen. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem inhalativem Nikotinkonsum und dem Risiko für die Erkrankung an einem Lungenkarzinom. Dabei steigt das Risiko für eine Erkrankung sowohl mit der kumulativen Menge des Nikotinkonsums als auch durch den Beginn des inhalativen Nikotinkonsums in jungem Alter.

Weitere Risikofaktoren sind vor allem berufliche Karzinogene wie Asbest, Quarzstaub (vor Allem im Bergbau), polyzyklische Kohlenwasserstoffe und Arsenverbindungen. Auch

Umwelteinflüsse (Radon, Dieselabgase und Feinstaub u.a.) können die Entstehung eines Lungenkarzinoms begünstigen. Daten aus dem Mausmodell legen nahe, dass die Umwelteinflüsse bei der Entstehung von Lungenkarzinomen als Tumor-Progenitor funktionieren und Treibermutationen im Laufe des Lebens erworben werden (Hill et al., 2023). Darüber hinaus begünstigt eine genetische Disposition die Entstehung von Lungenkarzinomen. (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Ein Screeningprogramm zur Früherkennung von Lungenkarzinomen für Patientinnen und Patienten ohne Risikofaktoren für das Auftreten eines Lungenkarzinoms ist in Deutschland noch nicht etabliert. Lediglich im Rahmen eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms kann für Patientinnen und Patienten mit mehreren Risikofaktoren eine Früherkennung mittels *low dose*-Computertomografie des Thorax angeboten werden. (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Eine nationale Vorsorgestrategie gibt es noch nicht, jedoch liegen eine positive Nutzenanalyse seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Bundesamtes für Strahlenschutz seit diesem Jahr vor (Reck et al., 2023). Sputumzytologie, Röntgen-Thorax-Aufnahmen und Tumormarker werden für die Früherkennung nicht empfohlen. (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Lungenkarzinome werden häufig erst mit klinisch relevanten Beschwerden diagnostiziert. Typische Beschwerden sind Husten, Luftnot, Hämoptysen und Gewichtsverlust. (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Auch lokale Komplikationen metastatischer Absiedelungen können zur Erstdiagnose führen. Häufige Lokalisationen für Fernmetastasen des kleinzelligen Lungenkarzinoms sind insbesondere das Gehirn, die Knochen, die Leber, und die Nebennieren (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Gehirnetastasen treten bei Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer Prävalenz von 40% bis 65% auf (Seute et al., 2004).

Darüber hinaus können sich paraneoplastische Symptome manifestieren. (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Dabei zeichnet sich das kleinzellige Lungenkarzinom über eine besondere Häufung endokriner paraneoplastischer Syndrome wie SIADH (Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons) bei 15 bis 40% der Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom, Cushing-Syndrom bei 2 bis 5% der Patientinnen und Patienten oder das Labert-Eaton-Syndrom bei 3% der Patientinnen und Patienten aus (Seute et al., 2004; van Meerbeeck et al., 2011).

Das kleinzellige Lungenkarzinom weist eine hohe Wachstumsfraktion auf. Dies kann mittels Immunhistochemie mit einer Ki-67 Färbung überprüft werden (Pelosi et al., 2014). Häufig exprimieren kleinzellige Lungenkarzinome neuroendokrine Marker wie Chromogranin und Synaptophysin; auch der *Thyroidale Transkriptionsfaktor 1* (TTF-1) wird häufig gebildet (van Meerbeeck et al., 2011). Mittels immunhistochemischer Diagnostik lässt sich in den Tumorzellen des kleinzelligen Lungenkarzinoms nur selten eine Expression des *Programmed-Death-receptor-Ligand 1* (PD-L1) feststellen (Ishii et al., 2015; Schultheis et al., 2015).

1.3 Stadieneinteilung des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Die Stadieneinteilung des kleinzelligen Lungenkarzinoms wurde 2016 erneuert.

Bis 2016 wurden sowohl die Marburg-Klassifikation als auch die Unterteilung nach der VALG (*Veterans Administration Lung Study Group*) verwendet. Die VALG-Klassifikation unterscheidet dabei zwei Tumorstadien: *Limited Disease* (LD) und *Extensive Disease* (ED). Diese Unterscheidung wurde durch die Option einer potenziell kurativen Strahlentherapie definiert. Das Stadium LD liegt vor, wenn die Erkrankung lediglich auf einen Hemithorax beschränkt ist und daher mit einem Strahlenfeld zu bestrahlen ist (Possinger et al., 2017).

Dagegen unterscheidet die Marburg-Klassifikation im Wesentlichen drei Tumorstadien; im Gegensatz zur VALG-Klassifikation wird hier vom Stadium LD noch das Stadium VLD (*Very Limited Disease*) abgegrenzt. Dieses zeichnet sich durch einen maximalen Tumordurchmesser von 5 cm und maximal einer Lymphknotenmetastasierung in den ipsilateralen hilären Lymphknoten aus. Zudem werden innerhalb des Stadiums *Extensive Disease* noch die Stadien

ED I bis ED IIb unterschieden, welche sich durch die Verteilung der Fernmetastasen unterscheiden (Possinger et al., 2017).

Diese zuletzt nicht mehr verwendeten Klassifikationen haben heute noch Relevanz, weil diese Klassifikationen in medikamentösen Studien der Phase III angewandt wurden und die Zulassung verschiedener Medikamente zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom auf das Vorliegen des Stadium ED beschränkt ist (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2020).

Aktuell werden Lungenkarzinome nach der TNM-Klassifikation in Stadien eingeteilt. Diese Stadieneinteilung gilt sowohl für die kleinzelligen als auch für die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (van Meerbeeck et al., 2011). Dabei wird das Stadium abhängig von der Tumorgröße (T-Status), der Lymphknotenmetastasierung (N-Status) und der Fernmetastasierung (M-Status) in die Stadien IA bis IVB eingeteilt. Diese Stadieneinteilung hat sich sowohl bezüglich der therapeutischen Relevanz als auch bezüglich prognostischer Faktoren etabliert (Nicholson et al., 2016).

Im Zeitraum von 2011-2013 lagen bei Männern in 72% der Fälle bei Erstdiagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms ein Stadium IV vor, bei Frauen im selben Zeitraum in 69% der Fälle (Kraywinkel and Barnes, 2017).

Diese häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostizierten Erkrankungen an einem kleinzelligen Lungenkarzinom gehen dabei mit einer deutlich reduzierten Prognose einher. Die 1-Jahres Überlebensrate liegt bei Erstdiagnose im Stadium IV bei 23%, die 2-Jahres Überlebensrate beträgt 8%. Dagegen liegen die 2-Jahres-Überlebensraten im Stadium IA bei 93% und im Stadium IIIC immer noch bei 19% (Nicholson et al., 2016).

1.4 Therapieoptionen des kleinzelligen Lungenkarzinom

Die Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms hängt von den vorliegenden Stadien ab. Eine potenziell kurative Therapie wird in den Stadien I bis III angestrebt. Dabei müssen jedoch nicht nur das Tumorstadium, sondern auch funktionelle Aspekte wie die Lungenfunktion und der

Allgemeinzustand (*Performance Status*) der Patientin bzw. des Patienten berücksichtigt werden.

Kurative Therapiekonzepte für Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom sind bimodal oder multimodal. Bei fehlender Indikation zur Operation sollten eine Kombinationschemotherapie (Induktionschemotherapie und/oder definitive simultane Chemo-/Radiotherapie) und eine prophylaktische Schädelhirnbestrahlung) erfolgen. Falls eine Operation im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts durchgeführt wird, sollten eine neoadjuvante oder adjuvante Kombinationschemotherapie, ggf. eine mediastinale Strahlentherapie und eine prophylaktische Schädelhirnbestrahlung stattfinden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018; Dingemans et al., 2021).

Ab einem Stadium IV liegt ein ausschließlich palliatives Therapiekonzept vor. Zu den palliativen Therapieoptionen gehören medikamentöse Therapien (Chemotherapie und Immuntherapie) und die Strahlentherapie. Eine operative Therapie wird nicht empfohlen und spielt daher nur für einzelne Fälle eine Rolle. Bei Patientinnen und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und/oder beim Vorliegen von schwergradigen, klinisch relevanten Komorbiditäten erfolgt eine ausschließlich symptomorientierte Therapie im Sinne eines „*Best Supportive Care*“-Konzepts (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

1.4.1 Operative Therapie

Die operative Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms erfolgt in kurativer Intention und in Kombination mit einer Chemotherapie und ggf. Strahlentherapie. Die alleinige chirurgische Therapie spielt bei dem kleinzelligen Lungenkarzinom keine Rolle. Wird intraoperativ, z. B. im Rahmen einer diagnostischen Rundherdabklärung, die Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms gestellt, sollte bei ausreichend gegebener Operabilität und Resektabilität eine Lobektomie mit Lymphknotendissektion erfolgen. Abhängig von dem so gewonnenen Tumorstadium (N-Status) folgt eine adjuvante Chemotherapie und im Falle einer nachgewiesenen Lymphknotenmetastasierung oder einer R1/R2- Resektion (R1: mikroskopischer Tumorzellnachweis am Resektionsrand, R2: makroskopischer

Tumornachweis am Resektionsrand) eine mediastinale Bestrahlung. Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung wird in dieser kurativen Therapiesituation ebenfalls empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem präoperativ gesicherten, kleinzelligen Lungenkarzinom wird eine operative Therapie nur für die Tumorstadien bis T2 und N1 (bis Stadium IIB) empfohlen und nur in Kombination mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie sowie ggf. einer mediastinalen Bestrahlung (s.o., (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018; Dingemans et al., 2021).

1.4.2 Medikamentöse Systemtherapie

1.4.2.1 Platinbasierte Kombinationschemotherapie

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist eine sehr Chemotherapie-sensible Tumorentität. Dabei hat sich die Standardchemotherapie bestehend aus Carboplatin oder Cisplatin und Etoposid als Erstlinientherapie seit den 1980er Jahren nicht geändert (van Meerbeeck et al., 2011). Insbesondere in verschiedenen randomisierten klinischen Studien waren keine anderen Chemotherapie-Kombinationen wirksamer oder bei gleicher Wirksamkeit nebenwirkungsärmer (Armstrong and Liu, 2020).

In den lokal fortgeschrittenen Stadien I bis III mit dem Erreichen einer Kuration als Therapieziel erfolgt im Regelfall eine kombinierte Chemo-/Radiotherapie (s. 1.4.3). Bei der Kombinationschemotherapie ist der Einsatz von Cisplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin und Etoposid zu bevorzugen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

In einer Metaanalyse, die die Effektivität und Toxizität der Kombinationschemotherapie Carboplatin und Etoposid mit der von Cisplatin und Etoposid als Erstlinientherapie ohne eine simultane Radiatio verglich, konnten keine Unterschiede weder des Progressionsfreien Überlebens noch des Gesamtüberlebens, festgestellt werden. Dabei unterschieden sich jedoch die Toxizitätsprofile der beiden Kombinationschemotherapien beträchtlich: Carboplatin führte zu vermehrten Störungen der Hämatopoese (insbesondere Thrombozytopenie), Cisplatin zu vermehrter Nausea und neurologischen Störungen bzw. Polyneuropathie (Dingemans et al., 2021; Rossi et al., 2012).

Bis zur erstmaligen Zulassung einer kombinierten Chemo-/Immuntherapie (s. u.) wurden Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium ED oder IV) üblicherweise 4 bis 6 Zyklen einer Kombinationschemotherapie aus Carboplatin oder Cisplatin und Etoposid (in einer Dosierung von 100 bis 120 mg/m² an drei Tagen) verabreicht (Rossi and Di Maio, 2016).

Danach wurde bei Erreichen einer Krankheitsstabilisierung die medikamentöse Therapie pausiert. Während dieser Pause konnten eine Strahlentherapie des Neurokraniums (*Prophylactic Cranial Irradiation* (PCI) und/oder eine konsolidierende mediastinale bzw. thorakale Radiatio erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie konnten objektive Ansprechraten (*Objective Response Rates* (ORRs) über 60% erreicht werden. Dieser Erfolg ist jedoch nicht langanhaltend und nach einer Progression handelt es sich um eine relativ therapierefraktäre Erkrankung. Klinische Versuche einer Erhaltungskemotherapie zur Verlängerung des Progressions-freien Intervalls scheiterten bisher (Armstrong and Liu, 2020).

Eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls für Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium ED konnte nach Jahrzehnten erstmals durch die Kombination der etablierten platinbasierten Kombinationschemotherapie mit den Immuncheckpointinhibitoren Atezolizumab oder Durvalumab erreicht werden (Armstrong and Liu, 2020; Horn et al., 2018; Paz-Ares et al., 2019).

1.4.2.2 Immunonkologische Therapie mit Checkpoint-Inhibition

In den letzten Jahrzehnten hat ein zunehmendes Verständnis in der Tumorbiologie zu vielen neuen Entwicklungen in der antitumorösen Therapie geführt. Im Gegensatz zu zytostatischen Chemotherapien, die die Zellteilung inhibieren, verändern immunonkologische Therapien die Mikroumgebung der Tumoren und unterstützen so die Immunantwort der Patientinnen und Patienten. Dabei handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe medikamentöser Therapieansätze (Galluzzi et al., 2014).

Eine Gruppe innerhalb der immunonkologischen Therapien bilden die Immuncheckpoint-Inhibitoren (*Immune Checkpoint Inhibitors*: ICIs). Als Immuncheckpoints bezeichnet man Rezeptoren verschiedener Zellen des Immunsystems wie den T-Lymphozyten, welche die T-Zell-vermittelte Immunantwort regulieren (Beatty and Gladney, 2015). Dabei werden inhibitorische und stimulatorische Immuncheckpoints unterschieden. Physiologischer Zweck dieser inhibitorischen Immuncheckpoints ist das Verhindern einer Autoimmunreaktion oder einer überschießenden Immunreaktion. Tumorzellen können sich so über eine Expression verschiedener Liganden der Immunantwort entziehen. Über eine Blockade der inhibitorischen Immuncheckpoints kann eine Stimulation der T-Zellen und damit der antitumorösen Immunantwort induziert werden. Ziel der immunonkologischen Therapie ist es, über eine Blockade dieser Rezeptoren die Immunantwort gegen die Tumorzellen zu erhöhen. Dabei sind aktuell im Bereich der Thoraxonkologie vor allem medikamentöse Eingriffe im *Programmed Death-receptor-1* (PD-1) / *Programmed Death-receptor Ligand-1* (PD-L1)- Signalweg und im *Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4* (CTLA-4) Rezeptorsignalweg von hoher Relevanz (Pardoll, 2012).

Ein neuerer Immuncheckpoint-Inhibitor ist Relatlimab, der eine Blockade des LAG3-Signalwegs induziert (Yu et al., 2019). Weitere, aktuell in der klinischen Prüfung befindliche Antikörper interagieren mit den inhibitorischen Immuncheckpoints TIM-3 und TIGIT oder auch stimulatorischen Immuncheckpoints (Kalinka et al., 2023).

Bei den aktuell in der Thoraxonkologie durch die *European Medicines Agency* (EMA) zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren handelt es sich um monoklonale Antikörper. Diese werden intravenös appliziert. (Haanen et al., 2017)

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht ausgewählter Immuncheckpoint-Inhibitoren, die regelmäßig in der Thoraxonkologie eingesetzt werden. Diese Daten wurden der Drugbank online entnommen (Wishart et al., 2018).

Tabelle 1 gibt die pharmakologischen Eigenschaften einiger in der Thoraxonkologie zugelassener Immuncheckpoint-Inhibitoren an (DrugBank; Tremelimumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online)

Antikörper	Handelsname	Hersteller	Antikörperklasse	Molekulargewicht	Zielstruktur	ATC-Code
Atezolizumab	Tecentriq®	Roche	IgG1κ	145000.0 Da	PD-L1	L01FF05
Durvalumab	Imfinzi®	AstraZeneca	IgG1κ	146300.0 Da	PD-L1	L01FF03
Ipilimumab	Yervoy®	Bristol-Myers Squibb	IgG1	148000.0 Da	CTLA-4	L01FX04
Nivolumab	Opdivo®	Bristol-Myers Squibb	IgG4	143597.3811 Da	PD-1	L01FF01
Pembrolizumab	Keytruda®	Merck/MSD	IgG4 κ	149000.0 Da	PD-1	L01FF02
Tremelimumab	Imjudo®	AstraZeneca	IgG2	149000.0 Da	CTLA-4	L01FX20

Als unmittelbare Folge des zunehmenden Einsatzes von Checkpoint-Inhibitoren treten auch spezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger auf. Dabei werden die durch Immuncheckpoint-Inhibitoren verursachten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in drei Gruppen eingeteilt: Unmittelbar während der Applikation auftretende Infusionsreaktionen, Immunsystem-vermittelte Nebenwirkungen (*Immun-Related Adverse Events (IRAEs)*) sowie andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Haanen et al., 2017). Die Häufigkeit und Art sowie die Intensität der auftretenden Wirkungen sind dabei abhängig von dem verabreichten Medikament, der Dosis und der Kombination mit anderen Arzneimitteln (Schneider et al., 2021).

Immunsystem-vermittelte Nebenwirkungen treten am häufigsten in den ersten drei Monaten der Behandlung auf. Beim Auftreten von IRAEs kann, abhängig von der Schwere der unerwünschten Wirkung eine immunsuppressive Therapie mit u.a. Kortikosteroiden und/oder das Pausieren/Absetzen der Immuntherapie notwendig sein (Haanen et al., 2017).

Die häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen sind dabei Dermatitis (30 bis 45% der behandelten Patientinnen und Patienten), Endokrinopathien (hier insbesondere Hypothyreosen bei ca. 20% der Patientinnen und Patienten) und Pneumonitiden (bei 20 bis 40% derjenigen Patientinnen und Patienten, die einen Checkpoint-Inhibitor als Monotherapie erhielten) (Haanen et al., 2017).

In der hier vorliegenden Dissertation liegt der Schwerpunkt auf der Erfassung von neurologischen und pneumologischen Nebenwirkungen der simultanen Radiotherapie bei einer stattfindenden (Chemo-/)Immuntherapie von Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom.

Immuncheckpoint-Inhibitor vermittelte interstitielle Lungenentzündungen („Pneumonitiden“) treten abhängig von der behandelten Tumorentität mit unterschiedlicher Inzidenz auf. Eine Metaanalyse für mit Pembrolizumab, Nivolumab oder auch in Kombination mit Ipilimumab behandelte Patientinnen und Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, einem Nierenzellkarzinom oder einem malignen Melanom zeigte eine höhere Inzidenz für eine Pneumonitis jeden Schweregrades bei Patientinnen und Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (4,1% vs. 1,6%) (Nishino et al., 2016). Dieser Effekt könnte an möglichen Vorschäden (chronische Inflammation z. B. bei einer chronischen Bronchitis oder eine Fibrose) und einer durch die Tumorlast eingeschränkten Stresstoleranz der Lunge erklärt werden (Nishino et al., 2016).

Eine ähnliche Metaanalyse, die auch Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom einschließt, liegt aktuell nicht vor. Betrachtet man jedoch die ähnlichen Risikofaktoren die sowohl das Entstehen eines kleinzelligen wie nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms begünstigen, ist eine ähnliche Rate anzunehmen.

Neben diesen häufigen immunvermittelten Wirkungen können auch seltene immunvermittelte Nebenwirkungen wie eine Encephalomyelitis disseminata oder Sarkoidose während einer Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren auftreten (Abdel-Wahab et al., 2016).

Neurologische Nebenwirkungen durch Immuncheckpoint-Inhibitoren sind vielfältig. Insgesamt treten bei einer anti-PD-1- oder anti-PD-L1 Blockade bei 1% bis 3,8% der Patientinnen und Patienten neurologische Nebenwirkungen auf (Haanen et al., 2017). Typischerweise ereignen sich neurologische Nebenwirkungen in den ersten drei Monaten der Behandlung. Aufgrund der zum großen Teil unspezifischen Symptome (Ataxie, Dyssomnie, Tremor, Vertigo u.a.) ist insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden onkologischen Erkrankung (kleinzellige Lungenkarzinome können paraneoplastische Syndrome mit neurologischen Symptomen

verursachen, s.o.) und der Tatsache, dass die während einer kombinierten Chemo-/Immuntherapie verabreichte Kombinationstherapie auch neurologische Nebenwirkungen verursachen kann, die Diagnose neurologischer, durch die Immuncheckpoint-Inhibition verursachter Nebenwirkungen, schwierig. Schwere neurologische Nebenwirkungen wie das Guillian-Barré-Syndrom, die Encephalomyelitis disseminata oder die aseptische Meningitis ausgelöst durch eine Immuncheckpoint-Inhibition wurden beschrieben und sind potenziell lebensbedrohlich (Zimmer et al., 2016).

2019 wurde Atezolizumab in Kombination mit einer Carboplatin-basierten Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinom (Stadium ED, vgl. Kap. 1.2.2.) durch die *European Medicines Agency* (EMA) zugelassen. Atezolizumab ist ein Anti-*Programmed Death Ligand 1* (PD-L1) Antikörper. Im Rahmen der prospektiven, randomisierten, Phase 3-Studie IMpower133 wurden insgesamt 201 Patientinnen und Patienten mit einer Kombination aus Carboplatin (AUC 5, d₁, q3w), Etoposid (100 mg/m², d₁₋₃, q3w) und Atezolizumab (1.200 mg abs., d₁, q3w) für vier Zyklen gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab (1.200 mg abs. d₁, q3w) sowie 202 Patientinnen und Patienten mit der identischen Kombinationschemotherapie und Plazebo behandelt. Synchron zerebral metastasierte Patientinnen und Patienten (insgesamt 17 in der Atezolizumab-Gruppe und 18 in der Plazebogruppe) wurden nach Behandlung der zerebralen Metastasen eingeschlossen, wenn diese asymptomatisch waren. Eine PCI war während der Erhaltungsphase erlaubt. Insgesamt 22 Patientinnen und Patienten erhielten im Rahmen dieser Studie eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung während der Atezolizumab-Erhaltungstherapie. Eine thorakale Bestrahlung war im Rahmen der IMpower133-Studie nicht möglich.

Die häufigsten Immuntherapie-assoziierten Nebenwirkungen waren Exantheme und Hypothyreose (Horn et al., 2018). Es sind keine Daten zu Nebenwirkungen der PCI bei Patientinnen und Patienten während der Atezolizumab-Therapie berichtet worden.

Im Rahmen dieser Studie konnte eine Verlängerung des medianen Progressions-freien Überlebens bei Patientinnen und Patienten mit einem metastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom von 4,3 auf 5,2 Monaten sowie des medianen Gesamtüberlebens von 10,3 auf 12,3 Monate im Vergleich zur Plazebogruppe erreicht werden (Horn et al., 2018). Diese Ergebnisse führten erstmalig zur Zulassung eines Immuncheckpoint-Inhibitors zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms durch die EMA.

Als einzige Subgruppe haben in der Zulassungsstudie IMpower133 Patientinnen und Patienten mit einer zerebralen Metastasierung von der Hinzunahme von Atezolizumab initial nicht profitiert (Hazard-Ratio 1,07) (Horn et al., 2018). Eine spätere explorative Datenanalyse der IMpower-133 Studie konnte diesen Effekt nicht mehr zeigen. Hier lag die Hazard-Ratio bei 0,96, wobei auch in dieser Folgeauswertung die Patientinnen und Patienten mit zerebraler Metastasierung weniger profitierten als andere Subgruppen (Liu et al., 2021).

Darüber hinaus wurden in dieser späteren explorativen Untersuchung auch Biomarker als prädiktive Marker analysiert, wobei nur bei 34% der im Rahmen der IMpower133-Studie behandelten Patientinnen und Patienten der PD-L1-Status bekannt ist. Insgesamt profitierten alle Patienten, unabhängig vom PD-L1-Status, von der Hinzunahme von Atezolizumab (Liu et al., 2021).

Neben Atezolizumab ist mit Durvalumab ein weiterer Antikörper zur Immuntherapie beim fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinom zugelassen (Dingemans et al., 2021).

Die prospektive, randomisierte Phase 3-Studie CASPIAN wurde als dreiarmlige Studie durchgeführt. Getestet wurden in den beiden Experimentalarmen eine Kombination aus einem Platinderivat (die Auswahl von Carboplatin oder Cisplatin oblag den Prüffärztinnen und Prüffärzten) in Kombination mit Etoposid, Durvalumab und Tremelimumab (ein weiterer CTLA-4-Antikörper) für bis zu vier Zyklen, gefolgt von einer Durvalumab-Erhaltungstherapie oder die Kombination aus einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie und Durvalumab für bis zu vier Zyklen mit einer Durvalumab-Erhaltungstherapie im Vergleich zur Standardtherapie mit Cisplatin oder Carboplatin und Etoposid für bis zu sechs Zyklen. Nur in diesem Kontrollarm durften die Patientinnen und Patienten eine PCI erhalten (Paz-Ares et al., 2019).

Im Experimental-Arm mit der alleinigen Immuncheckpoint-Inhibition mit Durvalumab konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Kombinationschemotherapie bei ähnlicher Toxizität festgestellt werden. Das mediane PFS betrug in der Gruppe der mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten 5,1 Monate. In dem anderen Experimentalarm mit der dualen

Checkpoint-Inhibition mit Durvalumab und Tremelimumab konnte keine Verbesserung der Wirksamkeit durch die Hinzunahme von Tremelimumab erreicht werden, es traten jedoch deutlich mehr unerwünschte Wirkungen auf (Goldman et al., 2021).

Darüber hinaus wurde mit Pembrolizumab ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor im Rahmen der KEYNOTE-604-Studie bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinom untersucht. Pembrolizumab ist ein Anti-PD-1-Antikörper. Im Rahmen der KEYNOTE-604-Studie konnte auch mit Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des Progressions-freien Überlebens, aber nicht des Gesamtüberlebens gegenüber der platinbasierten Chemotherapie und Placebo erreicht werden. In dieser Studie durften Patientinnen und Patienten einer PCI unterzogen werden. Im Experimentalarm erhielten 27 Patientinnen und Patienten eine PCI, im Kontrollarm waren es 31 Patientinnen und Patienten (Rudin et al., 2020). Effekte der PCI hinsichtlich Verhinderung der intrakraniellen Progression oder dem Auftreten von Nebenwirkungen wurden bisher nicht veröffentlicht.

Die CheckMate-451-Studie untersuchte eine Kombination aus dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab oder nur Nivolumab als Monotherapie gegenüber Placebo als Erhaltungstherapie nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinom (Owonikoko et al., 2021).

Insgesamt 22% der Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm erhielten eine PCI vor Beginn der Erhaltungstherapie. Thorakale Strahlentherapien während der Erhaltungstherapie waren in dieser Studie nicht erlaubt. Insgesamt konnten durch die Erhaltungstherapie sowohl durch die Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab als auch durch die Monotherapie mit Nivolumab keine Verlängerung des Progressions-freien Überlebens oder des Gesamtüberlebens erreicht werden (Owonikoko et al., 2021).

Die aktuell rekrutierende, multizentrische Phase 3-Studie IMforte (*A Phase III, Open-Label Study of Maintenance Lurbinectedin in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab in Participants With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer*, NCT05091567)

prüft, ob die Hinzunahme von Lurbinectidin während der Erhaltungstherapie mit Atezolizumab zu einer Verlängerung des Progressions-freien Überlebens führt.

Für die Zweitlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms ist kein Immuncheckpoint-Inhibitor zugelassen. Die CheckMate-331-Studie testete in der Zweitlinienbehandlung Nivolumab als Monotherapie gegenüber einer Monchemotherapie mit Topotecan. Dabei konnte durch Nivolumab keine Verbesserung des Progressions-freien Überlebens oder des Gesamtüberlebens nach Erstlinienbehandlung mit einer Kombinations-Chemotherapie (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) gezeigt werden (Spigel et al., 2021).

Aktuell zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitoren sind:

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Arzneimittelagentur, 2022).
- Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Cisplatin oder Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Arzneimittelagentur, 2023).

Bis heute besteht keine Zulassung für einen Immuncheckpoint-Inhibitor zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im lokal begrenzten bzw. lokal fortgeschrittenen („limitierten“) Stadium oder für eine Rezidivtherapie.

1.4.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie von Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom erfolgt sowohl in kurativer Intention (in den lokalen und lokal fortgeschrittenen Stadien) als auch in palliativer Intention bzw. im metastasierten Stadium (Daly et al., 2021).

Im Falle einer funktionellen Inoperabilität in den lokalen Stadien oder bei kleineren Tumoren (T1/2) mit Hinweisen auf eine mediastinale Lymphknotenmetastasierung ist eine definitive kombinierte Chemo-/Radiotherapie gefolgt von einer PCI die Therapie der Wahl. Die gleiche

Therapie ist der Standard für Patientinnen und Patienten in den Stadien T3-4 und/oder N2-3 M0. Dabei sollen Patienten, die für eine definitive Chemo-/Radiotherapie geeignet sind, möglichst früh nach Einleitung der Chemotherapie auch der Strahlentherapie zugeführt werden. Diese sollte in einer hochkonformalen Technik die betroffenen Areale mit einer Fraktionierung von 1 bis 2 Dosen pro Tag bestrahlt werden (Daly et al., 2021). Dazu sollte simultan eine platinbasierte Chemotherapie appliziert werden, Cisplatin ist bevorzugt einzusetzen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Eine sequenzielle Chemo-/ Radiotherapie bleibt Ausnahmefällen vorbehalten, z. B. Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Therapiefähigkeit (van Meerbeeck et al., 2011).

Insbesondere Patientinnen und Patienten, die in einem guten Allgemeinzustand und jünger als 70 Jahre sind, sollte in den lokal begrenzten Stadien II und III eine PCI angeboten werden. Älteren und/oder fragilen Patientinnen und Patienten mit deutlicher Einschränkung des Allgemeinzustands (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status* (ECOG-PS) von 2) kann eine PCI angeboten werden. Im Stadium I wird die PCI nicht empfohlen (Daly et al., 2021; Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

In der aktuell rekrutierenden Phase II-Studie DOLPHIN „*Efficacy and Safety of Standard of Care Plus Durvalumab in Patients With Limited Disease Small Cell Lung Cancer*, NCT04602533) soll geprüft werden, ob auch für diese Patientengruppe, die eine definitive Chemo-/Radiotherapie erhalten sollen, eine Verbesserung des Progressions-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von Durvalumab (s. u.) zur Induktionstherapie gefolgt von einer einjährigen Erhaltungstherapie mit Durvalumab erreicht werden kann. Diese Studie wird durchgeführt, weil bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, kleinzelligen Lungenkarzinom durch Hinzunahme von Durvalumab zur Platin-basierten Kombinationschemotherapie ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben nachgewiesen wurde (CASPIAN-Studie, s. o.).

Eine Metaanalyse untersuchte die Effekte einer PCI auf das Progressions-freie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission nach einer (Chemo-) Radiotherapie. Dabei wurden 987 Patientinnen und Patienten mit kompletter Remission nach einer definitiven Therapie aus insgesamt sieben Studien verglichen; 29% der

analysierten Patientinnen und Patienten hatten initial ein Tumorstadium ED. Nach erfolgter PCI lag die Überlebensrate nach 3 Jahren bei 20,7% und damit 5,4% höher als in der Kontrollgruppe mit 15,3%. Ebenso zeigte sich eine Verringerung des relativen Risikos eines Rezidivs auf 0,75 (95% Konfidenz-Intervall (KI), 0,65-0,86, $p < 0,001$) und des Risikos für das Auftreten von Hirnmetastasen (0,46; 95% KI, 0,38-0,57, $p < 0,001$, (Aupérin et al., 1999).

Nach Evaluation des individuellen Therapieansprechens sollte bei auch bei Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium eine PCI erwogen werden. Bei Patientinnen und Patienten, die auf die initiale Chemotherapie angesprochen haben, sollte eine intrakranielle Metastasierung vor Beginn der PCI ausgeschlossen werden (Daly et al., 2021). In der palliativen Situation kann die PCI bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenem bzw. metastasierten, kleinzelligen Lungenkarzinom sowohl das Progressions-freie Überleben, als auch auf das Gesamtüberleben im Vergleich zum Verzicht auf diese Bestrahlung verbessern.

Slotman et al. konnten in einer randomisierten Studie Phase III-Studie mit insgesamt 286 Patientinnen und Patienten zeigen, dass die PCI mit einer biologischen Äquivalenzdosis von 25 bis 39 Gy nach Erreichen einer Remission während einer palliativ intendierten Chemotherapie das Auftreten von symptomatischen Hirnmetastasen signifikant senken konnte - bei insgesamt moderaten Nebenwirkungen gegenüber der Kontrollgruppe. Dabei erfolgte die Randomisierung auf einen der beiden Studienarme (PCI oder klinische Verlaufskontrollen) erst nach Remission während der vier bis sechs Zyklen der Kombinationschemotherapie. Für die PCI waren unterschiedliche strahlentherapeutische Regime zugelassen; von 20 Gy in 5 bis 8 Fraktionen bis 30 Gy in 12 Fraktionen mit einer biologischen Äquivalenzdosis von 25 bis 39 Gy. In dieser Studie war der primäre Endpunkt das Auftreten symptomatischer Hirnmetastasen. Erst bei klinischem Verdacht aufgrund neuer Symptome wie Cephalgien oder Nausea oder anderen typischen klinischen Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks wurde in beiden Gruppen eine abklärende Bildgebung durchgeführt (Slotman et al., 2007). Diese Studienprozedur wurde oft kritisiert.

Dabei traten durch die PCI schwere unerwünschte Wirkungen nur vereinzelt auf (Slotman et al., 2007). Unerwünschte Wirkungen werden nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) in die Schweregrade 1 bis 5 eingeteilt, wobei ab einem Schweregrad ≥ 3 von

schweren unerwünschten Wirkungen gesprochen wird. Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in dieser Studie aufgetretenen Toxizitäten nach CTCAE.

Tabelle 2 Zusammenfassung der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen durch eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (Slotman, 2007).

Unerwünschte Ereignisse	Schweregrad nach CTCAE (n=143)			
	1	2	3	4
Cephalgien	41	12	5	0
Nausea und Vomitus	33	15	0	0
Fatigue	6	7	0	0
Hautreaktionen	3	2	0	0

In der Interventionsgruppe konnte eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten symptomatischer Hirnmetastasen im ersten Jahr erreicht werden (HR 0,27; KI 95%, 0,16-0,44, P<0,001). Ebenso konnte in der PCI-Gruppe eine Verlängerung des Progressions-freien Überlebens von 12 auf 14,7 Wochen und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 5,4 auf 6,7 Monate erreicht werden. Das kumulative Risiko für das Auftreten symptomatischer Hirnmetastasen im ersten Jahr wurde in der PCI-Gruppe auf 14,6% (KI 95%, 8,3-20,9%) gegenüber der Kontrollgruppe mit 40,4% (95% KI, 32,1-48,6%) gesenkt (Slotman et al., 2007).

Eine später veröffentlichte Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der eingeschlossenen Studienteilnehmer mittels Fragebogen zeigte einen negativen Effekt der PCI insbesondere mit dem Auftreten eines Haarverlusts und von Fatigue. Der Einfluss der PCI auf das Gesamtbefinden war weniger ausgeprägt (Slotman et al., 2009).

Retrospektiv ist an dem Studiendesign zu kritisieren, dass vor der PCI keine erneute Bildgebung (entweder mittels Kontrastmittel-Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) zum Ausschluss von intrakraniellen Metastasen erforderlich war. Dementsprechend konnten die teilnehmenden Prüfarzte die Art und Weise der intrakraniellen Bildgebung vor, während und falls gewünscht nach der Kombinationschemotherapie zum Studieneinschluss und bei Erreichen des primären Studienendpunkts (Auftreten einer symptomatischen ZNS-Metastasierung) festlegen. Aus diesem Grund ist vorstellbar, dass auch Patientinnen und

Patienten mit einer asymptomatischen ZNS-Metastasierung eine vermeintliche PCI erhielten bzw. bei den Patientinnen und Patienten ohne eine PCI im Vergleich zur Experimentalgruppe früher eine metachrone ZNS-Metastasierung auftrat.

Trotzdem sind die Argumente für und gegen eine PCI insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten, kleinzelligen Lungenkarzinom kritisch mit den Patientinnen und Patienten zu diskutieren. Aktuell liegen keine Daten randomisierter, prospektiver Studien mit kaukasischen Patientinnen und Patienten vor, die eine PCI in diesem Patientenkollektiv mit einer aktiven Verlaufskontrolle mittels Magnetresonanztomografie des Schädels verglichen. In einer randomisierten, prospektiven Studie mit ausschließlich asiatischen Patienten wurde eine PCI mit regelmäßigen Magnetresonanztomografien des Schädels in Intervallen von drei Monaten in den ersten 18 Monaten verglichen. In dieser Studie mit insgesamt 224 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfolgte die Randomisierung auf eine PCI oder regelmäßige MRT-Kontrollen im Abstand von 3 Monaten nach initialem Ansprechen auf mindestens 2 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und dem Ausschluss von Hirnmetastasen mittels Magnetresonanztomografie. Insgesamt 224 Patientinnen und Patienten wurden im Zeitraum von 2009 bis 2013 1:1 randomisiert. Bei insgesamt 106 Patientinnen und Patienten wurde eine PCI mit 25 Gy (10 x 2,5 Gy) durchgeführt. Alle drei Monate im ersten Jahr nach Randomisierung sowie nach 18 und 24 Monaten erfolgten bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Magnetresonanztomografie oder eine Computertomografie. Bei klinischem Verdacht aufgrund spezifischer Symptome wurden diese Untersuchungen vorzeitig veranlasst (Takahashi et al., 2017).

Grad 3 unerwünschte Wirkungen traten in der PCI-Gruppe nur vereinzelt auf. Beschrieben wurden Grad 3 Anorexie, Malasie und Nausea. In der PCI-Gruppe traten bei 48% der Patientinnen und Patienten Hirnmetastasen auf, in der Kontrollgruppe bei 69%. Nach dem Auftreten von Hirnmetastasen wurde eine palliative Ganzhirnbestrahlung (*Whole Brain Radio Therapy*: WBRT) initiiert (Takahashi et al., 2017). In dieser Studie konnten bezüglich des Gesamtüberlebens keine Unterschiede zwischen der PCI-Gruppe (11,6 Monate; KI 95%, 9,5-13,3 Monate) und der Kontrollgruppe (13,7 Monate; 95% KI; 10,2-16,4 Monate) festgestellt werden. Auch das Progressions-freie Überleben unterschied sich nicht signifikant. (Takahashi

et al., 2017). Die klinischen Nebenwirkungen der PCI und der WBRT sind sehr ähnlich. (Rusthoven and Kavanagh, 2017).

Aktuell ist die Reduktion der unerwünschten Wirkungen einer PCI Gegenstand der medizinischen Forschung. In einer Phase II- Studie konnte 2021 gezeigt werden, dass das Aussparen des Hippocampus zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit gegenüber einer konventionellen PCI führt, jedoch keine Reduktion der Wirksamkeit bezüglich des geringeren Auftretens von Hirnmetastasen oder des verbesserten Gesamtüberlebens festgestellt werden konnte (Rodríguez de Dios et al., 2021).

Bis heute liegen nur vereinzelte Daten zur Toxizität der PCI während der immunonkologischen Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren aus den Zulassungsstudien IMpower133 und CASPIAN vor. Prospektive Studien, die die Toxizität und Wirksamkeit der PCI in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom untersuchen, sind bisher nicht veröffentlicht worden.

Der Stellenwert der PCI wird aktuell in der *Southwest Oncology Group* (SWOG)-S1827-Studie *MAVERICK* (*“Testing Whether the Use of Brain Scans Alone Instead of Brain Scans Plus Preventive Brain Radiation Affects Lifespan in Patients With Small Cell Lung Cancer, NCT04155034*) geprüft. In dieser Studie erhalten Patientinnen und Patienten, die in den Interventionsarm randomisiert wurden, eine den Hippocampus aussparende PCI zusätzlich zu regelmäßigen Magnetresonanztomografien, während im Kontroll-Arm ausschließlich Magnetresonanztomografien ohne PCI erfolgen. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem SCLC jeden Stadiums und bei denen mittels Magnetresonanztomografie eine intrakranielle Metastasierung ausgeschlossen wurde. Eine immunonkologische Therapie soll sowohl im Rahmen der kombinierten Chemo-/ Immuntherapie als Induktionstherapie sowie als immunonkologische Monotherapie als Erhaltungstherapie verabreicht werden.

Außerdem rekrutiert die Studie *PRIMALung* (*„PRophylactic Cerebral Irradiation or Active Magnetic Resonance Imaging Surveillance in Small-cell Lung Cancer Patients“*, NCT04790253), die den Stellenwert der PCI sowohl im Stadium LD als auch im Stadium ED

mit und ohne eine simultane immunonkologische Therapie untersucht, wie in der o.g. SWOG - S1827-Studie.

Bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen und/oder metastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom kann eine konsolidierende thorakale Bestrahlung erwogen werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Eine multizentrische prospektive Phase III-Studie schloss 498 Patientinnen und Patienten ein, die sich in einer 1:1 Randomisierung nach Ansprechen auf 4 bis 6 Zyklen einer konventionellen Chemotherapie (eine platinbasierte Kombinationschemotherapie) und nach einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung einer thorakalen Bestrahlung oder einer klinischen Verlaufskontrolle unterzogen. In der untersuchten Kohorte waren 22,9% der Patientinnen und Patienten über 70 Jahre alt, 7,8% waren über 75 Jahre. Bezüglich der Geschlechterverteilung waren 55% Männer und 45% Frauen, bezüglich des Geschlechterverhältnisses lag eine für die Erkrankung repräsentative Gruppe vor. Bestrahlt wurde mit insgesamt 30 Gy in 10 Fraktionen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue und Dyspnoe, eine Pneumonitis 3° CTC oder höheren Schweregrades traten in der Gesamtkohorte nicht auf. Insgesamt konnte keine Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensraten erreicht werden, jedoch eine Verbesserung des 2-Jahres-Überlebensraten und eine Erhöhung der Progressions-freien Überlebensrate nach sechs Monaten (Slotman et al., 2015).

Im Jahr 2019 hatte die ESMO/ESTRO praktische Empfehlungen veröffentlicht, welche Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium eine konsolidierende thorakale Radiatio erhalten sollten (Putora et al., 2019). Diese Veröffentlichung erfolgte jedoch wenige Monate vor der Änderung des Standards in der medikamentösen Therapie (s.o.).

Im Jahr 2019 hat sich der Standard der systemischen antitumorösen Therapie für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen und/oder metastasierten, kleinzelligen Lungenkarzinom geändert. Anstelle einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie erhalten diese Patientinnen und Patienten eine kombinierte, Platin-basierte Chemo-/ Immuntherapie (s.o.) mit einem der beiden PD-L1-Antikörper Atezolizumab oder Durvalumab. Mit der Änderung des medikamentösen Therapiestandards kam die Frage auf, ob weiterhin eine konsolidierende thorakale Radiatio für bestimmte Patientinnen und Patienten empfohlen sei. Es

liegen noch keine Daten aus prospektiven Studien vor, die eine Antwort auf diese Fragestellung geben. Die prospektive TREASURE-Studie (*“Thoracic Radiotherapy With Atezolizumab in Small Cell Lung cancer Extensive Disease, NCT04462276*) der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) rekrutierte als randomisierte Phase II-Studie aktuell Patientinnen und Patienten. Allerdings lagen bis zum Abschluss der Datenerhebung für diese Dissertation keine Ergebnisse aus dieser Studie vor, die Entscheidungen im klinischen Alltag beeinflussen können.

1.5 Prognose

Das kleinzellige Lungenkarzinom gehört zu den aggressivsten Tumorentitäten sowohl der Lunge als auch des gesamten Organismus. Ohne Behandlung beträgt das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom 2 bis 4 Monate (van Meerbeeck et al., 2011). Auch mit einer medikamentösen Therapie ist die Prognose im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV) sehr schlecht; vor Zulassung der Immuncheckpoint-Inhibitoren betrug die 1-Jahres-Überlebensrate nur 23% (Nicholson et al., 2016). Im Rahmen der IMpower133-Studie konnte eine 1-Jahres-Überlebensrate von 39% ohne bzw. 51,9% mit der Hinzunahme von Atezolizumab zur Kombinationschemotherapie festgestellt werden (Liu et al., 2021).

Aufgrund der persistierend hohen Anzahl an Neuerkrankungen und der ebenfalls hohen Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung sind die Prävention und Behandlung der insbesondere kleinzelligen Lungenkarzinome weiterhin Gegenstand der medizinischen Forschung und in einer Fülle von klinischen Studien der Phasen II und III werden neue Medikamente und Medikamentenkombinationen getestet.

2 FRAGESTELLUNGEN

2.1 Toxizität

In der aktuellen Literatur finden sich nur wenige Angaben zur Sicherheit einer Kombination aus einer Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einer PCI bei Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom. In der IMpower133-Studie wurden lediglich 22 Patientinnen und Patienten während einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab einer PCI unterzogen (Horn et al., 2018). In der CASPIAN-Studie war eine PCI nur bei Patientinnen und Patienten im Standardarm ohne Immuntherapie erlaubt (Paz-Ares et al., 2019).

Für die therapeutische Ganzhirnbestrahlung, auch insbesondere während einer Kombination aus einer immunonkologischen Therapie und einer Platin-haltigen Kombinationschemotherapie liegen aktuell keine Sicherheitsdaten aus prospektiven klinischen Studien vor.

Eine konsolidierende thorakale Bestrahlung in Kombination mit einer Immuntherapie, zum Beispiel im Rahmen einer Erhaltungstherapie, war in der IMpower133 Studie nicht erlaubt (Horn et al., 2018). Auch in der CASPIAN-Studie waren thorakale Bestrahlungen nicht erlaubt (Paz-Ares et al., 2019).

Sowohl die thorakale Strahlentherapie als auch die Immuntherapie können eine klinisch relevante Pneumonitis auslösen. Sicherheitsdaten zu der Kombinationstherapie liegen für Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom nicht vor.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es daher, anhand der vorliegenden Patientendaten, die Toxizitäten aus diesen Therapiekombinationen systematisch zu erfassen und im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit ähnlichen Strahlentherapien zu untersuchen.

Dabei soll die Fragestellung bearbeitet werden, ob bei Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom eine simultane Strahlentherapie während der Atezolizumab-Therapie ohne Erhöhung der Nebenwirkungsrate durchgeführt werden kann.

2.2 Wirksamkeit

Auch bezüglich der Wirksamkeit einer Kombination aus einer Immuntherapie und einer PCI liegen keine Daten vor. In der IMpower133-Studie profitierten Patientinnen und Patienten ohne zerebrale Metastasen zunächst mehr von der Kombination aus einer Platinhaltigen Chemotherapie und Atezolizumab als Patientinnen und Patienten mit zerebraler Metastasierung (Horn et al., 2018). In einer späteren explorativen Subgruppenanalyse wurde dieser Unterschied nicht mehr nachgewiesen (Liu et al., 2021).

Ob jedoch Patientinnen und Patienten mit einer zerebralen Metastasierung von einer Bestrahlung während der Immuntherapie mit Atezolizumab gegenüber solchen ohne Immuntherapie profitieren, ist aktuell unklar.

Auch für die konsolidierende thorakale Bestrahlung, während der Immuntherapie mit Atezolizumab liegen bisher noch keine vergleichenden Daten zur Wirksamkeit vor.

Daraus ergeben sich die folgenden Fragestellungen, nämlich ob die konsolidierende thorakale Bestrahlung während der Immuntherapie mit Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinom zu einer Verlängerung des Progressions-freien und/oder des Gesamtüberlebens gegenüber Patientinnen und Patienten mit einer immunonkologischen Therapie ohne Bestrahlung führt und ob eine Verlängerung des Progressions-freien Überlebens von Patientinnen und Patienten mit einem zerebral metastasierten, kleinzelligen Lungenkarzinom durch eine Immuntherapie und eine simultane Ganzhirnbestrahlung erreicht werden kann.

3 PATIENTINNEN UND PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkohorte

Die retrospektive Studie mit dem Titel „**Wirkungen und Nebenwirkungen der kombinierten Chemo-/Immuntherapie und simultanen Strahlentherapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom**“ mit dem Zeichen **20-9787-BO**, die der folgenden Dissertation zugrunde liegt, wurde am 03. Februar 2021 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg Essen geprüft und nicht beanstandet.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Erstdiagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms vom 01.01.2017 bis zum 31.12.2022, die in der Klinik für Internistische Onkologie und onkologische Palliativmedizin der Kliniken Essen-Mitte sowie dem Medizinischen Versorgungszentrum Hämatologie und Onkologie Essen gGmbH behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden in der Datenbank des Lungenkrebszentrums identifiziert und deren Diagnose- und Behandlungsdaten anschließend aus dem Krankenhausinformationssystem extrahiert. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die einen Misch tumor bestehend aus einem kleinzelligen und einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom hatten, sowie Patientinnen und Patienten, die keine medikamentöse Therapie (Chemo- und/oder Immuntherapie) während der Behandlung ihrer Tumorerkrankung erhalten haben (z. B. im Rahmen eines primären *Best Supportive Care*-Konzepts). Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom, die als Checkpoint-Inhibitor Durvalumab z. B. im Rahmen der o. g. DOLPHIN-Studie erhalten hatten oder denen eine medikamentöse Erhaltungstherapie außer Atezolizumab (z. B. Lurbinectidin im Rahmen klinischer Studien) verabreicht wurde, nicht berücksichtigt (n=3).

Eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem histologisch oder zytologisch gesicherten, kleinzelligen Lungenkarzinom. Diese Diagnostik erfolgte als Biopsie des Primarius oder metastatischer Absiedlungen, auch eine zytologische Sicherung aus z. B. Erguss-Material war möglich.

Es wurden nur Daten sog. Primärfälle verwendet, also von Patientinnen und Patienten, die die Erstdiagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms hatten und im Lungenkrebszentrum der Kliniken Essen-Mitte behandelt wurden. Die Therapiekonzepte wurden in der interdisziplinären thorakalen Tumorkonferenz festgelegt. Die Durchführung der medikamentösen antitumorösen Therapie erfolgte in der Klinik für Internistische Onkologie und onkologische Palliativmedizin sowie im Medizinischen Versorgungszentrum Hämatologie und Onkologie Essen gGmbH. Die verschiedenen Bestrahlungsformen wurden entweder in der Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie Essen oder im Medizinischen Versorgungszentrum Strahlentherapie am Alfred Krupp Krankenhaus Essen-Rüttenscheid durchgeführt.

3.1.2 Erfassung von klinisch-pathologischen Parametern

Die Erfassung der patientenbezogenen Daten erfolgte retrospektiv aus der ärztlichen Dokumentation im Krankenhaus-Informationssystem (KIS) iMedOne[®] sowie aus der über das Informationssystem einsehbaren Labor- und Bilddatenbank.

Bei Patientinnen und Patienten, die im Medizinischen Versorgungszentrum Hämatologie und Onkologie Essen gGmbH behandelt wurden, erfolgte eine retrospektive Datenerfassung aus den vorliegenden Arztberichten, Befunden und Labordatenbankausdrucken. Zusätzlich wurden Patienten- und Krankheits-spezifische Daten wie das Alter, das Geschlecht, der Raucherstatus, der PD-L1-Expressionsstatus und das Tumorstadium (TNM und IASLC-Stadium) erhoben. Des Weiteren wurden der Allgemeinzustand (*Performance Status*), Parameter der Lungenfunktion, Angaben zur antitumorösen Medikation und insbesondere Dosismodifizierungen, Nebenwirkungen der antitumorösen Medikation und Nebenwirkungen einer potenziell simultan stattfindenden Radiotherapie systematisch erfasst.

Der kumulative Nikotinkonsum wurde in Packungsjahren (*pack years: py*) erfasst. Dabei wird ein Packungsjahr berechnet, wenn über einen Zeitraum von einem Jahr täglich eine Schachtel Zigaretten konsumiert wurden (Herold, 2018).

Angaben zur Histologie bzw. Zytologie und immunhistochemischen bzw. -zytochemischen Untersuchungen wurden aus den zur Diagnosestellung führenden Pathologiebefunden

entnommen. Bei allen Patienten wurden prozentuale Angaben zum Ki67-Proliferationsindex und zur PD-L1-Expression aus den pathologischen Befunden extrahiert. Weitere Ergebnisse immunhistochemischer bzw. -zytochemischer Untersuchungen wie Angaben zur Expression von Chromogranin, Synaptophysin oder TTF-1 wurden nur als dichotome Variablen erfasst (Expression vorhanden oder nicht vorhanden) und weiter analysiert.

Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft mikroskopische Präparate des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Sie wurden von PD Dr. med. Florian Grabellus aus der überörtlichen Berufsausübungsgemeinschaft Zentrum für Pathologie Essen Mitte (ZPEM) angefertigt und mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt.

Die Abbildung 1 zeigt beispielhaft ein mikroskopisches Präparat eines kleinzelligen Lungenkarzinoms in einer 40-fachen (Abschnitt A) und einer 200-fachen (Abschnitt B) Vergrößerung.

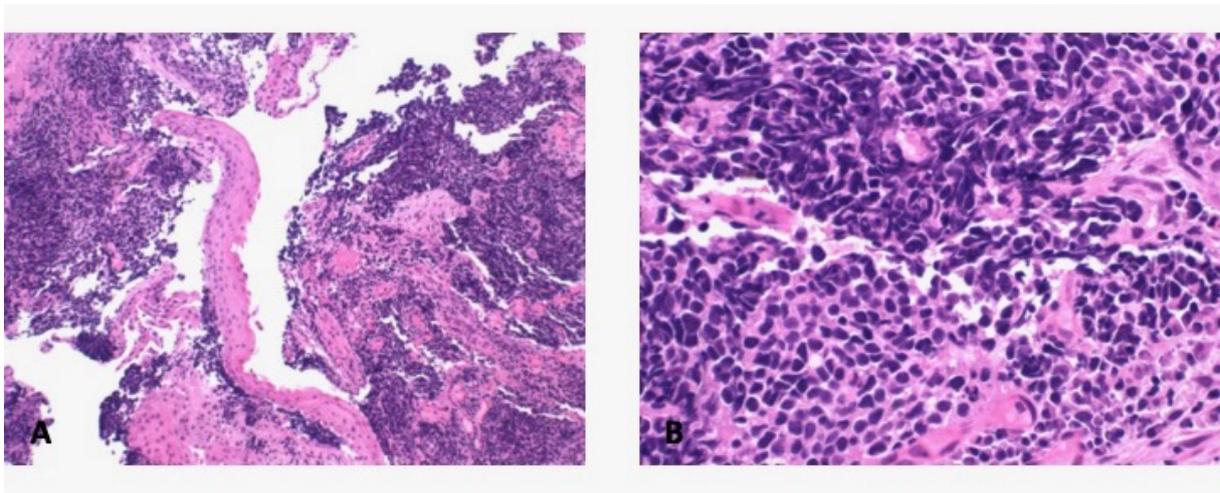


Abbildung 1: Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung: Mikroskopische Aufnahme eines kleinzelligen Lungenkarzinoms in 40-facher Vergrößerung (Abschnitt A) und 200-facher Vergrößerung (Abschnitt B).

Der Ki-67-Proliferationsindex lässt sich mittels immunhistochemischer Färbung darstellen und ist ein gängiger Marker für die Proliferationsaktivität des Tumors. Das kleinzellige Lungenkarzinom zeichnet sich häufig durch eine hohe Proliferationsaktivität und damit auch hohe Ki-67-Indices aus. Die Abbildung 2 zeigt eine die mikroskopische Aufnahme einer Tumorprobe mit Ki-67 Färbung.

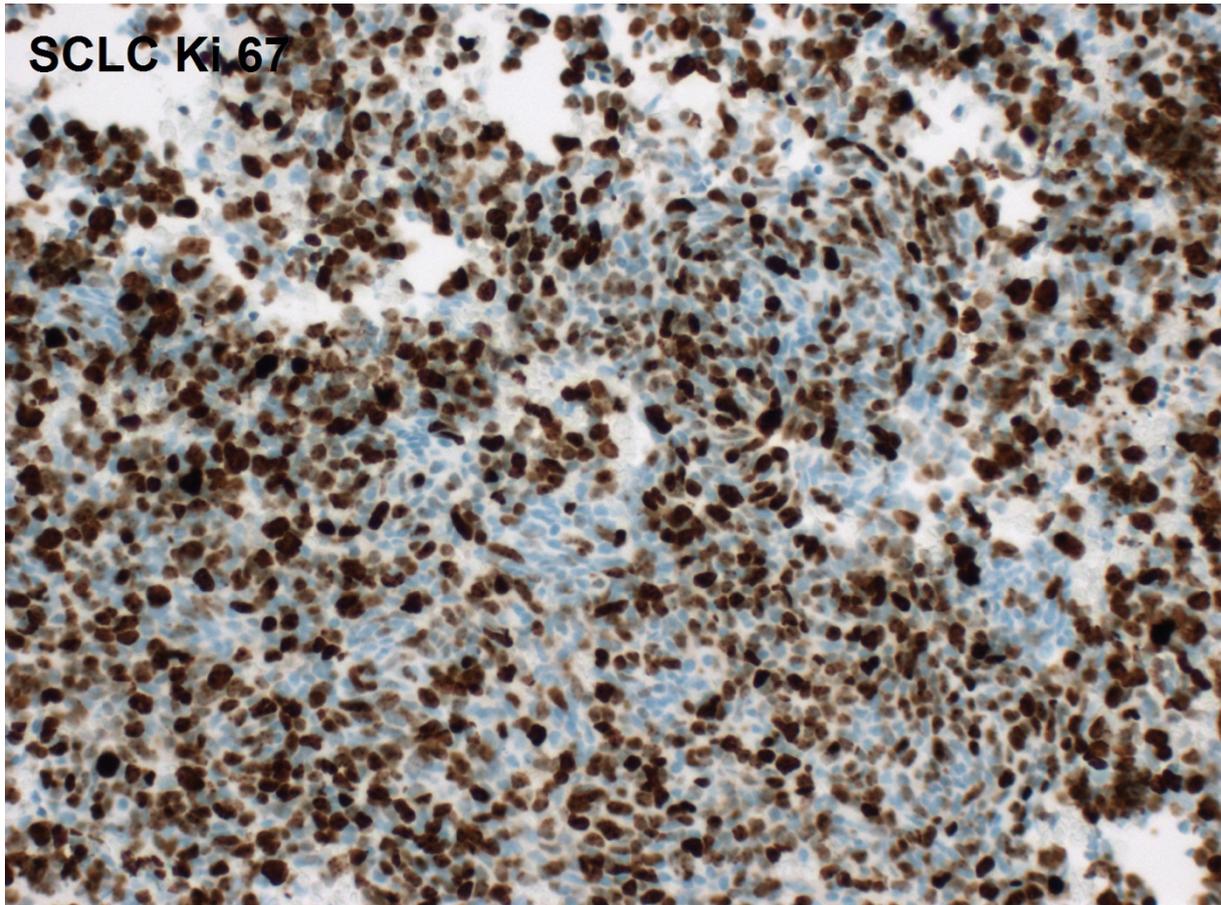


Abbildung 2 zeigt eine beispielhafte Ki-67 Färbung bei einer mikroskopischen Aufnahme eines kleinzelligen Lungenkarzinoms in 200-facher Vergrößerung.

Das kleinzellige Lungenkarzinom zeigt selten eine PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Dies lässt sich mittels immunhistochemischer Färbung darstellen. Abbildung 3 zeigt die mikroskopische Aufnahme eines beispielhaften Tumors mit Expression von PD-L1.

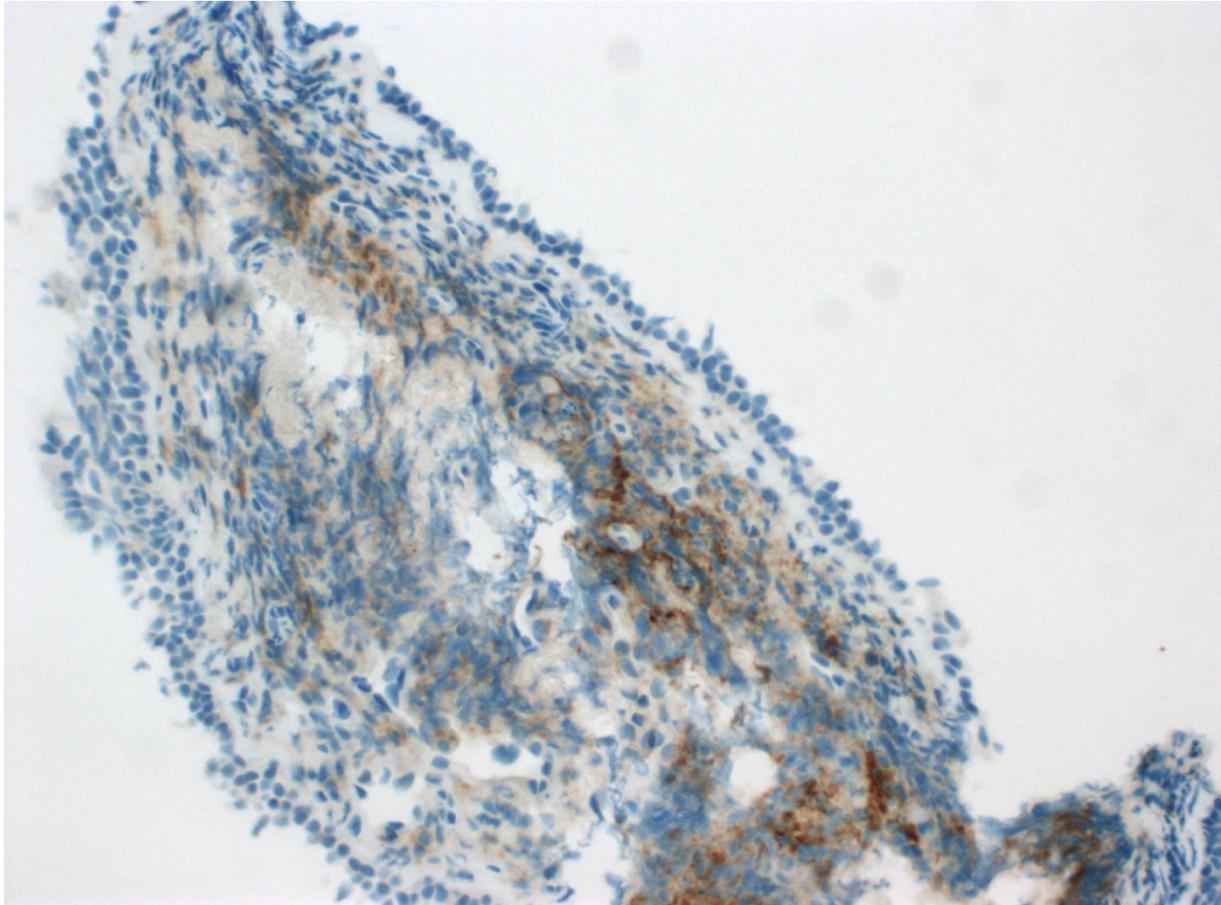


Abbildung 3 zeigt die mikroskopische Aufnahme eines kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L-Expression auf der Oberfläche der Tumorzellen. in 40-facher Vergrößerung

Im Folgenden wird eine Übersicht über die Färbeverfahren zur PD-L1-Diagnostik präsentiert. Bei Patientinnen und Patienten, deren Proben histo- bzw. zytopathologisch am Zentrum für Pathologie Essen-Mitte untersucht wurden, erfolgten die Färbungen und anschließenden Auswertungen nach einem Validierungs- bzw. Verifizierungsprotokoll, in dem die Präparatnummer, die Haltbarkeit, die Fallnummer der Patientin bzw. des Patienten und die bearbeitenden Personen (medizinische Fachangestellte und Fachärztin bzw. Facharzt) des jeweiligen Durchlaufs der Antikörperfärbung aufgelistet werden.

Da die PD-L1-Expression sowohl in den Immunzellen als auch in den Tumorzellen beschrieben wurde und eine wichtige Zielstruktur für immunonkologische Therapien darstellt, wurde in dieser Arbeit auch der PD-L1-Status der Tumorproben betrachtet.

Zur Bestimmung des PD-L1-Status wurde der monoklonale primäre Kaninchen-Antikörper (SP263) der Firma Ventana® von Roche® eingesetzt. Dieser bindet an PD-L1 in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitten. Die Sichtbarmachung erfolgte mit dem OptiView DAB IHC Detection Kit.

Die Inkubationen und Färbungen wurde mit dem Immunstainer BenchMark Ultra (Seriennummer 321442 und 321515) der Firma Roche Diagnostics GmbH Gruppe Ventana durchgeführt. Dabei wurden die Verfahrenstypen ULTRA VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, XT VENTANA PD-L1 (SP263) Assay und GX VENTANA PD-L1 (SP263) Assay angewandt. Bei allen immunhistochemischen Färbungen wurden positive Gewebekontrollen angefärbt.

Im klinischen Alltag werden aktuell drei verschiedene Scores zur Quantifizierung des PD-L1-Status verwendet: der *Tumor Proportion Score* (TPS), der *Combined Proportion Score* (CPS) und der *Immune Cell Score* (ICS). Dabei gibt es bis heute keine, vom PD-L1-Status abhängige, Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom.

Bei dem *Tumor Proportion Score* wird der prozentuale Anteil der vitalen Tumorzellen mit membranärer Expression von PD-L1 jeglicher Intensität berücksichtigt. Dabei berechnet sich der TPS wie folgt:

$$\text{TPS} = (\text{Zahl aller PD-L1-positiven Tumorzellen}) / (\text{Zahl aller vitalen Tumorzellen}) \times 100$$

Folgende Einteilung wird dann anhand des prozentualen Anteils getroffen:

Kategorie 0: <1%

Kategorie 1: 1-49%

Kategorie 2: \geq 50%

Diese Kategorien zur Einteilung der PD-L1-Expressionsstärke wurden durch die EMA für die Zulassung einiger Medikamente herangezogen, allerdings betrifft dies bisher nicht Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom.

Der *Combined Proportion Score* gibt die Anzahl aller PD-L1 positiven Zellen (im Unterschied zum TPS auch die PD-L1-positiven Immunzellen) im Verhältnis zu den vitalen Tumorzellen an.

$$\text{CPS} = (\text{Zahl aller PD-L1-positiven Zellen}) / (\text{Zahl aller vitalen Tumorzellen}) \times 100$$

Bei dem *Immune Cell Score* wird der Anteil der gefärbten Immunzellen an der gesamten Tumorfläche betrachtet.

$$\text{ICS} = (\text{Anzahl der PD-L1-gefärbten Immunzellen}) / \text{Tumorfläche} \times 100$$

Als Datum der Erstdiagnose wurde das Datum der Entnahme derjenigen Gewebeprobe erfasst, die zur Diagnosestellung führte.

Die Progressions-freie Überlebenszeit (PFS) ist definiert als Zeit vom Start der medikamentösen antitumorösen Therapie bis zum Auftreten einer Krankheitsprogredienz oder dem Eintreten des Todes. Das Vorliegen einer Krankheitsprogredienz wurde in der Zusammenschau des klinischen Verlaufs der Patientin bzw. des Patienten, dem bildmorphologischen Verlauf des Tumors und/oder der Metastasen sowie der Entwicklung von im Serum gemessenen Tumormarker-Konzentrationen festgestellt. Die Gesamtüberlebenszeit ist definiert als Zeit vom Therapiestart bis zum Tod. Bei Patientinnen und Patienten, die zum Stichtag 30.04.2023 weder eine Krankheitsprogression aufwiesen noch verstorben waren, wurden sowohl das PFS als auch das OS (Gesamtüberleben) mit dem Tag des letzten Kontaktes (entweder letztmalige persönliche Vorstellung oder letztmaliger dokumentierter Kontakt) zensiert und als zensiertes Ereignis kenntlich gemacht.

Die Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien wurden entsprechend der Version 5.0 der „*Common Terminology Criteria for Adverse Events*“ (CTCAE) des „*US Department of Health*

and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute“ erfasst und in die Schweregrade 1 bis 5 eingeteilt.

Daraus lässt sich die folgende, allgemeine Erläuterung der einzelnen Schweregrade entnehmen: Die Schweregrade beziehen sich auf die Stärke des unerwünschten Ereignisses. Das CTCAE verfasste für die Grade 1 bis 5 eindeutige klinische Beschreibungen, die wie folgt lauten:

- Grad 1: Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.
- Grad 2: Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Einschränkung der altersadaptierten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL, instrumentelle ATLs sind Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld etc.).
- Grad 3: Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens (selbstversorgende ATLs sind Baden, An- und Ausziehen, selbstständig Essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit)
- Grad 4: Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.
- Grad 5: Tod im Zusammenhang mit unerwartetem Ereignis, unerwünschtem Ereignis (Services, 2010).

Nebenwirkungen wurden systematisch aus den Patientenakten erfasst und nach den o. g. Kriterien eingeteilt. Dabei wurde auch eine Bewertung vorgenommen, ob die aufgetretenen Nebenwirkungen Folge der medikamentösen Therapie, der Strahlentherapie oder möglicherweise durch beide Therapiemodalitäten verursacht sein können.

Für diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine thorakale Bestrahlung erhalten haben, wurden zusätzlich verschiedene Parameter der Lungenfunktion vor der thorakalen Bestrahlung und falls vorhanden nach der thorakalen Bestrahlung untersucht. Zu den erfassten Parametern gehören die Vitalkapazität, die forcierte 1-Sekundenkapazität, der Tiffeneau-Index, das totale Lungenvolumen und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (CO) als DLCO (*diffusing*

capacity bzw. transfer factor of the lung for carbon monoxide) und KCO (*Krogh-Index*) erfasst. Es wurden die Messwerte, falls erfolgt, vor einer Bronchiolyse berücksichtigt.

3.1.3 Remissionserfassung

Das objektive Ansprechen auf die medikamentöse antitumoröse Therapie und/oder die Strahlentherapie wurde durch Anwendung der „*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*“ (RECIST) 1.1 beurteilt (Eisenhauer et al., 2009). Dabei wurden zur Berechnung des bestmöglichen Therapieansprechens die letzten, vor der Therapieeinleitung vorliegenden Computertomografien bzw. Magnetresonanztomografien für den Vergleich berücksichtigt.

Die Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Bildgebung der Deutschen Röntgengesellschaft gab hierbei im Jahr 2009 die zuletzt überarbeitete Version dieser Kriterien heraus, nach denen das Therapieansprechen auf die *Target Läsion* (TL), *Non-Target-Läsion* (Non-TL) bzw. auf die betroffenen Lymphknoten bewertet wurden (Deutsche Röntgengesellschaft e, 2009).

Dabei wurde hinsichtlich folgender Endpunkte evaluiert:

- *Komplette Remission (Complete Response: CR)*: Verschwinden aller extranodaler TL und Non-TL, bzw. Größenreduktion der Lymphknoten im Kurzachsendurchmesser < 10 mm; Normalisation der Tumormarker.
- *Partielle Remission (Partial Response: PR)*: $\geq 30\%$ Abnahme der Summe, Non-TL vorhanden oder verschwunden; Referenz: Baseline
- *Stabile Erkrankung (Stable Disease: SD)*: weder PR oder PD; Referenz: Nadir
- *Progression (Progressive Disease: PD)*: $\geq 20\%$ Zunahme der Summe und mind. Zunahme ≥ 5 mm, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion; Referenz: Nadir (Deutsche Röntgengesellschaft e, 2009).

Als sogenannte *Target-Läsionen* wurden bis max. zwei Läsionen pro Organ und fünf Läsionen insgesamt definiert, die vor Behandlungsbeginn identifiziert wurden. Dafür eigneten sich die größten Läsionen bzw. diejenigen, die in wiederholten Bildgebungen gut messbar waren. Nun wurden die längsten Durchmesser all dieser Target-Läsionen addiert, um eine Ausgangssumme zu erhalten und einen Referenzwert für die Vergleichbarkeit zu schaffen.

Die Berechnung der Remission in % erfolgte dabei nach der Formel:

%-Änderung der Summe aller TL= ((Follow-up – Baseline/Nadir): Baseline/Nadir) * 100
(Deutsche Röntgengesellschaft e, 2009).

Die übrigen Läsionen wurden als Non-Target-Läsionen definiert und ebenfalls dokumentiert. Das verwendete Bildverarbeitungsprogramm der Kliniken Essen-Mitte war das JiveX Enterprise PACS von der Firma VISUS Health IT GmbH in der Version 5.2.0.16 RC01.

Andere Möglichkeiten zur Beurteilung des Erfolges einer immunonkologischen Monotherapie wie das iRECIST sind bisher nicht für kombinierte Chemo-/Immuntherapie etabliert worden und wurden deshalb nicht angewandt (Seymour et al., 2017).

Die radiologische Beurteilung des Therapieansprechens mittels RECIST 1.1 erfolgt nicht routinemäßig in der klinischen Versorgung, sondern wurde retrospektiv im Rahmen dieser Dissertation durchgeführt.

3.2 Statistische Auswertung

Die Datensammlung sowie die Erstellung der präsentierten Diagramme erfolgten unter Zuhilfenahme der Software „Microsoft® Excel für Mac, Version 16.47.1“. Die Berechnung und grafische Darstellung des Progressions-freien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) erfolgte nach dem Kaplan-Meier-Verfahren unter Verwendung der Software „IBM SPSS Statistics 25“.

Zur Berechnung des Risikos wurde das Modell der Odds-Ratio verwendet. Dabei wurden die jeweils zu bewertenden Toxizitäten analog der folgenden Tabelle erfasst.

Tabelle 3 zeigt beispielhaft die Berechnungsgrundlage für die Odds-Ratio der erfassten Toxizitäten

	Atezolizumab-Therapie	Keine Atezolizumab-Therapie
Nebenwirkungen	X	Y
Keine Nebenwirkungen	V	W

Der Berechnung der Odds-Ratio erfolgte nach der Formel $OR=(X \times W)/(Y \times V)$.

4 ERGEBNISSE

4.1 Kohorte

Im Zeitraum vom 01.01.2017 bis zum 31.12.2022 erhielten insgesamt 152 Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom in der Klinik für internistische Onkologie und onkologische Palliativmedizin und im MVZ für Hämatologie und Onkologie Essen eine medikamentöse antitumoröse Therapie als Erstlinientherapie

Tabelle 4 zeigt die Basischarakteristiken der Patientenkohorte

	Patienteneigenschaften (n=152)	
Mittleres Alter (Jahre)	67 (44-88)	
<75 Jahre	113	
≥ 75 Jahre	24	
Geschlecht		
Männlich	68 (44,7%)	
Weiblich	84 (55,3%)	
Immuntherapie		
Mit Atezolizumab-haltiger Erstlinientherapie	55 (36,2%)	
Ohne Atezolizumab-haltige Erstlinientherapie	97 (63,8%)	
Therapieintention		
Kuratives Therapiekonzept	32 (21,0%)	
Palliatives Therapiekonzept	120 (79,0%)	
Raucherstatus		
Nieraucherin/Nieraucher	1 (1,1%)	
<25 Packungsjahre	11 (12,4%)	Bezogen auf die dokumentierten Fälle
≥25 und <50 Packungsjahre	33 (37,1%)	
≥50 und 100 Packungsjahre	38 (42,7%)	
≥100 Packungsjahre	6 (6,7%)	
Raucherstatus unbekannt	63 (41,4% der Gesamtkohorte)	

PD-L1-Status (TPS)		
Unbekannt	64 (42,1% der Gesamtkohorte)	
TPS 0%	77 (87,5%)	
≤ 5%	5 (5,7%)	Bezogen auf die dokumentierten Fälle
≤ 10%	4 (4,5%)	
>10%	2 (2,3%)	
PD-L1-Status (CPS)		
Unbekannt	84 (55,3% der Gesamtkohorte)	
CPS 0%	17 (25%)	
≤ 5%	39 (57,3)	Bezogen auf die dokumentierten Fälle
≤ 20%	8 (11,8%)	
>20%	4 (5,9%)	
PD-L1-Status (IC)		
Unbekannt	94 (61,8% der Gesamtkohorte)	
ICS 0	24 (41,4%)	
≤ 5	32 (55,2%)	Bezogen auf die dokumentierten Fälle
>5	2 (3,4%)	

Bei 75 Patientinnen und Patienten konnte der Raucherstatus aus der Patientenakte entnommen werden. Bei diesen lag ein Nikotinkonsum von durchschnittlich 49,2 py (Range 1-150 py; SD 26,9) vor.

Insgesamt 32 der 152 untersuchten Patientinnen und Patienten wurden in potenziell kurativer Intention behandelt, 120 Patientinnen und Patienten in palliativer Intention. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Tumorstadien nach der 8. Auflage der IASLC/UICC-Stadieneinteilung für die in kurativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten sowie für die in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten.

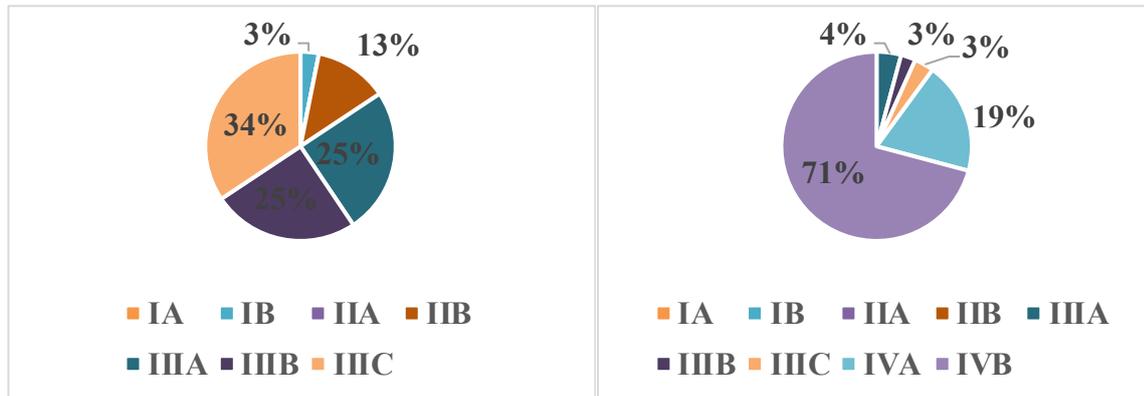


Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Tumorstadien nach IASLC/UICC für potenziell kurativ behandelte Patientinnen und Patienten (Abbildung 4A) und in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten (Abbildung 4B)

Insgesamt wurden 74 der 152 Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie einer kraniellen (prophylaktischen oder therapeutischen Ganzhirnbestrahlung) oder thorakalen Radiatio unterzogen. Dabei erhielten einige Patienten sowohl eine kranielle Bestrahlung als auch im weiteren Verlauf eine thorakale Bestrahlung.

Tabelle 5 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Bestrahlung (Patientinnen und Patienten mit kraniieller und thorakaler Bestrahlung wurden für beide Therapiemodalitäten berücksichtigt)

	Mit Atezolizumab (n=25)	Ohne Atezolizumab (n=49)
Thorakale Bestrahlung (n=57)	19	38
Kranielle Bestrahlung (n=52)	20 (davon 12 (60%) als PCI und 8 (40%) als WBRT)	32 (davon 24 (75%) als PCI und 8 (25%) als WBRT)

Eine definitive thorakale Bestrahlung erfolgte in kurativer Intention bei insgesamt 29 Patientinnen und Patienten. Dabei erfolgte die thorakale Bestrahlung mit einer mittleren Dosis

von 60,1 Gy (SD=6,3). Eine konsolidierende thorakale Bestrahlung in palliativer Intention erfolgte bei 28 Patientinnen und Patienten mit einer mittleren Strahlendosis von 38,5 Gy (SD=9,9).

4.2 Nebenwirkungen

4.2.1 Nebenwirkungsanalyse

Bei insgesamt 2 Patientinnen und Patienten mit einer thorakalen Bestrahlung konnte mit der vorhandenen klinischen Dokumentation zur Bestrahlung und insbesondere zu den möglichen Nebenwirkungen die Verträglichkeit nicht ausreichend beurteilt werden. Keine dieser Patientinnen und Patienten erhielt während der Radiatio eine simultane immunonkologische Therapie.

Die Nebenwirkungen und deren Schweregrade bei den einzelnen Patientinnen und Patienten sowie die Dosen der thorakalen Bestrahlungen sind in den folgenden Tabellen 6 (Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie) und 7 (Patientinnen und Patienten ohne eine Atezolizumab-Therapie) aufgelistet.

ID	Therapieintention (a)	Begleitende Chemotherapie (b)	Kumulative Dosis (Gy)	Dosis pro Fraktion (Gy)	Dosis (Boost) (Gy)	Dyspnoe	Husten	Dysphagie	Dermatitis	Brustschmerz	Fatigue	Lethargie	Anorexie	Nausea	Sekundäre Malignome	Pneumonitis	Hämatotoxizität	Hyperpigmentierung	
1	2	0	30	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	2	0	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
7	2	0	30	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	2	0	50	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
9	2	0	30	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	2	0	30	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
13	2	0	30	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	2	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	2	0	39	3	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
20	2	0	60	2	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0
22	2	0	36	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	2	0	36	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	2	0	36	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	2	0	39	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
103	2	0	36	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
115	2	1	36	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
116	2	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120	2	1	36	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
127	2	0	36	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 6 gibt die Toxizitäten der thorakalen Strahlentherapie während der Atezolizumab-Therapie in Grad nach CTCAE an; a = (1=Radiotherapie in kurativer Therapieintention; 2=konsolidierende Radiotherapie), b = (1=Carboplatin und Etoposid; 2=Cisplatin und Etoposid)

Tabelle 7 gibt die Toxizitäten der thorakalen Bestrahlung ohne begleitende Atezolizumab-Therapie in Grad nach CTCAE an; a (1=Radiotherapie in kurativer Therapieintention; 2=konsolidierende Strahlentherapie); b (1=Carboplatin und Etoposid, 2=Cisplatin und Etoposid)

ID	Therapieintention (a)	Begleitende Chemotherapie(b)	Kumulative Dosis (Gy)	Dosis pro Fraktion (Gy)	Dosis (Boost) (Gy)	Dyspnoe	Husten	Dysphagie	Dermatitis	Brustschmerz	Fatigue	Lethargie	Anorexie	Nausea	Sekundäre Malignome	Pneumonitis	Hämatotoxizität	Hyperpigmentierung
2	1	0	50	2	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
6	1	0	66	2	16	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	1	1	66	2	16	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
18	1	2	66	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
23	1	2	60	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	1	2	66	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	1	2	50	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	1	1	50	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	1	2	66	2	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	1	1	60	2	10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	1	2	60	2	10	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
41	1	1	66	2	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
43	1	1	60	2	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
46	1	2	60	2	10	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	2	1	50	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	1	1	60	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
62	1	2	59,4	1,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
102	1	2	66	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104	1	2	66	2	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
108	1	2	66	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
119	1	2	66	2	16	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
125	1	1	60	2	10	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
113	1	1	50	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
154	1	2	59,4	1,8	9	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
169	1	2	60	2	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0
206	1	1	66	2	16	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
209	1	0	60	2	10	0	0	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
211	1	1	60	2	10	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
222	2	2	50	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
232	2	0	30	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
308	2	1	36	3	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
309	2	0	30	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
314	1	1	50	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
322	2	0	36	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
210	1	2	60	2	10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
316	1	2	50	2	0	0	2	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0

In dieser Übersicht fällt auf, dass die schwergradigen Nebenwirkungen vorwiegend Störungen der Hämatopoese und Pneumonitiden waren. Dabei traten schwergradige Störungen der Hämatopoese nur bei hohen Bestrahlungsdosen und in Kombination mit einer Chemotherapie auf. Insgesamt 2 Patientinnen und Patienten hatten eine Pneumonitis. Beide Fälle traten während der immunonkologischen Therapie mit Atezolizumab und der konsolidierenden thorakalen Bestrahlung auf.

Differenziert nach den Schweregraden der Nebenwirkungen sind sowohl während der immunonkologischen Therapie als auch während der Strahlentherapie Nebenwirkungen I° und II° CTC aufgetreten. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aufgetretenen Nebenwirkungen während und nach der thorakalen Strahlentherapie mit und ohne simultane immunonkologische Therapie sowie deren Schweregrad.

Tabelle 8 stellt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aufgetretenen Nebenwirkungen, sowie deren Schweregrad nach CTC während einer thorakalen Bestrahlung mit und ohne simultane Atezolizumab-Therapie zusammen

		Patientinnen und Patienten mit einer thorakalen Strahlentherapie (n=57)	
		Mit simultaner Atezolizumab-Therapie (n=19)	Ohne simultane Atezolizumab-Therapie (n=36)
Auftreten von	Ja	12	21
Nebenwirkungen I° CTC	Nein	7	15
Auftreten von	Ja	6	9
Nebenwirkungen II° CTC	Nein	13	27
Auftreten von	Ja	1	5
Nebenwirkungen III° CTC	Nein	18	31
Auftreten von	Ja	1	2
Nebenwirkungen IV° CTC	Nein	18	34

Es besteht eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von geringgradigen Nebenwirkungen (I° und II° nach CTC) während der Atezolizumab-Therapie simultan zur thorakalen Bestrahlung (Odds-Ratio (OR)=1,2 für Nebenwirkungen I° CTC und OR= 1,4 für Nebenwirkungen II° CTC). Die Wahrscheinlichkeit für schwergradige Nebenwirkungen während einer Atezolizumab-Therapie ist geringer (OR= 0,34 für Nebenwirkungen III° CTC und OR=0,94 für Nebenwirkungen IV° CTC).

Für Patientinnen und Patienten mit einer kraniellen Bestrahlung wurden neben den aufgetretenen Nebenwirkungen auch die Bestrahlungsintention (PCI oder WBRT) erfasst. Diese sind in Tabellen 9 und 10 zusammengestellt.

Tabelle 9 gibt die Toxizitäten der kraniellen Bestrahlung in Grad nach CTC während der Atezolizumab-Therapie an.

ID	0=PCI; 1=WBRT	Kumulative Dosis (Gy)	Dosis pro Fraktion (Gy)	Dermatitis	Kopfschmerz	Anorexie	Nausea	Vomitus	Benommenheit	Obstipation	Hyperpigmentierung	Vertigo	Lethargie	Muskelschwäche	Fatigue
1	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	30	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	30	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
9	0	30	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
10	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	30	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
13	0	30	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	1	30	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	30	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	0	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
53	0	25	2,5	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
60	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
103	0	25	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
116	1	35	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120	0	25	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
122	0	25	2,5	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
159	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160	1	35	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
165	0	25	2,5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 10 gibt die Toxizitäten der kraniellen Bestrahlung in Grad nach CTC ohne Atezolizumab-Therapie an.

ID	0=PCI; 1=WBRT	Kummulative Dosis (Gy)	Dosis pro Fraktion (Gy)	Dermatitis	Kopfschmerz	Anorexie	Nausea	Vomitus	Benommenheit	Obstipation	Hyperpigmentierung	Vertigo	Lethargie	Muskelschwäche	Fatigue
6	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
11	1	30	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
23	0	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
28	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
34	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
38	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	0	30	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
44	1	30	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	0	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	0	30	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
102	0	30	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
104	0	25	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
108	0	25	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
113	0	30	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
125	0	25	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
154	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
169	0	25	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
201	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
207	1	27	3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
210	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
215	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
216	0	30	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
229	1	40	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
309	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
314	0	30	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
322	0	30	2	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
208	1	30	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Aus diesen Analysen ergeben sich keine relevanten Unterschiede zwischen der PCI und WBRT bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen. Während der kraniellen Bestrahlungen (PCI und WBRT) traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (III° und IV° CTC) auf.

Tabelle 11 gibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen Nebenwirkungen während der kraniellen Strahlentherapie mit und ohne simultane Atezolizumab-Therapie aufgetreten sind, sowie deren Schweregrad nach CTCAE an.

		Patientinnen und Patienten mit einer kraniellen Strahlentherapie (n=52)	
		Mit simultaner Atezolizumab-Therapie (n=20)	Ohne simultane Atezolizumab-Therapie Therapie (n=32)
Auftreten von Nebenwirkungen I° CTC	Ja	10	18
	Nein	10	14
Auftreten von Nebenwirkungen II° CTC	Ja	3	6
	Nein	17	26
Auftreten von Nebenwirkungen III° CTC	Ja	0	0
	Nein	20	32
Auftreten von Nebenwirkungen IV° CTC	Ja	0	0
	Nein	20	32

Für Nebenwirkungen I° CTC beträgt die Odds-Ratio (OR) während der Atezolizumab-Therapie 0,78 und für Nebenwirkungen II° CTC liegt eine OR von 0,76 vor.

Weder während einer simultanen thorakalen noch während einer simultanen kraniellen Bestrahlung sind Nebenwirkungen V° CTC, also Todesfälle, aufgetreten. Außerdem sind keine schwerwiegenden, neurologische Komplikationen während oder nach der kraniellen Bestrahlung, wie z. B. Enzephalitiden, festgestellt worden.

4.2.2 Lungenfunktionelle Analyse

Für insgesamt 11 der 55 thorakal bestrahlten Patientinnen und Patienten lagen die Ergebnisse lungenfunktioneller Untersuchungen vor und nach der thorakalen Bestrahlung vor. Wiederholt untersucht wurden 6 Patientinnen und Patienten mit thorakaler Bestrahlung ohne eine Atezolizumab-Therapie und 5 Patientinnen und Patienten mit thorakaler Bestrahlung simultan zur Atezolizumab-Therapie. Dieser geringe Anteil ist vor allem auf die fehlenden Untersuchungen nach erfolgter thorakaler Bestrahlung zurückzuführen. Lungenfunktionelle Analysen wurden durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte vor allem initiiert, wenn anamnestisch oder klinisch der Verdacht auf eine Pneumonitis vorlag.

Aufgrund der geringen Fallzahl kann nur eine deskriptive Analyse erfolgen. Erfasst wurden die lungenfunktionellen Parameter FEV1 (in L), FVC (in L), Tiffenau-Index (in %), TLC (in L) und die Diffusionskapazitäten DLCO (in mmol/min/kPa) und KCO (in mmol/min/kPa/L). Die Abbildung 5 zeigt die lungenfunktionellen Parameter (FEV1, FVC, Tiffenau-Index und TLC) vor und nach erfolgter thorakaler Bestrahlung mit und ohne Atezolizumab-Therapie.

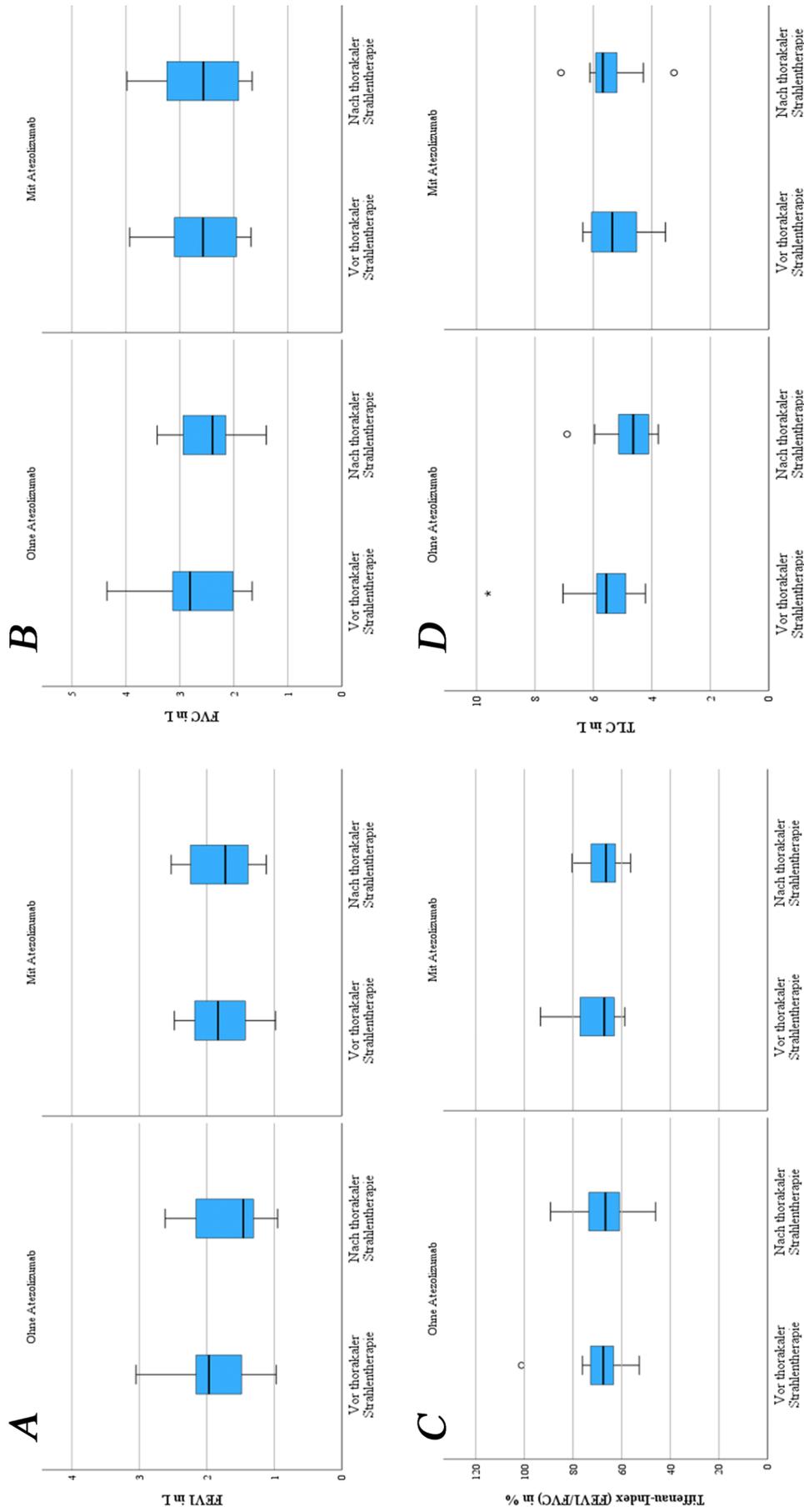


Abbildung 5 zeigt die lungenfunktionellen Parameter der Patienten vor und nach thorakaler Strahlentherapie mit (n=16) und ohne (n=17) Atezolizumab-Therapie (A: FEV1; B: FVC; C: Tiffenau-Index; D: TLC)

Bei diesen untersuchten Parametern zeigt sich weder für die Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie noch für Patientinnen und Patienten ohne eine Atezolizumab-Therapie ein Trend zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lungenfunktion.

Die Abbildung 6 zeigt die Diffusionskapazitäten DLCO und KCO vor und nach einer thorakalen Bestrahlung mit und ohne eine Atezolizumab-Therapie.

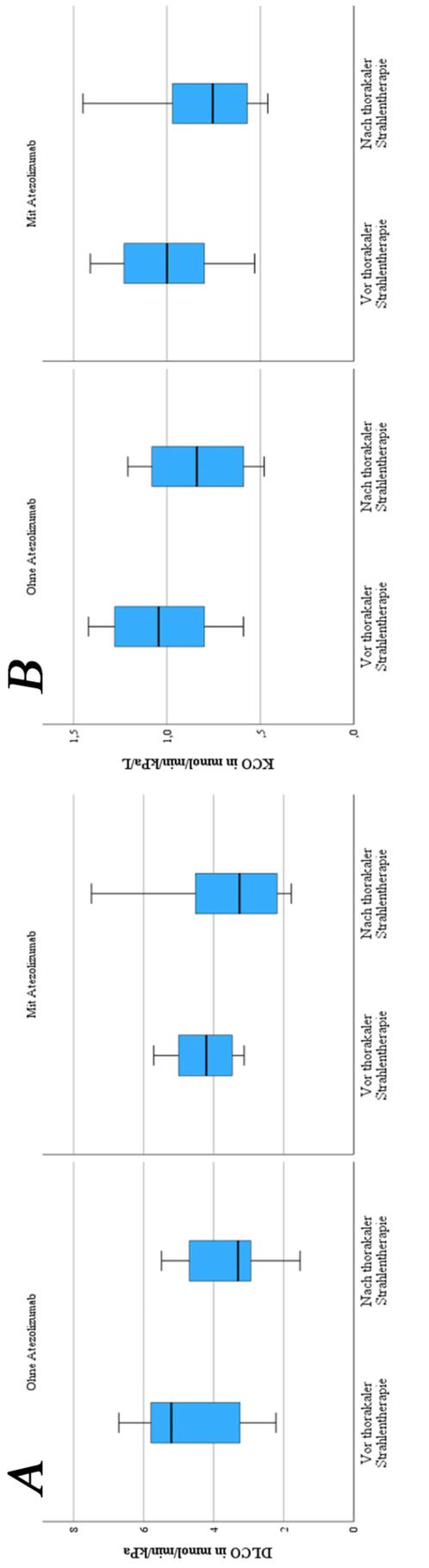


Abbildung 6 zeigt die Diffusionskapazität vor nach einer thorakalen Strahlentherapie mit und ohne Atezolizumab-Therapie (A: DLCO n=16 ohne Atezolizumab, n=15 mit Atezolizumab; B: KCO n=14 mit Atezolizumab und n=14 ohne Atezolizumab)

Bezüglich der Diffusionskapazitäten DLCO und KCO zeigt sich eine Tendenz zur Abnahme der Kapazitäten durch eine thorakale Radiatio, jedoch liegen keine Hinweise auf eine größere Abnahme durch die simultane Applikation von Atezolizumab vor.

4.3 Remission

Für 132 (86,8% der Gesamtkohorte) der 152 untersuchten Patientinnen und Patienten konnte eine Remissionsbeurteilung erfolgen. Bei insgesamt 20 Patientinnen und Patienten (13,2% der Gesamtkohorte) lagen keine auswertbaren radiologischen Verlaufsuntersuchungen vor. Die Gründe waren z. B. ein vorzeitiges Versterben oder ein Therapieabbruch.

Patientinnen und Patienten, bei denen eine retrospektive Remissionserfassung nach RECIST 1.1 erfolgen konnte, wurden in insgesamt 4 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Immunonkologische Therapie mit Atezolizumab und thorakale Strahlentherapie
- Gruppe 2: Immunonkologische Therapie mit Atezolizumab ohne thorakale Strahlentherapie
- Gruppe 3: Thorakale Strahlentherapie ohne Atezolizumab-Therapie
- Gruppe 4: Weder thorakale Strahlentherapie noch Atezolizumab-Therapie

In Tabelle 12 sind die Anzahl und prozentualen Raten der kompletten Remissionen, partiellen Remissionen, stabilen Erkrankungen und Progressionen nach RECIST 1.1 aufgelistet sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Gruppen, bei denen keine Messung nach RECIST 1.1 möglich war.

Tabelle 12 gibt die Anzahl und prozentualen Raten an Remissionen nach RECIST 1.1 an sowie den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen keine radiologische Verlaufsuntersuchung (Kein Verlauf) vorlag

Gruppe	N	CR	PR	SD	PD	Kein Verlauf
1	19	0	17 (89,4%)	1 (5,3 %)	0	1 (5,3%)
2	36	0	32 (88,9%)	1 (2,8%)	0	3 (8,3%)
3	38	10 (26,3%)	24 (63,2%)	1 (2,6%)	0	3 (7,9%)
4	59	1 (1,7%)	39 (66,1%)	5 (8,5%)	1 (1,7%)	13 (22%)
Gesamt	152	11 (7,2%)	112 (73,7%)	8 (5,3%)	1 (0,6%)	20 (13,2%)

Im Folgenden werden nur Patientinnen und Patienten betrachtet, bei denen eine radiologische Remissionsbeurteilung nach RECIST 1.1 möglich war (n=132).

Die Abbildung 7 zeigt die Remission der einzelnen Patientinnen und Patienten nach RECIST 1.1.

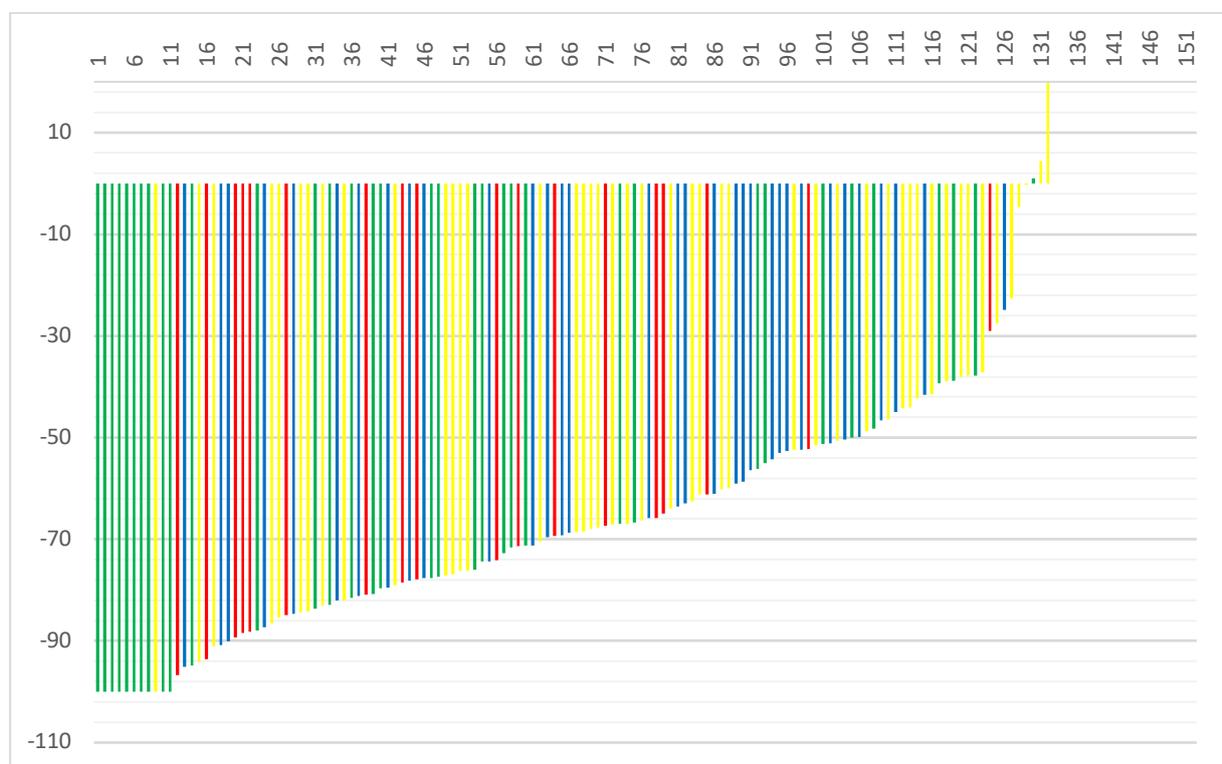


Abbildung 7 zeigt die Remission nach RECIST 1.1 für Gruppe 1 in rot, Gruppe 2 in blau, Gruppe 3 in grün und Gruppe 4 in gelb

Der höchste Anteil an Komplettremissionen konnte in der Gruppe 3 erreicht werden. Patientinnen und Patienten, die keine partielle Remission erreicht haben, befanden sich ausschließlich in der Gruppe 4.

Tabelle 13 gibt die mittlere sowie die minimale und maximale Remission für die jeweilige Patientengruppe 1 bis 4 sowie für die Gesamtkohorte an.

Gruppe	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
1	18	-74,1	16,5	-29,0	-96,7
2	33	-65,1	16,4	-24,9	-95,1
3	35	-74,9	24,0	1,0	-100
4	46	-57,2	26,8	21,0	-100
Gesamt	132	-66,2	23,6	21,0	-100

Im Mittel wurden die höchsten Remissionsraten in den Gruppen 1 und 3, d.h. in den Gruppen mit thorakaler Strahlentherapie erreicht. Gruppe 4 ist die einzige Gruppe, in der eine primäre Progression auftrat. Auch die mittlere Remission war in dieser Gruppe am niedrigsten. Mittels Kruskal-Wallis-H-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,003$).

4.4 Progressions-freies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Insgesamt 32 Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligem Lungenkarzinom wurden von 2017 bis 2022 in kurativer Intention behandelt. Dabei betrug das mediane Progressions-freie Überleben (PFS) 10,1 Monate (95%-KI): 5,7-14,5 Monate; $SD=2,6$). Das mittlere Progressions-freie Überleben lag in dieser Gruppe bei 21,6 Monaten (95%-KI: 12,9-30,3 Monate; $SD=4,4$). Bei der Analyse dieser Gruppe wurden die Angaben von 10 Patientinnen und Patienten zensiert.

Im Beobachtungszeitraum wurden 120 Patientinnen und Patienten in palliativer Intention behandelt. Bei der Analyse dieser Gruppe wurden die Angaben von 29 Patientinnen und Patienten zensiert. Das mediane PFS betrug 7,3 Monate (95%-KI: 6,8-7,7 Monate; $SD=0,2$).

Das mittlere Progressions-freie Überleben lag bei 9,2 Monaten (95%-KI: 7,5-11,0 Monate; SD=0,9).

Die Abbildung 8 zeigt das Progressions-freie Überleben der in palliativer Intention (grün) und kurativer (rot) Intention behandelten Patientinnen und Patienten.

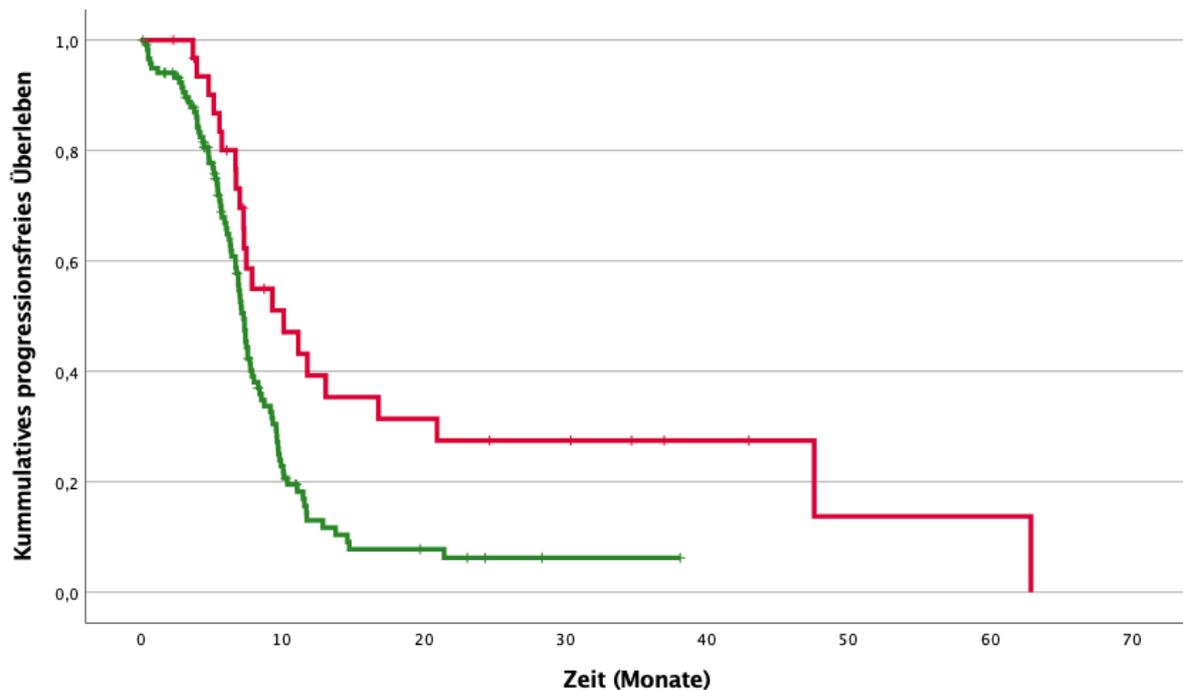


Abbildung 8: Kumulatives Progressions-freies Überleben (PFS) in Monaten für in kurativer Intention (rot) und palliativer (grün) Intention behandelte Patientinnen und Patienten. Quermarkierungen zeigen zensierte Patientinnen und Patienten an.

Zur Berechnung des Gesamtüberlebens (OS) der in kurativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten lagen bei Datenbankschluss nur 7 Ereignisse vor. Bei den Analysen wurden die Überlebensdaten von 26 Patientinnen und Patienten dieser Gruppe zensiert, weil die Sterbedaten nicht vorlagen oder der Endpunkt (Todesertritt) bis Datenbankschluss nicht erreicht wurde. Daher konnte kein medianes Gesamtüberleben berechnet werden. Das mittlere Gesamtüberleben lag bei 47,7 Monaten (95%-KI: 36,1-59,3 Monate; SD=5,9)). Die 4 Jahres-Überlebensrate lag bei 58%.

In der Gruppe der in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten lag das mediane Gesamtüberleben bei 14,5 Monaten (95%-KI: 12,5-16,5 Monate; SD=1,0). Das mittlere Gesamtüberleben lag bei 19,8 Monaten (95%-KI: 15,8-23,8 Monate; SD=2,0). Insgesamt wurden Angaben von 62 Patientinnen und Patienten zensiert.

Die Abbildung 9 zeigt das Gesamtüberleben der in palliativer Intention (grün) und kurativer (rot) Intention behandelten Patientinnen und Patienten.

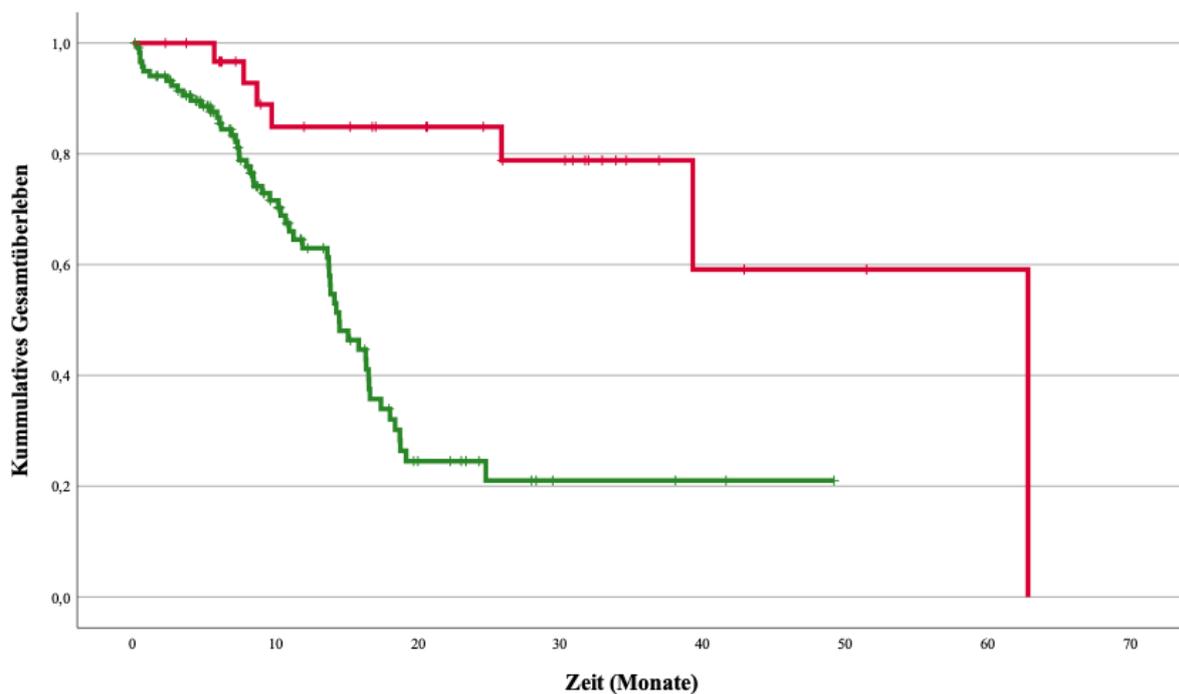


Abbildung 9: Kumulatives Gesamtüberleben (OS) in Monaten der in kurativer Intention (rot) und palliativer (grün) Intention behandelten Patientinnen und Patienten in Monaten. Quermarkierungen zeigen zensierte Patientinnen und Patienten an.

Bei der Subgruppenanalyse der palliativ behandelten Patientinnen und Patienten wurde durch die Hinzunahme von Atezolizumab zur Kombinationschemotherapie (n=55) das mittlere PFS gegenüber den Patientinnen und Patienten ohne Atezolizumab-Therapie (n=65) numerisch verlängert: Das mittlere PFS betrug mit der Atezolizumab-Therapie 11,5 Monate (95% KI: 8,2-14,7 Monate; SD 1,7), bei der Kombinationschemotherapie ohne Atezolizumab lag das mittlere PFS bei 7,3 Monate (95% KI: 6,3-8,3 Monate; SD 0,5). Beim medianen PFS fiel bei der Anwendung des Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied auf ($p=0,058$): Mit der Atezolizumab-Therapie betrug das mediane PFS 7,1 Monate (95%-KI: 6,2-8,1 Monate;

SD=0,5), ohne Atezolizumab-Therapie lag das mediane PFS bei 7,3 Monaten (95%-KI: 6,7-7,8 Monate; SD 0,3).

Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven des PFS der Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie (blau) und ohne eine Atezolizumab-Therapie (gelb).

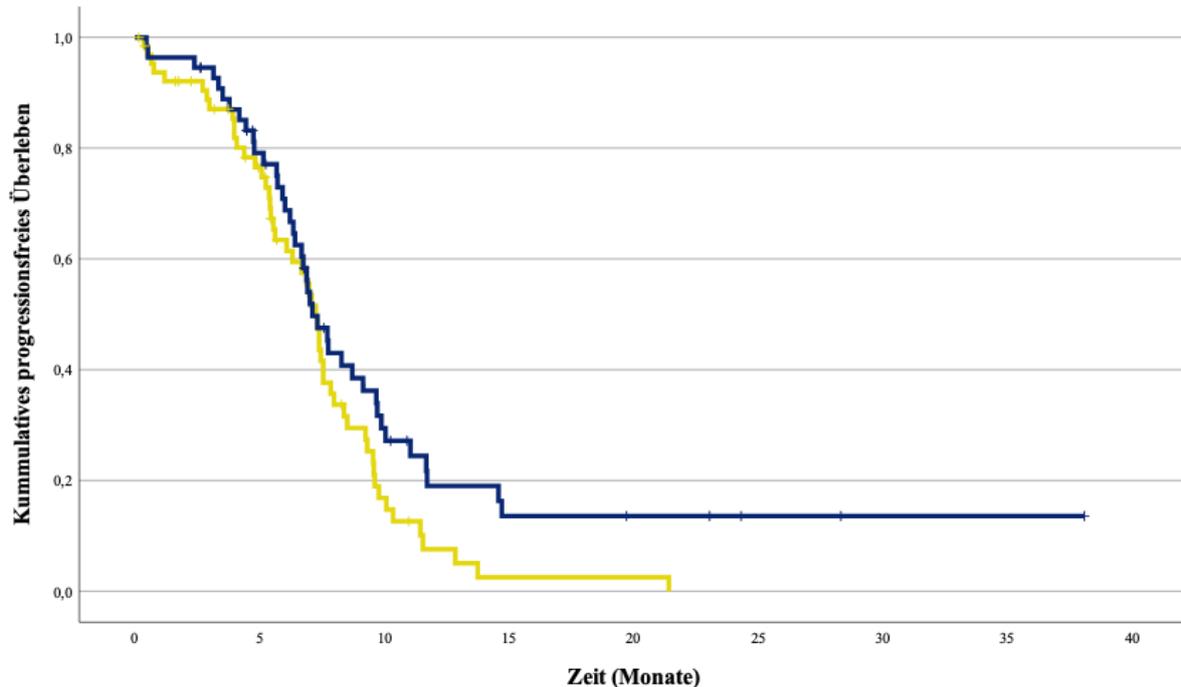


Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben der palliativ behandelten Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie (blau) und ohne eine Atezolizumab-Therapie (gelb). Quermarkierungen zeigen zensierte Patientinnen und Patienten an.

Das mediane OS betrug für Patientinnen und Patienten in palliativer Situation ohne eine Atezolizumab-Therapie 14,3 Monate (95%-KI: 11,2-17,4 Monate; SD=1,6) und mit einer Atezolizumab-Immuntherapie 14,5 Monate (95%-KI: 12,8-16,3 Monate; SD=0,9). Das mittlere OS ohne die Immuntherapie lag bei 18,6 Monaten (95%-KI: 13,4-23,9; SD=2,7) und mit einer Atezolizumab-Therapie bei 18,3 Monate (95%-KI: 14,2-22,5; SD=2,1). Beim medianen OS fiel bei der Anwendung des Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied auf (p-Wert=0,909).

Die Abbildung 11 veranschaulicht das Gesamtüberleben (OS) der in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie (blau) und ohne eine

Atezolizumab-Therapie (gelb). Durch die Hinzunahme von Atezolizumab konnten weder der mediane noch das mittlere Gesamtüberleben relevant verbessert werden, jedoch fiel bei den Patientinnen und Patienten mit der immunonkologischen Therapie mit Atezolizumab eine ausgeprägtere Plateaubildung bei etwa 10% der Patientinnen und Patienten auf.

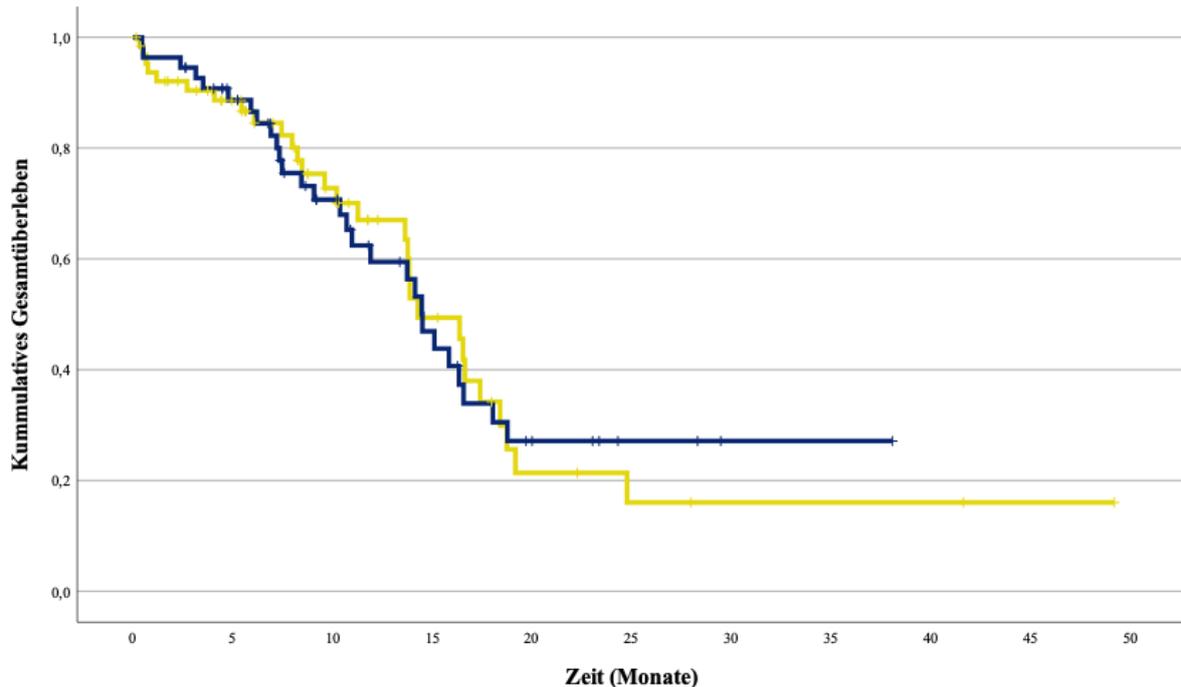


Abbildung 11: Gesamtüberleben der in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie (blau) und ohne eine Atezolizumab-Therapie (gelb)

Bei einer weiteren explorativen Analyse wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen dem PD-L1-Status und dem Progressions-freien Überleben (PFS) während einer kombinierten Chemo-/Immuntherapie mit Atezolizumab besteht. Dabei wurde keine Korrelation zwischen der PD-L1-Expression (bestimmt mittels TPS) und dem PFS der Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie gefunden (Spearman-Korrelation $r=-0,078$, $p=0,598$). Ebenso konnten weder eine Korrelation zwischen dem CPS (Spearman-Korrelation $r=0,057$, $p=0,73$) oder dem ICS (Spearman-Korrelation $r=-0,019$, $p=0,918$) und dem PFS nachgewiesen werden.

Während der immunonkologischen Therapie mit Atezolizumab erhielten insgesamt 19 Patientinnen und Patienten eine konsolidierende thorakale Bestrahlung. In dieser Gruppe betrug

das mediane PFS 9,2 Monate (95%-KI: 5,5-12,9 Monate; SD 1,9) und das mittlere PFS lag bei 10,5 Monate (95%-KI: 8,3-12,8; SD=1,2). Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie ohne konsolidierende thorakale Bestrahlung hatten ein medianes PFS von 6,2 Monaten (95%-KI: 3,8-8,6; SD=1,2) und ein mittleres PFS von 12,5 Monaten (95%-KI: 7,4-17,6; SD=2,6).

Abbildung 12 zeigt das PFS aller mit Atezolizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung (orange) und ohne konsolidierende thorakale Bestrahlung (violett).

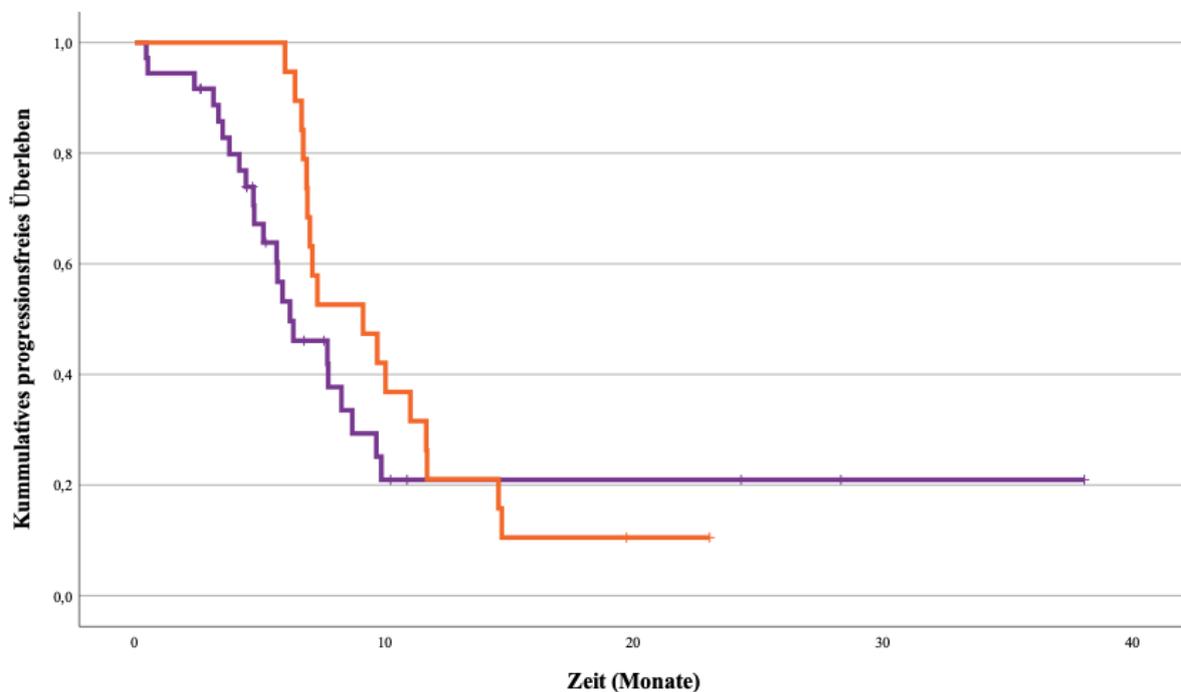


Abbildung 12: Progressions-freies Überleben der Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie mit einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung (orange) und ohne konsolidierende thorakale Bestrahlung (violett).

Trotz des divergenten Verlaufs der die Kaplan-Meier-Kurven mit einem günstigeren Verlauf des PFS bei den Patientinnen und Patienten mit einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber dem PFS der Patientinnen und Patienten ohne konsolidierende thorakale Bestrahlung festgestellt werden (Log-Rank-Test: $p=0,263$).

Ein ähnliches Ergebnis wurde beim Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) gefunden (Abbildung 13): Patientinnen und Patienten mit einer konsolidierenden thorakalen Strahlentherapie und einer simultanen Atezolizumab-Therapie lebten numerisch länger als Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie ohne eine konsolidierende thorakale Bestrahlung. Das mediane OS der Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie und einer simultanen, konsolidierenden, thorakalen Bestrahlung betrug 15,9 Monate (95%-KI: 11,7-20,1; SD= 2,1), das mittlere OS lag bei 19,1 Monaten (14,9-23,3; SD= 2,1). Bei Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie ohne eine konsolidierende thorakale Bestrahlung betrug das mediane OS 11,9 Monaten (95%-KI: 9,3-14,6; SD=1,3) und das mittlere OS lag bei 15,4 Monaten (95%-KI: 10,2-20,7; SD=2,7). Dieser numerische Unterschied im medianen OS ist statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test: $p=0,105$).

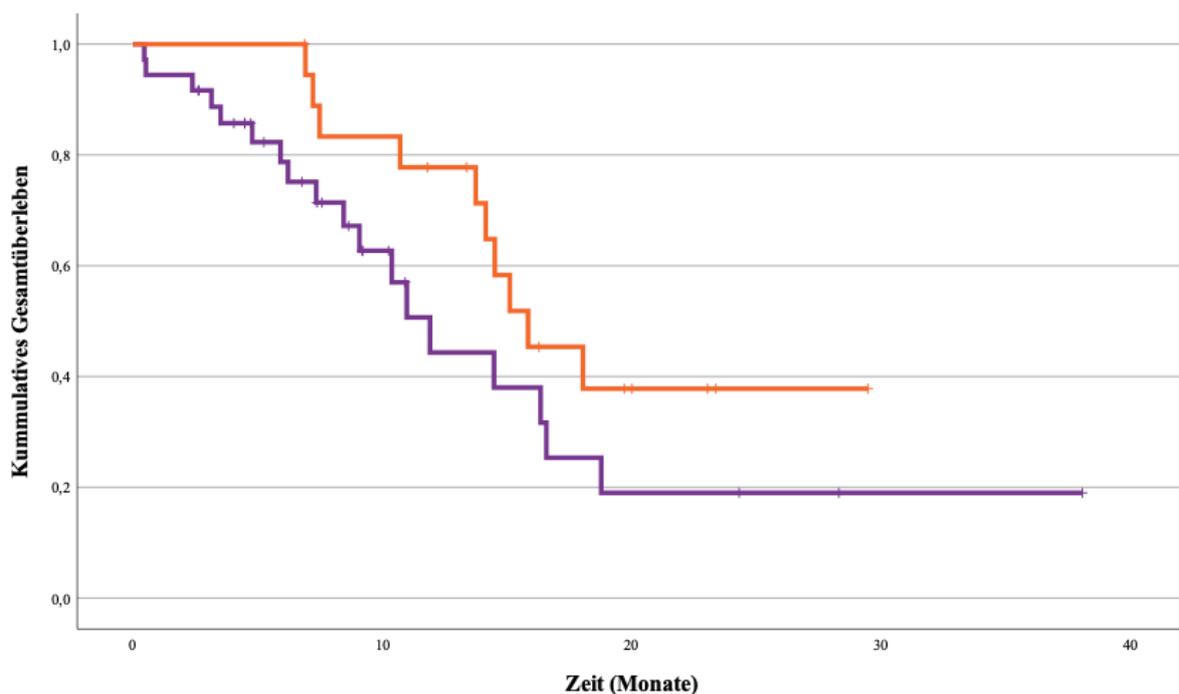


Abbildung 13 zeigt das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie mit einer simultanen konsolidierenden thorakalen Strahlentherapie (orange) und ohne eine simultane konsolidierende thorakale Strahlentherapie (violett).

In der Tabelle 14 wird das mediane PFS der in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten mit irgendeiner Bestrahlung (konsolidierende thorakale Radiatio und/oder

prophylaktische oder palliative Ganzhirnbestrahlung) mit und ohne eine simultane Atezolizumab-Therapie angegeben.

Tabelle 14: Medianes PFS der in palliativer Intention im Rahmen der Erstlinientherapie bestrahlten Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von den Bestrahlungsmodalitäten

		Medianes PFS (Monate)		p-Wert (Log-Rank- Test)
		Mit Atezolizumab- Therapie (n=25)	Ohne Atezolizumab- Therapie (n=18)	
Konsolidierende thorakale Bestrahlung (n=28)		9,2 (95%-KI: 5,5- 12,9; SD=1,9) n=19	9,3 (95%-KI: 6,6- 12,1; SD=1,4) n=9	0,37
	Kranielle Bestrahlung (n=33)	7,3 (95%-KI: 3,5- 11,2; SD=2,0) n=12	8,4 (95%-KI: 7,2- 9,5; SD=0,6) n=5	0,492
	WBRT (n=16)	9,7 (95%-KI: 2,5- 16,9; SD= 3,6) n=8	6,1 (95%-KI: 2,0- 10,1; SD= 2,1) n=8	0,327

Bei jeder Bestrahlungsmodalität kommt es zu einer numerischen Verlängerung des medianen PFS bei den Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie gegenüber den Patientinnen und Patienten ohne eine Atezolizumab-Therapie, jedoch war der Unterschied bei keinem Vergleich statistisch signifikant. Trotz kleiner Fallzahlen fällt ein beeindruckendes medianes PFS von mehr als neun Monaten bei den Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie und einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung oder einer palliativen Ganzhirnbestrahlung auf.

Diese beschriebenen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Verlängerungen des medianen Progressions-freien Überlebens führten nur bei Patientinnen und Patienten mit einer

palliativen Ganzhirnbestrahlung zu einer numerischen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (Tabelle 15).

Tabelle 15 Medianes OS der in palliativer Intention im Rahmen der Erstlinientherapie bestrahlten Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von den Bestrahlungsmodalitäten

		Medianes OS (Monate)		p-value (Log-Rank- Test)
		Mit Atezolizumab- Therapie (n=25)	Ohne Atezolizumab- Therapie (n=18)	
Konsolidierende thorakale Bestrahlung (n=28)		15,9 (95%- KI:11,7-20,1; SD=2,1) n=19	17,4 (95%-KI: 13,5- 21,4; SD=2,0) n=9	0,961
	PCI (n=17)	15,9 (95%-KI: 13,2-18,5; SD=1,4) n=12	16,6 (95%-KI: 13,1- 20,1; SD=1,8) n=5	0,771
Kranielle Bestrahlung (n=33)		15,1 (95%-KI: 0- 33,4; SD= 9,3) n=8	6,1 (95%-KI: 0- 15,8; SD= 4,9) n=7	0,506
	WBRT (n=16)			

Ähnlich wie beim medianen PFS gibt es auch beim medianen OS keine statistisch signifikante Verlängerung durch die Hinzunahme von Atezolizumab zu irgendeiner Form der Strahlentherapie.

5 DISKUSSION

In der hier vorliegenden Dissertation wurden retrospektiv Daten von Patientinnen und Patienten erhoben und ausgewertet, die an einem kleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt waren, ggf. eine immunonkologische Therapie mit Atezolizumab (initial als kombinierte Chemo-/Immuntherapie und im weiteren Verlauf als Atezolizumab-Erhaltungstherapie) erhielten und sich ggf. einer kraniellen und/oder thorakalen Strahlentherapie unterzogen. Als diese Dissertation begonnen wurde, lagen kaum Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der simultanen Radiatio des Mediastinums bzw. des Thorax oder des Neurokraniums während einer Atezolizumab-haltigen Therapie vor. Einige der hier präsentierten Daten (Daten der Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms zwischen dem 01.01.2019 und dem 31.05.2021) wurden bereits als Posterpräsentation auf internationalen Fachtagungen veröffentlicht. Weil das Interesse an diesen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit groß ist und die Ergebnisse prospektiver randomisierter klinischer Studien zu dieser Problematik noch nicht vorliegen, wurden die hier gewonnenen Erkenntnisse bzw. die daraus resultierenden Posterpräsentationen sowohl in den kanadischen Konsensus-Empfehlungen (Sun et al., 2023) als auch in einer Übersichtsarbeit als eine von weltweit 9 verfügbaren retrospektiven Studien zur Toxizität der Kombination aus einer Immuntherapie und einer Strahlentherapie bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms zitiert (Wang et al., 2022).

5.1 Kohorte

Die hier beschriebene Patientenkohorte enthält Daten von 152 Patientinnen und Patienten, bei denen in einem Zeitraum von 5 Jahren die Erstdiagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms gestellt wurde. Dabei wurden Patientinnen und Patienten mit jedem Tumorstadium berücksichtigt. Angesichts der insgesamt deutlich geringeren Inzidenz des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Vergleich zum überwiegenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom kann die hier erfasste Patientenzahl als groß betrachtet werden. Die Studie IMpower133 (Horn et al., 2018) rekrutierte als multizentrische Studie 201 Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinom. Epidemiologische Parameter wie das Alter und das Geschlecht der hier untersuchten Kohorte sind repräsentativ für diese Erkrankung.

Dabei ist insbesondere der steigende Anteil an erkrankten Frauen in den letzten Jahren zu berücksichtigen (Kraywinkel and Barnes, 2017).

Trotz der zum Teil nur eingeschränkt einsehbar dokumentierten Daten (bei nahezu 50% der Patientinnen und Patienten lag kein dokumentierter Raucherstatus vor) erweist sich der inhalative Nikotinkonsum als relevanter Risikofaktor für die Entwicklung des kleinzelligen Lungenkarzinom. Nur ein einziger Erkrankungsfall eines Nierauchers wurde in dieser Kohorte identifiziert.

Bis heute gibt es keine vom PD-L1-Status der Tumorzellen abhängige Zulassung eines PD-1- oder PD-L1-Antikörpers weder als Monotherapie noch als Kombinationstherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom. Die erste Zulassung eines Immuncheckpoint-Inhibitors erfolgte 2019 für Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in Kombination mit einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Carboplatin und Etoposid. Daher ist insbesondere zu Beginn des Beobachtungszeitraums eine routinemäßige PD-L1-Testung der Tumorzellen bei fehlenden therapeutischen Konsequenzen nicht erfolgt, so dass der Anteil der durchgeführten PD-L1-Bestimmungen in dieser Patientenkohorte nur etwa 50% beträgt. Erst seit der Einführung der PD-L1-Reflextestung bei allen Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose irgendeines Lungenkarzinoms wurde der PD-L1-Status auch bei Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinoms regelmäßig bestimmt, so dass diese Ergebnisse vorliegen. Bei mehr als 80% der Patientinnen und Patienten betrug der TPS 0% (Kategorie 0). Dieser Befund steht im Einklang zu anderen beschriebenen Untersuchungen der PD-L1-Expression beim kleinzelligen Lungenkarzinom und könnte erklären, warum eine immunonkologische Monotherapie bisher keine Wirksamkeit beim kleinzelligen Lungenkarzinom weder in der Erst- noch in der Zweitlinienbehandlung zeigte (Schultheis et al., 2015; Spigel et al., 2021).

Nur 21% der erfassten Patientinnen und Patienten wurden in kurativer Intention behandelt. Dies erscheint in der Zusammenschau mit epidemiologischen Daten aus dem Zeitraum von 2011 bis 2013 schlüssig (Kraywinkel and Barnes, 2017). Aufgrund der häufig sehr frühen Metastasierung und der niedrigen Symptomlast in frühen Stadien erfolgt die Erstdiagnose

häufig erst, wenn eine kurativ intendierte Therapie nicht mehr möglich ist. Ein Früherkennungsprogramm für Personen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten eines Lungenkarzinoms könnte hier möglicherweise zu mehr Erstdiagnosen im früheren Stadium führen.

Eine antitumoröse Therapie in palliativer Intention erfolgte in der hier untersuchten Kohorte bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im metastasierten Stadium (Stadium IVA und IVB nach IASLC/UICC). Bei 10% der in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten lag jedoch ein Stadium III (IIIA bis IIIC) nach IASLC/UICC vor. Da bei der Auswahl der Therapie auch funktionelle Aspekte und dabei insbesondere die Lungenfunktion zu berücksichtigen sind, ist eine kurativ intendierte Therapie im lokal fortgeschrittenen Stadium nicht immer möglich (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Von den Patientinnen und Patienten, die im Rahmen eines palliativen Therapiekonzepts behandelt wurden, erhielt fast die Hälfte eine kranielle und/oder thorakale Bestrahlung.

In der hier untersuchten Kohorte wurden bei der thorakalen Bestrahlung aufgrund der Komorbiditäten (insbesondere respiratorische Insuffizienz) unterschiedliche Gesamtdosen in verschiedenen Fraktionierungen appliziert. Eine thorakale Strahlentherapie wurde simultan zu einer immunonkologischen Therapie mit Atezolizumab bei 19 Patientinnen und Patienten durchgeführt, was einem Anteil von 34,5% an der der Gesamtkohorte entspricht.

Insgesamt wurden 25 Patientinnen und Patienten simultan zur immunonkologischen Therapie mit Atezolizumab bestrahlt. 20 Patientinnen und Patienten haben während der Therapie mit Atezolizumab eine kranielle Bestrahlung erhalten (davon 12 Patientinnen und Patienten als PCI und 8 Patientinnen und Patienten als WBRT). Damit haben in der hier untersuchten Kohorte fast genauso viele Patientinnen und Patienten simultan zur Atezolizumab-Therapie eine kranielle Bestrahlung erhalten wie in der IMpower133-Studie (in dieser Studie erhielten 22 Patientinnen und Patienten eine PCI während der Erhaltungstherapie mit Atezolizumab).

5.2 Toxizitäten

Die hier vorgestellten Daten der systematischen Analyse der Nebenwirkungen der konsolidierenden thorakalen Bestrahlung während der Atezolizumab-Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom gehören zu den weltweit ersten veröffentlichten Daten und fanden auch Berücksichtigung bei der Erarbeitung der „*Canadian consensus recommendations*“, welche aktuell die konsolidierende thorakale Bestrahlung, die PCI oder die aktive MRT-Überwachung während der Therapie mit einem Immcheckpoint-Inhibitor beim fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinom empfehlen. (Sun et al., 2023) Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von geringgradigen unerwünschten Wirkungen während der thorakalen Strahlentherapie (I° und II° CTC) war simultan zur immunonkologischen Therapie mit Atezolizumab im Vergleich zu einer kombinierten Chemo-/Radiotherapie mit Carboplatin oder Cisplatin und Etoposid erhöht, obwohl in diesem Therapiekonzept häufig geringere Strahlendosierungen gewählt wurden als bei Patientinnen und Patienten mit einer simultanen Chemo-/Radiotherapie im Rahmen eines kurativen Therapiekonzepts.

Höhergradige unerwünschte Wirkungen, vorwiegend Störungen der Hämatopoese, wurden vermehrt in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer thorakalen Radiatio ohne simultane Atezolizumab-Therapie beobachtet. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich vorwiegend um Patientinnen und Patienten mit einer kombinierten Chemo-/Strahlentherapie, die in kurativer Intention einer definitiven Chemo-/Strahlen-therapie unterzogen wurden, höhere Bestrahlungsdosen erhielten und aus diesen Gründen wahrscheinlich eine höhere Rate an Störungen der Hämatopoese hatten.

Auffällig ist jedoch, dass auch bei der thorakalen Radiatio simultan zur Atezolizumab-Therapie keine vermehrten Pneumonitiden I° CTC und II° CTC beschrieben wurden. Slotman et. al konnten in einer prospektiven klinischen Studie zur konsolidierenden thorakalen Strahlentherapie in der präimmuntherapeutischen Ära keine höhergradigen Pneumonitiden nach der Radiatio im Vergleich zum Kontrollarm ohne Radiatio feststellen. Die in dieser Studie applizierte Strahlendosis war mit 30 Gy jedoch geringer als die typischerweise im Lungenkrebszentrum Essen-Mitte zur konsolidierenden thorakalen Radiatio eingesetzte Strahlendosis. Dementsprechend war die mittlere Strahlendosis der konsolidierenden

thorakalen Bestrahlung in der hier untersuchten Kohorte ebenfalls höher als die Strahlendosis, die im Rahmen der prospektiven klinischen Studie appliziert wurde (30 Gy vs. 38,5 Gy) (Slotman et al., 2015).

Allerdings fiel beim Vergleich der Patientinnen und Patienten mit einer konsolidierenden thorakalen Radiatio auf, dass die beiden in der Kohorte beobachteten Fälle von schweren Pneumonitiden nur bei den Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, die eine simultane immunonkologische Therapie mit Atezolizumab erhielten. Auch wenn aufgrund der geringen Patientenzahlen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten mit und ohne eine simultane immunonkologische Therapie mit Atezolizumab nachgewiesen werden konnte, sollten bei einer thorakalen Radiatio simultan zur Atezolizumab engmaschige klinische-laborchemische und radiologische Verlaufskontrollen erfolgen, um eine Pneumonitis frühzeitig zu erkennen und eine spezifische Therapie beginnen zu können. Dieser Sachverhalt gilt nur für thorakale Bestrahlungen, die simultan zur Atezolizumab-Therapie durchgeführt werden.

Außerdem kann mit den vorliegenden Daten keine Verschlechterung der lungenfunktionellen Messparameter durch eine simultane Bestrahlung während der Erhaltungstherapie mit Atezolizumab im Vergleich zur Bestrahlung ohne simultane immunonkologische Therapie festgestellt werden.

Allerdings ist bei den lungenfunktionellen Parametern in den hier vorliegenden Daten ein deutliches Bias vorhanden. Zum einen liegt nur für einen geringen Anteil der untersuchten Patientinnen und Patienten mit thorakaler Bestrahlung ein vollständiger Datensatz der lungenfunktionellen Parameter vor und nach der Bestrahlung vor. Insbesondere diejenigen Patientinnen und Patienten, die entweder klinisch oder radiologisch einen Anhalt für eine respiratorisch relevante Komplikation hatten, wurden nach erfolgter Bestrahlung wiederholt einer Lungenfunktionstestung unterzogen und kontrolliert, sodass die Ergebnisse der Vergleiche der prä- und postoperativen Lungenfunktionstestung möglicherweise schlechter erscheinen.

Zum anderen liegen zwischen der Lungenfunktionsuntersuchung vor der Bestrahlung und der Bestrahlung selbst oft mehrere Wochen bis Monate. Aufgrund des oft schnellen und hohen Ansprechens des kleinzelligen Lungenkarzinoms auf eine zytotoxische Therapie könnte eine

klinisch relevante Verbesserung bereits vor der thorakalen Bestrahlung aufgetreten sein, die sich dann durch die Bestrahlung ggf. in Kombination mit der immunonkologischen Therapie verschlechtert hat, aber im Vergleich zur Voruntersuchung immer noch einen konstanten und möglicherweise sogar gebesserten Befund zeigt. Diese Hypothese kann mit vorliegenden Daten jedoch nicht geprüft werden.

Insgesamt lässt sich für die konsolidierende thorakale Bestrahlung simultan zur Atezolizumab-Therapie eine leichte, aber nicht statistisch signifikante Zunahme der leichtgradigen unerwünschten Wirkungen (I° und II° CTC) bei geringer, nicht statistisch signifikanter Abnahme der schweren unerwünschten Wirkungen (III° und IV° CTC) feststellen. Allerdings traten bei Patientinnen und Patienten mit einer simultanen Chemo-/Radiotherapie-Kombination vermehrt schwergradige Pneumonitiden auf.

Bei den kraniellen Bestrahlungen konnten keine schwergradigen Nebenwirkungen weder in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne eine simultane immunonkologische Therapie noch mit einer simultanen Atezolizumab-Therapie beobachtet werden. Auch bei den leichtgradigen Nebenwirkungen konnte keine Zunahme der Frequenz bei denjenigen Patientinnen und Patienten beobachtet werden, die eine simultane Atezolizumab-Therapie erhielten, so dass diese simultane Applikation gut verträglich ist.

Wenn in den Kohorten der Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom und einer PCI oder einer WBRT Patientinnen und Patienten mit einer simultanen Atezolizumab mit Patientinnen und Patienten ohne eine simultane Atezolizumab-Therapie verglichen werden, konnten keine unterschiedlichen Verteilung der beschriebenen unerwünschten Wirkungen beobachtet werden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen der kraniellen Strahlentherapie waren Cephalgien, Nausea und Emesis sowie Fatigue. Im Vergleich zu vorausgegangenen prospektiven Studien zur PCI bei Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom erscheinen die hier erhobenen Daten valide und es scheint nicht zu einer Zunahme der Nebenwirkungen durch die zusätzliche Atezolizumab-Therapie mit Atezolizumab zu kommen (Slotman et al., 2007; Takahashi et al., 2017).

5.3 Remission

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist eine sehr Chemotherapie sensible Tumorentität. So sind Remissionen bei mehr als 50% der Patientinnen und Patienten während der Erstlinienchemotherapie ein für diese Tumorentität zu erwartender Befund.

Fast alle in dieser Kohorte festgestellten Komplettremissionen wurden in der Patientengruppe 3 vorgefunden. Dies erscheint im hier vorliegenden Kontext schlüssig, da diese Gruppe aus Patientinnen und Patienten besteht, die in kurativer Intention bestrahlt wurden. Daher waren zum einen die Strahlendosen höher (bis 66 Gy) und das Bestrahlungsfeld schloss alle Zielläsionen ein.

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist eine, in der ersten Therapielinie, sehr Chemotherapie-sensitiven Tumorentität, so dass hohe Remissionsraten, im Mittel von mehr als 60%, auch ohne Bestrahlung typisch sind (van Meerbeeck et al., 2011). Die Remissionsraten der in dieser Arbeit untersuchten Patientenkohorten lagen sogar noch höher. Dies kann allerdings damit zusammenhängen, dass viele Patientinnen und Patienten mit einem vorzeitigen Therapieabbruch keiner radiologischen Diagnostik mehr zugeführt wurden und dementsprechend das objektive Therapieansprechen nicht bestimmt werden konnte.

Bei nur 2 Patientinnen und Patienten der hier untersuchten Kohorte wurde eine primäre Progression mittels Computertomografien nachgewiesen. Für insgesamt 20 der 152 Patientinnen und Patienten konnten keine vergleichenden Computertomografie-Befunde erhoben werden, da die Untersuchungen nicht stattgefunden haben. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Hierzu zählen ein vorzeitiger Therapieabbruch aufgrund einer schlechten Verträglichkeit, eine klinische Progression oder ein plötzliches Versterben aus anderen Ursachen als der Tumorerkrankung (Komorbiditäten), so dass die Rate primärer Progressionen zwischen 1,5% und 14% betragen könnte. In der IMpower133 Studie wurde eine primäre Resistenz in der Atezolizumab-Gruppe bei 10,9% der Patienten festgestellt, d. h. auch bei den Angaben zur primären Resistenz stehen die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse im Einklang mit dem Ergebnis einer prospektiven randomisierten klinischen Studie.

5.4 Überlebensdaten

Insgesamt 32 der hier untersuchten 152 Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom wurden in kurativer Intention behandelt. Dieser niedrige Anteil an lokalisierten Stadien ist für diese Erkrankung repräsentativ. In der hier untersuchten Kohorte lag für Patientinnen und Patienten mit potenziell kurativem Therapieansatz das mediane PFS bei etwa 10 Monaten und die 4-Jahres-Überlebensrate bei 58%. Diese Daten entsprechen, unter Berücksichtigung der heterogenen Tumorstadien in dieser Analyse, den bekannten PFS-Daten für potenziell kurative Konzepte anderer Kohortenanalysen (Nicholson et al., 2016).

Dagegen konnte bei Patientinnen und Patienten, die in palliativer Intention behandelt wurden, in der hier untersuchten Kohorte ein medianes PFS von 7,3 Monaten erreicht werden. Dies ist bemerkenswert, da in der Zulassungsstudie IMpower133 lediglich ein medianes PFS von 5,2 Monaten berichtet wurde. Dabei ist besonders erwähnenswert, dass im Rahmen der IMpower133-Studie nur Patientinnen und Patienten ohne unbehandelte zerebrale Metastasen oder mit zerebralen Metastasen nach WBRT und im Verlauf asymptomatischen zerebralen Metastasen eingeschlossen werden konnten sowie Patientinnen und Patienten mit einem ECOG *Performance*-Status von 0 oder 1 (Horn et al., 2018).

Die hier beschriebene Kohorte untersuchte jedoch alle im Lungenkrebszentrum an den Kliniken Essen-Mitte behandelten Patientinnen und Patienten, außer denjenigen Patientinnen und Patienten, die primär keine antitumoröse Behandlung im Sinne eines *Best Supportive Care*-Konzepts erhielten.

Anhand der hier erhobenen Daten konnte kein Vorteil für die Hinzunahme von Atezolizumab zur palliativen Chemotherapie bezüglich eines verbesserten PFS oder OS festgestellt werden. Das mediane PFS lag in der untersuchten Gruppe der palliativ mit Atezolizumab therapierten Patientinnen und Patienten bei 7,1 Monaten und bei der Vergleichsgruppe ohne Atezolizumab-Therapie bei 7,3 Monaten. Beide PFS-Werte sind bemerkenswert, weil weder in der IMpower133-Studie noch in der CASPIAN Studie ähnlich lange PFS-Werte weder im Experimentalarm noch im Kontrollarm beschrieben wurden (Horn et al., 2018; Paz-Ares et al., 2019).

Ein ähnlicher Effekt der verlängerten Progressions-freien Überlebenszeit der zusätzlichen Immuntherapie mit Atezolizumab konnte auch beim Gesamtüberleben (OS), jedoch in geringerer Ausprägung, festgestellt werden, weil das mediane Gesamtüberleben mit einem Wert von 14,3 Monaten länger ist als der in der IMpower133-Studie berichtete Wert.

Eine mögliche Ursache könnte in der Dosierung und der Zyklenanzahl der Chemotherapie liegen. Sowohl in der IMpower133-Studie als auch in der CASPIAN-Studie wurden unabhängig vom Therapieansprechen und der Verträglichkeit maximal 4 Zyklen Chemotherapie zur immunonkologischen Therapie verabreicht (Horn et al., 2018; Putora et al., 2019). Da in der hier erfolgten retrospektiven Analyse die Zyklusanzahl nicht untersucht wurde, kann diese Hypothese anhand der vorliegenden Daten nicht weiter überprüft werden.

Einige Patientinnen und Patienten scheinen jedoch in besonderem Maße von der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab zu profitieren: Bei den Patientinnen und Patienten mit einer immunonkologischen Therapie zeigt sich bei mehr als 10% eine deutliche Plateaubildung der Überlebenszeitkurve, die so bei den Patientinnen und Patienten ohne eine Atezolizumab-Therapie nicht festgestellt werden konnte.

Diese Beobachtungen können nicht allein mit der Durchführung einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung bei einem Teil der Patientinnen und Patienten erklärt werden. Auch ohne konsolidierende thorakale Bestrahlung betrug das mediane PFS bei Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie 6,2 Monate und war damit ebenfalls länger als in das in den beiden o.g. Studien beschriebene mediane PFS.

Die konsolidierende thorakale Bestrahlung erfolgte nach Abschluss der kombinierten Chemo-/Immuntherapie und erst nach Ausschluss einer Progression zu Beginn der Atezolizumab-Erhaltungstherapie. Bei Patientinnen und Patienten mit einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung konnte ein numerisch, aber nicht statistisch signifikant längeres medianes PFS als bei Patientinnen und Patienten ohne Bestrahlung ermittelt werden, wenn auch dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war,

Das verlängerte mediane PFS resultierte im weiteren Verlauf auch in einem numerisch, aber nicht statistisch signifikant verlängerten, medianen OS der Patientinnen und Patienten mit einer konsolidierenden thorakalen Radiatio.

Weil die Evaluation zur Durchführung einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung erst nach Ausschluss einer Progression erfolgt, könnte der Grund für das numerisch längere PFS und OS auch die Selektion von Patientinnen und Patienten für die konsolidierende thorakale Radiatio sein, die nicht an einer progredienten Tumorerkrankung litten. Darüber hinaus ist die hier untersuchte Subgruppe insgesamt klein. Ob ein tatsächlicher Vorteil der konsolidierenden thorakalen Bestrahlung hinsichtlich eines verlängerten PFS und OS vorliegt, lässt sich nur durch eine prospektive Analyse mit Randomisierung der Patientinnen und Patienten nach Abschluss der kombinierten Chemo-/Immuntherapie in Erfahrung bringen. Diese Fragestellung wird in der TREASURE-Studie untersucht (s.o.).

In der hier untersuchten Kohorte konnte kein Vorteil für die immunonkologische Erhaltungstherapie mit Atezolizumab zusätzlich zur konsolidierenden thorakalen Bestrahlung gegenüber der konsolidierenden thorakalen Bestrahlung ohne eine simultane immunonkologische Therapie hinsichtlich eines verbesserten medianen OS gezeigt werden. Allerdings bleibt zu berücksichtigen, dass nur 9 Patientinnen und Patienten ohne eine immunonkologische Therapie (d.h. vor der Zulassung von Atezolizumab und vor der Veröffentlichung der Selektionskriterien für eine konsolidierende thorakale Radiatio durch die ESMO/ESTRO) in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms eine konsolidierende thorakale Bestrahlung erhalten haben.

In der aktuellen Literatur konnte keine Gruppe von Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinom und einem vergleichbar langen, medianen PFS von 9,2 Monaten bzw. medianem OS von 15,9 Monaten gefunden werden. Jedoch wurden zur konsolidierenden thorakalen Bestrahlung nur Patientinnen und Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinzustand und erreichter Krankheitsstabilisierung nach erfolgter Chemotherapie bzw. Chemo-/Immuntherapie vorgestellt, so dass die o.g. Selektion von Patientinnen und Patienten mit einem guten Verlauf bzw. erreichter Krankheitsstabilisierung zur Verlängerung der Progressions-freien Überlebenszeiten und Gesamtüberlebenszeiten in dieser Gruppe beitrug.

Die kranielle Strahlentherapie während der simultanen immunonkologischen Therapie mit Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinom war nicht wirksamer, weil keine signifikante Verlängerung des PFS und OS gegenüber Patientinnen und Patienten mit kranialer Bestrahlung ohne simultane Immuntherapie mit Atezolizumab festgestellt werden konnte. Es lag nur ein numerisch verlängertes, medianes PFS sowohl für bei Patientinnen und Patienten mit einer PCI oder einer WBRT und einer simultanen Atezolizumab-Therapie gegenüber den Patientinnen und Patienten mit den gleichen Bestrahlungen ohne simultane Atezolizumab-Therapie war. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die untersuchten Patientenzahlen mit 16 Patientinnen und Patienten mit einer PCI im Rahmen eines palliativen Gesamtkonzepts und 15 Patientinnen und Patienten mit einer WBRT sehr gering sind. Besonders profitierten Patientinnen und Patienten mit einer WBRT und einer simultanen immunonkologischer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab mit einem medianen PFS von 9,7 Monaten. Das ist insofern bemerkenswert, als initiale Daten aus der IMpower133-Studie in einer Subgruppenanalyse gezeigt haben, dass Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen am wenigsten von der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab gegenüber der alleinigen Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Etoposid profitiert haben. In dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen nach Abschluss der WBRT randomisiert, also erfolgte die Einleitung der Atezolizumab-Therapie erst nach Ende der Strahlentherapie, womit ein relevanter methodischer Unterschied zu der hier untersuchten Patientenkohorte besteht, die simultan zur Atezolizumab-Therapie bestrahlt wurden. Dies könnte ein möglicher Erklärungsansatz für die überaus guten Ergebnisse in der hier untersuchten Patientenkohorte gegenüber den Angaben aus der IMpower133-Studie sein. Ob eine zur Strahlentherapie simultane immunonkologische Therapie mit Atezolizumab eine synergistische Wirkung hat und worauf dieser Effekt beruht, kann anhand der hier vorliegenden Untersuchung nicht beantwortet werden.

Während des Beobachtungsintervalls wurde auch bei der Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms eine routinemäßige PD-L1-Testung etabliert. Nur bei etwa 50% der untersuchten Patientinnen und Patienten war der PD-L1-Status der Tumorproben bekannt. Dabei wurde bei dem Großteil der Patientinnen und Patienten keine PD-L1-Expression vorgefunden und es konnte keine Korrelation zwischen der PD-L1-Expression und dem PFS während der immunonkologischen Therapie nachgewiesen werden. Zur besseren Beurteilung

eines möglichen Zusammenhangs zwischen der PD-L1-Expression und dem PFS und OS während einer kombinierten Chemo-/Immuntherapie wird eine deutlich größere Kohorte an Patientinnen und Patienten mit einem bekannten PD-L1-Status benötigt.

5.5 Limitationen der Studie

Die hier beschriebenen Daten wurden retrospektiv erhoben. Daher liegt hier eine grundsätzlich niedrigere Datenqualität vor als in einer prospektiv durchgeführten Studie. Zusätzlich erfolgte keine unabhängige Randomisierung der Patientinnen und Patienten, sodass die verglichenen Therapieverläufe einem vom Behandler abhängigem Bias unterliegen (Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion, schlechterem Allgemeinzustand, geringerem Therapieansprechen oder sehr ausgedehnter Metastasierung wurden seltener zu einer thorakalen Bestrahlung vorgestellt als andere Patientinnen und Patienten).

Obwohl die hier untersuchte Gesamtkohorte an Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom relativ groß ist, sind die untersuchten Subgruppen aufgrund der Änderung des Therapiestandards klein. So wurden lediglich 9 Patientinnen und Patienten in palliativer Therapieintention ohne immunonkologische Therapie konsolidierend thorakal bestrahlt.

Darüber hinaus konnten nicht alle zu untersuchenden Daten jeder Patientenakte entnommen werden. So ist der Raucherstatus nicht bei allen Patientinnen und Patienten dokumentiert worden und eine nachträgliche Erfassung ist nicht möglich.

5.6 Zukunftsaussicht

Zur Bestätigung des hier untersuchten Nebenwirkungsprofils und zur genauen Evaluation der Prognoseverbesserung durch eine simultan zur immunonkologischen Therapie mit Atezolizumab durchgeführten Strahlentherapie sollten prospektive, randomisierte Studien stattfinden. Dabei rekrutiert die TREASURE-Studie (*Thoracic Radiotherapy With Atezolizumab in Small Cell Lung cancer Extensive Disease: a Randomized, Open-label, Multicenter Phase II Study*, NCT04462276) Patientinnen und Patienten zur Evaluation des

Nutzens und des Risikos der konsolidierenden thorakalen Bestrahlung. Diese Studie untersucht jedoch nicht den Nutzen und das Risiko einer simultanen kraniellen Bestrahlung. Hierzu sind weitere prospektive, randomisierte Studien notwendig.

Darüber hinaus wird aktuell versucht, die Erhaltungstherapie zu verbessern. Die IMforte-Studie (*A Phase III, Open-Label Study of Maintenance Lurbinectedin in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab in Participants With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer*, NCT05091567) untersucht als Phase III-Studie die Überlegenheit der Hinzunahme von Lurbinectedin zur Atezolizumab-Erhaltungstherapie, so dass im Falle eines positiven Ausgangs dieser Studie zur Beurteilung des Nutzen und des Risikos der konsolidierenden thorakalen Bestrahlung eine weitere prospektive, randomisierte Studie erforderlich sein wird. Aufgrund der weiterhin deutlich reduzierten Prognose, insbesondere nach Versagen der Erstlinientherapie, sind dringend prospektive, randomisierte klinische Studien zur Etablierung neuer Zweitlinientherapien erforderlich.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination aus einer Kombinationschemotherapie, einer immunonkologischen Therapie mit Atezolizumab und einer Strahlentherapie zu evaluieren, weil sich im Jahr 2019 der Behandlungsstandard grundlegend geändert hat und aktuell eine kombinierte Chemo-/ Immuntherapie mit einem Platinderivat, Etoposid und einem Programmed-Death-Receptor-Ligand 1 (PD-L1)-Antikörper die medikamentöse Therapie der ersten Wahl in palliativer Intention für Patientinnen und Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) ist und aktuell kaum Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Radiatio simultan zur kombinierten Chemo-/Immuntherapie vorliegen. Dafür wurden die Behandlungsdaten von 152 SCLC-Patientinnen und Patienten mit einer Therapie am Lungenkrebszentrum der Kliniken Essen-Mitte im Zeitraum vom 01.01.2017 bis zum 31.12.2022 retrospektiv erfasst und analysiert. Auszüge der hier vorgestellten Daten wurden bereits 2021 und 2022 veröffentlicht, als weltweit eine der ersten Datensammlungen zur Kombination aus thorakaler Strahlentherapie und Atezolizumab. Die hier untersuchte Patientenkohorte ist hinsichtlich epidemiologischer Parameter, Risikofaktoren und tumorspezifischer Daten repräsentativ für SCLC-Patientinnen und -Patienten. Die zur thorakalen Strahlentherapie simultane Atezolizumab-Therapie ging nur mit einer geringen Zunahme der leichten Nebenwirkungen einher. Es sind nur vereinzelt schwere Pneumonitiden während der simultanen Strahlentherapie aufgetreten. Eine Zunahme der Nebenwirkungen kranieller Bestrahlungen durch die Hinzunahme von Atezolizumab konnte nicht beobachtet werden. Die thorakale Strahlentherapie mit und ohne Atezolizumab führte zu einer stärkeren Remission als die alleinige medikamentöse Therapie. Bei in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten konnte durch die Hinzunahme von Atezolizumab zur Kombinationschemotherapie keine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) oder Gesamtüberlebens (OS) festgestellt werden. Durch die thorakale Strahlentherapie zusätzlich zur Atezolizumab-Therapie konnte keine signifikante Verbesserung des medianen PFS erreicht werden; jedoch zeigt sich eine numerische, aber nicht statistisch signifikante Verlängerung des medianen PFS und OS durch die zusätzliche Atezolizumab-Therapie zur palliativen Ganzhirnbestrahlung. Auch wenn die hier untersuchten Subgruppen nur kleine Fallzahlen aufweisen, kann ausgeschlossen werden, dass durch die Hinzunahme von Atezolizumab zur kraniellen und/oder thorakalen Radiatio häufige und schwere Nebenwirkungen auftreten.

7 SUMMARY

The aim of the present dissertation was to examine the safety and efficacy of simultaneously performed radiotherapy in patients with small-cell lung cancer undergoing atezolizumab treatment. Due to the fact that the treatment standards of extensive disease small cell lung cancer changed in 2019 there is low evidence for safety and efficacy of the simultaneously performed radiotherapy and immunotherapy with atezolizumab in those patients. Therefore data of 152 patients with small cell lung cancer (SCLC) treated at the certified lung cancer center of the Kliniken Essen-Mitte from January, the 1st of 2017 to December, the 31st of 2022. were analyzed. Parts of the here presented data were presented in 2021 and 2022 as one of the worldwide first, retrospective studies of simultaneous immunotherapy with atezolizumab and radiotherapy in patients with SCLC.

The patients cohort examined here is representative regarding epidemiologic factors, risk factors and tumor specific factors. There was a small increase of mild side effects for patients undergoing thoracic radiotherapy and atezolizumab treatment. Only few cases of severe pneumonitis appeared in this group of patients. No increase of any side effects caused by cranial radiation (either prophylactic cranial irradiation (PCI) or whole brain radiotherapy (WBRT)) during atezolizumab maintenance therapy was noticed.

Thoracic radiotherapy with and without atezolizumab, led to deeper remission rates than chemo-(immune-)therapy as single modality. We found no improvement of progression free survival (PFS) or overall survival (OS) in patients with palliatively intended medical treatment by the addition of atezolizumab. Regarding simultaneously performed thoracic radiotherapy and atezolizumab, no improvement of PFS was noted by the addition of atezolizumab. Patients undergoing simultaneous WBRT and immunotherapy had a numerical, but not statistically significant improvement of both PFS and OS. However, even if the number of the reported cases in the subgroups was small, there is no evidence for an increase of severe side effects of simultaneously performed radiotherapy and immunotherapy with atezolizumab in patients with small cell lung cancer.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdel-Wahab, N., Shah, M., and Suarez-Almazor, M.E. (2016). Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS ONE* 11, e0160221.
2. Armstrong, S.A., and Liu, S.V. (2020). Dashing Decades of Defeat: Long Anticipated Advances in the First-line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol Rep* 22, 20.
3. Arzneimittelagentur, Europäische. (2022). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Atezolizumab (Europäische Arzneimittelagentur).
4. Arzneimittelagentur, Europäische. (2023). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Durvalumab (Europäische Arzneimittelagentur).
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. (2020). Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet; kleinzelliges fortgeschrittenes Lungenkarzinom; Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie).
6. Aupérin, A., Gregor, A., and Ueoka, H. (1999). Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. *The New England Journal of Medicine*, 9.
7. Beatty, G.L., and Gladney, W.L. (2015). Immune Escape Mechanisms as a Guide for Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 21, 687-692.
8. Daly, M.E., Ismaila, N., Decker, R.H., Higgins, K., Owen, D., Saxena, A., Franklin, G.E., Donaldson, D., and Schneider, B.J. (2021). Radiation Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Endorsement of an ASTRO Guideline. *JCO* 39, 931-939.

9. Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF (2018). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL. 417.

10. Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (2009). Die Kitteltaschenkarte...als PDF-Download | AG Onkologische Bildgebung.

11. Dingemans, A.M.C., Früh, M., Ardizzoni, A., Besse, B., Faivre-Finn, C., Hendriks, L.E., Lantuejoul, S., Peters, S., Reguart, N., Rudin, C.M., De Ruyscher, D., Van Schil, P.E., Vansteenkiste, J., Reck, M. (2021). Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 32, 839-853.

12. DrugBank, o. Atezolizumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | Durvalumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | Ipilimumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | Nivolumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | Pembrolizumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | Tremelimumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Online-Publikation; <https://go.drugbank.com/drugs/DB11595>; <https://go.drugbank.com/drugs/DB11714>; <https://go.drugbank.com/drugs/DB06186>; <https://go.drugbank.com/drugs/DB09035>; <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>; <https://go.drugbank.com/drugs/DB11771>; letzter Zugriff am 28.10.2023

13. Durvalumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Online-Publikation; <https://go.drugbank.com/drugs/DB11714>; letzter Zugriff am 28.10.2023

14. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45, 228-247.

15. Galluzzi, L., Vacchelli, E., Pedro, J.-M.B.-S., Buqué, A., Senovilla, L., Baracco, E.E., Bloy, N., Castoldi, F., Abastado, J.-P., Agostinis, P., Apte, R.N., Aranda, F., Ayyoub, M., Beckhove,

P., Blay, J-Y., Bracci, L., Caignard, A., Castelli, C., Cavallo, F., Celis, E., Cerundolo, V., Clayton, A., Colombo, M.P., Coussens, L., Dhodapkar, M.V., Eggermont, A.M., Fearon, D.T., Fridmann, W.H., Fucikova, J., Gabrilovic, D.I., Galon, J., Garg, A., Ghiringhelli, F., Giaccone, G., Gilboa, E., Gnjatic, S., Hoos, A., Hosmalin, A., Jäger, D., Kalinski, P., Kärre, K., Kepp, O., Kiessling, R., Kirkwood, J.M., Klein, E., Knuth, A., Lewis, C.E., Liblau, R., Lotze, M.T., Lugli, E., Mach, J-P., Mattei, F., Mavilio, D., Malero, I., Melief, C.J., Mittendorf, E.A., Moretta, L., Odunsi, A., Okada, H., Palucka, A.K., Peter, M.E., Pienta, K.J., Porgador, A., Prendergast, G.C., Rabinovic, G.A. Restifo, N.P., Rizivi, N., Sautes-Friedman, C., Schreiber, H., Seliger, B., Shiku, H., Silva-Santos, B., Smyth, M.J., Speiser, D.E., Spisek, R., Srivastava, P.K., Talmadge, J.E., Tartour, E., Van der Burg, S.H., Van den Eynde, B.J., Vile, R., Wagner, H., Weber, J.S., Whiteside, T.L., Wolchok, J.D., Zitvogel, L., Zou, W., Kroemer, G. (2014). Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* 5, 12472-12508.

16. Goldman, J.W., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., Statsenko, G., Hochmair, M.J., Özgüroğlu, M., Ji, J.H., Garassino, M.C., Voitko, O., Poltoratskiy, A., Pnce, S., Verderame, F., Havel, L., Bondarenko, I., Kazarnowicz, A., Losonczy, G., Conev, N., Armstrong, J., Byrne, N., Thiyagarajah, P., Jiang, H., Paz-Arez, L., for the CASPIAN investigators (2021). Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22, 51-65.

17. Haanen, J.B.A.G., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K.M., Peters, S., Larkin, J., and Jordan, K. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28, iv119-iv142.

18. Herold, G. (2018). *Innere Medizin 2019: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis* (Köln: Herold, Gerd).

19. Hill, W., Lim, E.L., Weeden, C.E., Lee, C., Augustine, M., Chen, K., Kuan, F.-C., Marongiu, F., Evans, E.J., Moore, D.A., Rodrigues, F.S., Pich, O., Bakker, B., Cha, H., Myers,

R., Maldegem, F., Boumelha, J., Veeriah, S., Rowan, A., Naceur-Lombardelli, C., Karasaki, T., Sivakumar, M., De, S., Caswell, D.R., Nagano, A., Black, J.R.M., Martinez-Ruiz, C., Ryu, M.H., Huff, R.D., Li, S., Fave, M-J., Magness, A., Suarez-Bonnet, A., Priestnall, S.L., Lüchtenborg, M., Lavelle, K., Pethick, J., Hardy, S., McDonald, F.E., Lin, M-H., Troccoli, C.I., Ghosh, M., Miller, Y.E., Merrick, D.T., Leith, R.L., Al Bakir, M., Bailey, C., Hill, M.S., Saal, L.H., Chen, Y., George, A.M., Abbosh, C., Kanu, N., Lee, S-H., McGranahan, N., Berg, C.D., Sasieni, P., Houlston, R., Turnbull, C., Lam, S., Awalla, P., Grönroos, E., Downward, J., Jacks, T., Carlsten, C., Malanchi, I., Hackshaw, A., Litchfield, K., TRACERx Consortium, DeGregori, J., Jamal-Hanjani, M., Swanton, C. (2023). Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature* 616, 159-167.

20. Horn, L., Mansfield, A.S., Szczesna, A., Havel, L., Krzakowski, M., Hochmair, M.J., Huemer, F., Losonczy, G., Johnson, M.L., Nishio, M., Reck, M., Mok, T., Lam, S., Shames, D.s., Liu, J., Ding, B., Lopez-Chavez, A., Kabbavar, F., Lin, W., Sandler, A., Liu, S.V., for the IMpower133 Study Group (2018). First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 379, 2220-2229.

21. Ipilimumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Online-Publikation; <https://go.drugbank.com/drugs/DB06186>; letzter Zugriff am 28.10.2023

22. Ishii, H., Azuma, K., Kawahara, A., Yamada, K., Imamura, Y., Tokito, T., Kinoshita, T., Kage, M., and Hoshino, T. (2015). Significance of Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression and its Association with Survival in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 10, 426-430.

23. Kalinka, E., Wojas-Krawczyk, K., and Krawczyk, P. (2023). Double Guard Efficiency and Safety—Overcoming Resistance to Immunotherapy by Blocking or Stimulating Several Immune Checkpoints in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancers* 15, 3499.

24. Kraywinkel, K., and Barnes, B. (2017). Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 23, 334-339.

25. Liu, S.V., Reck, M., Mansfield, A.S., Mok, T., Scherpereel, A., Reinmuth, N., Garassino, M.C., De Castro Carpeno, J., Califano, R., Nishio, M., Orlandi, F., Alatorre-Alexander, J., Leal, T., Cheng, Y., Lee, J-S., Lam, S., McClelland, M., Deng, Y., Phan, S., Horn, L., (2021). Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *JCO* 39, 619-630.
26. Nicholson, A.G., Chansky, K., Crowley, J., Beyruti, R., Kubota, K., Turrisi, A., Eberhardt, W.E.E., Van Meerbeeck, J., Rami-Porta, R., on behalf of the Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institutions (2016). The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 11, 300-311.
27. Nishino, M., Giobbie-Hurder, A., Hatabu, H., Ramaiya, N.H., and Hodi, F.S. (2016). Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor–Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2, 1607.
28. Owonikoko, T.K., Park, K., Govindan, R., Ready, N., Reck, M., Peters, S., Dakhil, S.R., Navarro, A., Rodríguez-Cid, J., Schenker, M., Lee, J-S., Gutierrez, V., Percent, I., Morgensztern, D., Barrios, C.H., Greiller, L., Baka, S., Patel, M., Lin, W.H., Selvaggi, G., Baudelet, C., Baden, J., Pandya, D., Doshi, P., Kim, H.R. (2021). Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *JCO* 39, 1349-1359.
29. Pardoll, D.M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12, 252-264.
30. Paz-Ares, L., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., Statsenko, G., Hochmair, M.J., Özgüroğlu, M., Ji, J.H., Voitko, O., Poloratskiy, A., Ponce, S., Verderame, F., Havel, L., Bondarenko, I., Kazarnowicz, A., Losonczy, G., Conev, N.V., Armstrong, J., Byrne,

N., Shire, N., Jiang, H., Goldman, J.W. for the CASPIAN investigators (2019). Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 394, 1929-1939.

31. Pelosi, G., Rindi, G., Travis, W.D., and Papotti, M. (2014). Ki-67 Antigen in Lung Neuroendocrine Tumors: Unraveling a Role in Clinical Practice. *Journal of Thoracic Oncology* 9, 273-284.

32. Pembrolizumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Online-Publikation; <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>; letzter Zugriff am 28.10.2023

33. Possinger, K., Regierer, A.C., Eucker, J., and Dieing, A. (2017). *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*, 4. Auflage (München: Elsevier).

34. Putora, P.M., Glatzer, M., De Ruyscher, D., Faivre-Finn, C., Belderbos, J., Besse, B., Blackhall, F., Califano, R., Cappuzzo, F., de Marinis, F., Dziaduszek, R., Felip, E., Früh, M., Garrido, P., Pechoux, C., McDonald, F., Nestle, U., Novello, S., O'Brien, M., Paz Arez, L., Peeters, S., Pöttgen, S., Ramella, S., Reck, M., Troost, E.G.C., Van Houtte, P., Westeel, V., Widder, J., Mornex, F., Slotman, B.J. (2019). Consolidative thoracic radiotherapy in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiotherapy and Oncology* 135, 74-77.

35. Reck, M., Dettmer, S., Kauczor, H.-U., Kaaks, R., Reinmuth, N., and Vogel-Claussen, J. (2023). Lung cancer screening with low-dose computed tomography: current status in Germany. *Deutsches Ärzteblatt international*.

36. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018* (Berlin).

37. Rodríguez de Dios, N., Couñago, F., Murcia-Mejía, M., Rico-Oses, M., Calvo-Crespo, P., Samper, P., Vallejo, C., Luna, J., Trueba, I., Sotoca, A., Cigarral, C., Farré, N., Manreo, R.M.,

Durán, X., Gispert, J.D., Sánchez-Benavides, G., Rogoni, T., Torrente, M., Capellades, J., Jiménez, M., Cabada, T., Blanco, M., Alonso, A., Martínez-San Millán, J., Escribano, J., González, B., López-Guerra, J.L. (2021). Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR Study. *JCO* 39, 3118-3127.

38. Rossi, A., and Di Maio, M. (2016). Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. *Expert Review of Anticancer Therapy* 16, 653-660.

39. Rossi, A., Di Maio, M., Chiodini, P., Rudd, R.M., Okamoto, H., Skarlos, D.V., Früh, M., Qian, W., Tamura, T., Samantas, E., Shibata, T., Perrone, F., Gallo, C., Gridelli, C., Martelli, O., Lee, S-M. (2012). Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *JCO* 30, 1692-1698.

40. Rudin, C.M., Awad, M.M., Navarro, A., Gottfried, M., Peters, S., Csósz, T., Cheema, P.K., Rodriguez-Abreu, D., Wollner, M., Yang, J.C.-H., Mazieres, J., Orlandi, F.J., Luft, A., Gümüs, M., Kato, T., Kalemkerian, G.P., Lou, Y., Ebiana, V., Pietanza, C., Kim, H.R. on behalf of the KEYNOTE-604 Investigators (2020). Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *JCO* 38, 2369-2379.

41. Rusthoven, C.G., and Kavanagh, B.D. (2017). Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) versus Active MRI Surveillance for Small Cell Lung Cancer: The Case for Equipoise. *Journal of Thoracic Oncology* 12, 1746-1754.

42. Schneider, B.J., Naidoo, J., Santomaso, B.D., Lacchetti, C., Adkins, S., Anadkat, M., Atkins, M.B., Brassil, K.J., Caterino, J.M., Chau, I., Davies, M.J., Ernstoff, M.S., Fecher, L., Ghosh, M., Jaiyesimi, I., Mammen, J.S., Naing, A., Nastoupil, L.J., Phillips, T., Porter, L.D., Reichner, C.A., Seigel, C., Song, J-M., Spira, A., Suarez-Almanzor, M., Swami, U., Thompson, J.A., Vikas, P., Wang, Y., Weber, J.S., Funchain, P., Bollin, K. (2021). Management of

Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *JCO* 39, 4073-4126.

43. Schultheis, A.M., Scheel, A.H., Ozretić, L., George, J., Thomas, R.K., Hagemann, T., Zander, T., Wolf, J., and Buettner, R. (2015). PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *European Journal of Cancer* 51, 421-426.

44. Services, U.S.D.o.H.a.H. (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), U.S.D.o.H.a.H. Services, N.I.o. Health, and N.C. Institute, eds.

45. Seute, T., Leffers, P., ten Velde, G.P.M., and Twijnstra, A. (2004). Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 100, 801-806.

46. Seymour, L., Bogaerts, J., Perrone, A., Ford, R., Schwartz, L.H., Mandrekar, S., Lin, N.U., Litière, S., Dancey, J., Chen, A., Hodi, S., Therasse, P., Hoekstra, O.S., Shankar, L.K., Wolchok, J.D., Ballinger, M., Caramella, C., de Vries, E.G.E. on behalf of the RECIST working group (2017). iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology* 18, e143-e152.

47. Slotman, B., Faivre-Finn, C., Kramer, G., Rankin, E., Snee, M., Hatton, M., Postmus, P., Collette, L., Musat, E., and Senan, S. (2007). Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 357, 664-672.

48. Slotman, B.J., Mauer, M.E., Bottomley, A., Faivre-Finn, C., Kramer, G.W.P.M., Rankin, E.M., Snee, M., Hatton, M., Postmus, P.E., Collette, L., and Senan, S. (2009). Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer: Short-Term Health-Related Quality of Life and Patient Reported Symptoms—Results of an International Phase III Randomized Controlled Trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *JCO* 27, 78-84.

49. Slotman, B.J., van Tinteren, H., Praag, J.O., Kneijens, J.L., El Sharouni, S.Y., Hatton, M., Keijser, A., Faivre-Finn, C., and Senan, S. (2015). Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 385, 36-42.
50. Spigel, D.R., Vicente, D., Ciuleanu, T.E., Gettinger, S., Peters, S., Horn, L., Audigier-Valette, C., Pardo Aranda, N., Juan-Vidal, O., Cheng, Y., Zhang, H., Shi, M., Luft, A., Wolf, J., Antonia, S., Nakagawa, K., Fairchild, J., Baudelet, C., Pandya, D., Doshi, P., Chang, H., Reck, M. (2021). Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Annals of Oncology* 32, 631-641.
51. Sun, A., Abdulkarim, B., Blais, N., Greenland, J., Louie, A.V., Melosky, B., Schellenberg, D., Snow, S., and Liu, G. (2023). Use of radiation therapy among patients with Extensive-stage Small-cell lung cancer receiving Immunotherapy: Canadian consensus recommendations. *Lung Cancer* 179, 107166.
52. Takahashi, T., Yamanaka, T., Seto, T., Harada, H., Nokihara, H., Saka, H., Nishio, M., Kaneda, H., Takayama, K., Ishimoto, O., Takeda, K., Yoshioka, H., Tachihara, M., Sakai, H., Goto, K., Yamamoto, N. (2017). Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 18, 663-671.
53. Travis, W.D., Brambilla, E., Nicholson, A.G., Yatabe, Y., Austin, J.H.M., Beasley, M.B., Chirieac, L.R., Dacic, S., Duhig, E., Flieder, D.B., Geisinger, K., Hirsch, F.R., Ishikawa, Y., Kerr, K.M., Noguchi, M., Pelosi, G., Powell, C.A., Tsao, M.S., Wistuba, I. on behalf of the WHO Panel (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology* 10, 1243-1260.
54. Tremelimumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Online-Publikation; <https://go.drugbank.com/drugs/DB11771>; letzter Zugriff am 28.10.2023
55. van Meerbeeck, J.P., Fennell, D.A., and De Ruyscher, D.K.M. (2011). Small-cell lung cancer. *The Lancet* 378, 1741-1755.

56. Wang, Q., Liu, A.H., Fan, H.J., He, A.B., Cao, D.D., Hu, W., and Xu, H.L. (2022). The incidences of adverse events in small-cell lung cancer patients after radiotherapy and immunotherapy treatment: a systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 26, 3062-3073.
57. Wishart, D.S., Feunang, Y.D., Guo, A.C., Lo, E.J., Marcu, A., Grant, J.R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., Maciejewski, A., Gale, N., Wilson, A., Chin, L., Cummings, R., Le, D., Pon, A., Knox, C., Wilson, M. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research* 46, D1074-D1082.
58. Yu, X., Huang, X., Chen, X., Liu, J., Wu, C., Pu, Q., Wang, Y., Kang, X., and Zhou, L. (2019). Characterization of a novel anti-human lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) antibody for cancer immunotherapy. *mAbs* 11, 1139-1148.
59. Zimmer, L., Goldinger, S.M., Hofmann, L., Loquai, C., Ugurel, S., Thomas, I., Schmidgen, M.I., Gutzmer, R., Utikal, J.S., Göppner, D., Hassel, J.C., Meier, F., Tietze, J.K., Forschner, A., Weishaupt, C., Leverkus, M., Wahl, R., Dietrich, U., Garbe, C., Kirchberger, M.C., Eigentler, T., Berking, C., Gesserich, A., Krackhardt, A.M., Schadendorf, D., Schuler, G., Dummer, R., Heinzerling, L.M. (2016). Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *European Journal of Cancer* 60, 210-225.

9 ANHANG

9.1 Abkürzungsverzeichnis

abs.		Absolut
ATL		Aktivitäten des täglichen Lebens
AUC		<i>Area under the curve</i>
CO		Kohlenstoffmonoxid
CPS		<i>Combined Proportion Score</i>
CR	<i>Complete remission</i>	Komplette Remission
CT		Computertomografie
CTC		<i>Common Toxicity Criteria</i>
CTCAE		<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4		<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4</i>
d	<i>day</i>	Tag
DLCO		<i>Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide</i>
ECOG		<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ED		<i>Extensive Disease</i>
ESMO	<i>European society for medical oncology</i>	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
ESTRO		<i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
FEV1		Forcierte 1-Sekunden-Kapazität
FVC		Forcierte Vitalkapazität
Gy		Gray
HE		Hämatoxylin-Eosin
HR		<i>Hazzard Ratio</i>
IASLC		<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC		<i>Immune Cell Score</i>

IQWiG		Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAE	<i>Immun-related adverse events</i>	Immunvermittelte Unerwünschte Wirkungen
KCO		Krogh-Index
KI		Konfidenz-Intervall
LD		<i>Limited Disease</i>
MRT		Magnetresonanztomografie
NSCLC	<i>Non-small cell lung cancer</i>	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OR		<i>Odds-Ratio</i>
ORR		<i>Objective Response Rates</i>
OS	<i>Overall survival</i>	Gesamtüberleben
PCI		<i>Prophylactic Cranial Irradiation</i>
PD	<i>Progressive disease</i>	Progression
PD-L1		Programmed-Death-Receptor-Ligand 1
PFS	<i>Progression free survival</i>	Progressionsfreies Überleben
PR	<i>Partial remission</i>	Partielle Remission
PS	<i>Performance status</i>	Performance Status
RECIST		<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
SCLC	<i>Small cell lung cancer</i>	Kleinzelliges Lungenkarzinom
SD	<i>Stable disease</i>	Stabile Erkrankung
SIADH		Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons
TL		Target Läsion
TLC	<i>Total lung capacity</i>	Totalkapazität
TPS		<i>Tumor Proportion Score</i>
TTF-1		Thyroidaler Transkriptionsfaktor-1
UICC		<i>Union internationale contre le cancer</i>
VALG		<i>Veterans Administration Lung Study Group</i>
VLD		<i>Very Limited Disease</i>

w	<i>Week</i>	Woche
WBRT	<i>Whole brain radiotherapy</i>	Palliative Ganzhirnbestrahlung
WHO	<i>World health organization</i>	Weltgesundheitsorganisation
ZNS		Zentrales Nervensystem

9.2 Abbildungsverzeichnis

Seite		
30	Abbildung 1	Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung: Mikroskopische Aufnahme eines kleinzelligen Lungenkarzinoms in 40-facher Vergrößerung (Abschnitt A) und 200-facher Vergrößerung (Abschnitt B).
31	Abbildung 2	zeigt eine beispielhafte Ki-67 Färbung bei einer mikroskopischen Aufnahme eines kleinzelligen Lungenkarzinoms in 200-facher Vergrößerung.
32	Abbildung 3	zeigt die mikroskopische Aufnahme eines kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L-Expression auf der Oberfläche der Tumorzellen. in 40-facher Vergrößerung
41	Abbildung 4	zeigt die Verteilung der Tumorstadien nach IASLC/UICC für potenziell kurativ behandelte Patientinnen und Patienten (Abbildung 4A) und in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten (Abbildung 4B)
52	Abbildung 5	zeigt die lungenfunktionellen Parameter der Patienten vor und nach thorakaler Strahlentherapie mit (n=16) und ohne (n=17) Atezolizumab-Therapie (A: FEV1; B: FVC; C: Tiffenau-Index; D: TLC)
54	Abbildung 6	zeigt die Diffusionskapazität vor nach einer thorakalen Strahlentherapie mit und ohne Atezolizumab-Therapie (A: DLCO n=16 ohne Atezolizumab, n=15 mit Atezolizumab; B: KCO n=14 mit Atezolizumab und n=14 ohne Atezolizumab)
56	Abbildung 7	zeigt die Remission nach RECIST 1.1 für Gruppe 1 in rot, Gruppe 2 in blau, Gruppe 3 in grün und Gruppe 4 in gelb

Seite

- 58 Abbildung 8 Kumulatives Progressions-freies Überleben (PFS) in Monaten für in kurativer Intention (rot) und palliativer (grün) Intention behandelte Patientinnen und Patienten. Quermarkierungen zeigen zensierte Patientinnen und Patienten an.
- 59 Abbildung 9 Kumulatives Gesamtüberleben (OS) in Monaten der in kurativer Intention (rot) und palliativer (grün) Intention behandelten Patientinnen und Patienten in Monaten. Quermarkierungen zeigen zensierte Patientinnen und Patienten an.
- 60 Abbildung 10 Progressionsfreies Überleben der palliativ behandelten Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie (blau) und ohne eine Atezolizumab-Therapie (gelb). Quermarkierungen zeigen zensierte Patientinnen und Patienten an.
- 61 Abbildung 11 Gesamtüberleben der in palliativer Intention behandelten Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie (blau) und ohne eine Atezolizumab-Therapie (gelb)
- 62 Abbildung 12 Progressions-freies Überleben der Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie mit einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung (orange) und ohne konsolidierende thorakale Bestrahlung (violett)
- 63 Abbildung 13 zeigt das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten mit einer Atezolizumab-Therapie mit einer simultanen konsolidierenden thorakalen Strahlentherapie (orange) und ohne eine simultane konsolidierende thorakale Strahlentherapie (violett).

9.3 Tabellenverzeichnis

Seite

- 13 Tabelle 1 gibt die pharmakologischen Eigenschaften einiger in der Thoraxonkologie zugelassener Immuncheckpoint-Inhibitoren an.

Seite		
21	Tabelle 2	Zusammenfassung der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen durch eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung
38	Tabelle 3	zeigt beispielhaft die Berechnungsgrundlage für die Odds-Ratio der erfassten Toxizitäten.
39-40	Tabelle 4	zeigt die Basischarakteristiken der Patientenkohorte
41	Tabelle 5	zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Bestrahlung (Patientinnen und Patienten mit kranieller und thorakaler Bestrahlung wurden für beide Therapiemodalitäten berücksichtigt)
43	Tabelle 6	gibt die Toxizitäten der thorakalen Strahlentherapie während der Atezolizumab-Therapie in Grad nach CTCAE an; a = (1=Radiotherapie in kurativer Therapieintention; 2=konsolidierende Radiotherapie), b= (1=Carboplatin und Etoposid; 2=Cisplatin und Etoposid)
44	Tabelle 7	gibt die Toxizitäten der thorakalen Bestrahlung ohne begleitende Atezolizumab-Therapie in Grad nach CTCAE an; a (1=Radiotherapie in kurativer Therapieintention; 2=konsolidierende Strahlentherapie); b (1=Carboplatin und Etoposid, 2=Cisplatin und Etoposid)
46	Tabelle 8	stellt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aufgetretenen Nebenwirkungen, sowie deren Schweregrad nach CTC während einer thorakalen Bestrahlung mit und ohne simultane Atezolizumab-Therapie zusammen
48	Tabelle 9	gibt die Toxizitäten der kraniellen Bestrahlung in Grad nach CTC während der Atezolizumab-Therapie an.
49	Tabelle 10	gibt die Toxizitäten der kraniellen Bestrahlung in Grad nach CTC ohne Atezolizumab-Therapie an.
50	Tabelle 11	gibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen Nebenwirkungen während der kraniellen Strahlentherapie mit und ohne simultane Atezolizumab-Therapie aufgetreten sind, sowie deren Schweregrad nach CTCAE an.

Seite		
56	Tabelle 12	gibt die Anzahl und prozentualen Raten an Remissionen nach RECIST 1.1 an sowie den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen keine radiologische Verlaufsuntersuchung (Kein Verlauf) vorlag.
57	Tabelle 13	gibt die mittlere sowie die minimale und maximale Remission für die jeweilige Patientengruppe 1 bis 4 sowie für die Gesamtkohorte an.
64	Tabelle 14	Medianes PFS der in palliativer Intention im Rahmen der Erstlinientherapie bestrahlten Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von den Bestrahlungsmodalitäten.
65	Tabelle 15	Medianes OS der in palliativer Intention im Rahmen der Erstlinientherapie bestrahlten Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von den Bestrahlungsmodalitäten.

10 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich PD Dr. Daniel C. Christoph danken. Danken für die Gelegenheit, dieses Projekt zu bearbeiten und das Vertrauen, das in mich gesetzt wurde; danken für die Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit und auch für die strukturierte Ausbildung.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Michael Stahl für die Möglichkeit und die Unterstützung, diese Dissertation berufsbegleitend und während der Facharztweiterbildung zu erarbeiten.

Ebenso möchte ich mich bei PD Dr. Florian Grabellus für die Überlassung der mikroskopischen Bilder und die unkomplizierte Zusammenarbeit bedanken.

Auch Roland, Berti und Andreas dürfen hier nicht unerwähnt bleiben, die mich immer unterstützt haben, wenn mein Computer nicht so wollte, wie ich.

Meinen Freunden und meiner Familie möchte ich für ihre Geduld, die immerwährende Unterstützung und das anhaltende Vertrauen danken.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mich immer unterstützt, an meine Träume geglaubt und mir die Möglichkeit gegeben haben, diesen Weg einzuschlagen und erfolgreich zu gehen.

11 LEBENS LAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.