

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücker M.Sc.

**Einfluss der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio auf das Überleben
und das radiologische Ansprechen bei nichtkleinzelligem Lungen-
karzinoms unter Immunchemotherapie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von:

Benoit Krämer-Relius

geb. am: 21.01.1982 in Kassel

Tag der Promotion: 1.12.2025

Dekan: Univ.-Prof..Dr. med. dent. Mathias Hannig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcus Katoh
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Hecht

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Zusammenfassung	5
1.1 Deutsche Zusammenfassung	5
1.2 Summary	7
1.3 Abkürzungsverzeichnis	9
2 Einleitung	11
2.1 Epidemiologie des Lungenkarzinoms	11
2.2 Ätiologie und Ursachen	12
2.3 Klinische Aspekte	12
2.3.1 Histologie nach WHO	12
2.3.2 Immunhistochemie und Molekularpathologie	12
2.3.3 Staging	13
2.3.4 Bildgebende Diagnostik	15
2.4 Stadiengerechte Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms	17
2.4.1 Stadium IA-IIB	17
2.4.2 Stadium IIIA/B	17
2.4.3 Stadium IIIC	17
2.4.4 Stadium IVA/B	17
2.5 Prognostische Einflussfaktoren	19
2.5.1 Patientenfaktoren	19
2.5.2 ECOG	19
2.5.3 Körpergewicht	20
2.5.4 Rauchverhalten	20
2.5.5 NL-Ratio	20
2.5.6 Laborparameter	21
2.5.7 Serum Tumormarker	21
2.5.8 immunhistochemische Marker	22

2.5.9	Molekularpathologie	24
3	Fragestellung der vorliegenden Studie	25
4	Material und Methode.....	26
4.1	Datenquellen	26
4.2	Patientenkollektiv	26
4.3	Erhobene Parameter	26
4.3.1	patientenspezifische Parameter	26
4.3.2	tumorspezifische Parameter.....	27
4.3.3	Radiologisches Ansprechen	27
1.1.1	TNM und UICC-Stadienverteilung	27
4.3.4	Laborparameter.....	27
4.3.5	Überlebensdaten.....	27
4.4	Datenerfassung und Auswertung	28
5	Ergebnisse	29
5.1	Patientenspezifische Parameter	29
5.1.1	Verteilung Geschlechter	29
5.1.2	ECOG	29
5.1.3	Alter bei Therapiestart.....	30
5.1.4	Radioonkologische Therapie	30
5.1.5	Applizierte Immunchemotherapiezyklen	31
5.2	Tumorspezifische Parameter.....	31
5.2.1	Immunhistochemie und KRAS-Status	31
5.2.2	Verteilung der Metastasierung.....	32
5.3	Radiologisches Ansprechen	33
5.4	TNM und UICC-Stadienverteilung	34
5.5	Laborparameter/Differentialblutbild.....	34
5.5.1	Differentialblutbild und Serumparameter	34
5.5.2	NLR und Δ NLR.....	35
5.6	Überlebenszeiten	36

5.6.1	Gesamtüberleben.....	36
5.6.2	Progressivfreies Überleben	37
5.6.3	OS und PFS nach 12 Monaten.....	37
5.7	ROC-Analysen für optimale Cut-off-Werte.....	38
5.7.1	NLR prätherapeutisch cutoff.....	38
5.7.2	Δ NLR cutoff.....	40
5.8	Einfluss der NL-Ratio auf das Gesamtüberleben.....	42
5.8.1	NLR prätherapeutisch	42
5.8.2	Δ NLR	43
1.1.1	NLRlow und Δ NLR	44
1.1.1	NLRHigh und Δ NLR	45
5.9	Einfluss der NL-Ratio auf das progressivfreie Überleben	46
5.9.1	NLR.....	46
5.9.2	Δ NL-Ratio.....	47
5.9.3	NLRlow und Δ NLR	49
5.9.4	NLRHigh und Δ NLR	50
6	Diskussion.....	52
6.1	Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung.....	52
6.2	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur.....	53
6.3	Schlussfolgerungen / Konklusionen.....	56
7	Literaturverzeichnis	57
8	Danksagung	67
9	Lebenslauf	70
10	Anhang	68
10.1	Abbildungsverzeichnis.....	68
10.2	Tabellenverzeichnis.....	69

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) stellt einen wichtigen prätherapeutischen Surrogatparameter dar für das Ansprechen und Überleben unter Immunmonotherapie oder alleiniger zytostatischer Chemotherapie bei metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom. Es konnte gezeigt werden, dass eine prätherapeutisch erhöhte NLR mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben und progressivfreien Überleben assoziiert ist.

Ziel:

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob eine prognostische Aussagekraft der prätherapeutischen NLR und ihrer Dynamik unter Therapie, der Δ NLR, auch beim metastasierten NSCLC anhand 85 retrospektiv analysierter Fälle im Rahmen einer Immunchemotherapie, bestehend aus einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit dem PD1-Antikörper Pembrolizumab, bezogen auf das mediane Gesamtüberleben (mOS) und mediane progressivfreie Überleben (mPFS) nachgewiesen werden kann.

Methoden:

Retrospektiv untersucht wurden 85 Fälle mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IV von 2018 bis 2020 am HELIOS Klinikum Krefeld, davon 66 nichtplattenepithelial und 19 plattenepithelial differenziert. Die prätherapeutische NLR sowie die Δ NLR wurden erfasst. Mittels ROC-Analyse wurden bezogen auf die Zustandsvariable „Überleben“ im Beobachtungszeitraum ein cutoff-Wert für die NLR von 6 ermittelt, die Einteilung erfolgte in NLRHigh und NLRLow. Für die Δ NLR konnte ein cutoff-Wert von -55% zur Baseline ermittelt werden, die Einteilung erfolgte in Δ NLRHigh ($>55\%$ Abnahme) und Δ NLRLow ($<55\%$ Abnahme). Die Kaplan-Meier-Methode inkl. log Rank Test und cox-Regression wurden das mediane Gesamtüberlebens und das progressivfreie Überleben der einzelnen Gruppen verglichen

Resultate

Im Gesamtkollektiv lag das mOS bzw. das mPFS bei 12,53 (95% CI: 5.931-19.121) Monaten und 7,3 (95% CI: 4.437-10.16) Monaten nach Beginn der Immunchemotherapie. Die Gesamtansprechrate (ORR) radiologisch lag bei 57,9%. In der Gruppe mit einer NLRHigh konnte ein kürzeres mOS und mPFS im Vergleich zur einer NLRLow nachgewiesen werden (mOS: 30,70 vs. 6,2 8Monate p=0,001; mPFS:9,8 vs. 5,59 Monate p=0,009). In der Gruppe

Δ NLRHigh zeigte sich im Vergleich zu NLRlow ein reduziertes mOS und mPFS (mOS: 8,58 vs. NE Monate p<0,001; mPFS: 6,21 vs. 12,63 p=0,023). Die Kombination NLR-low+ Δ NLRHigh wies ebenfalls ein kürzeres mOS und mPFS auf im Vergleich zu NLR-low+ Δ NLRlow (mOS: 8,58 vs. NE Monate p<0,001, mPFS: 7,23 vs. 14,86 Monate p=0,57).

Schlussfolgerung:

Eine prätherapeutisch erhöhte NLR >6 führt zu einem signifikant kürzeren medianen Gesamt- und progressivfreien Überleben und kann als prognostischer Marker aus Routinediagnostik dienen um Patient*innen mit potentiell schlechterem Outcome unter Immunchemotherapie bei NSCLC zu identifizieren.

1.2 Summary

Background:

The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is an important pretherapeutic surrogate parameter for response and survival in patients receiving immunotherapy or platinum based chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. It could be shown that a pretherapeutically increased NLR is associated with a significantly shorter overall survival and progression-free survival.

Objective:

The aim of this work was to examine if the pretherapeutic NLR and its dynamics during therapy, the Δ NLR, may have a prognostic significance in metastatic NSCLC using 85 retrospectively analyzed cases in the context of immunochemotherapy, consisting of platinum-based chemotherapy and the PD1 antibody pembrolizumab can be demonstrated in relation to survival.

Methods:

85 cases with stage IV non-small cell lung cancer were retrospectively examined from 2018 to 2020 at the HELIOS Klinikum Krefeld, of which 66 were non-squamous and 19 were squamous. The pretherapeutic NLR and the Δ NLR were recorded. Using ROC analysis, a cutoff value for the NLR of 6 was determined based on the status variable "survival" in the observation period; the classification was made into NLRHigh and NLRLow. A cutoff value of -55% compared to the baseline could be determined for the Δ NLR, which was divided into Δ NLRHigh (>55% decrease) and Δ NLRLow (<55% decrease). The Kaplan-Meier method including the log rank test and Cox regression was used to compare the median overall survival (mOS) and median progression-free survival mPFS) in the individual groups

Results:

In the overall collective, the mOS and mPFS were 12.53 (95% CI: 5,931-19,121) months and 7.3 (95% CI: 4,437-10,16) months respectively after the start of immunochemotherapy. The overall radiological response rate (ORR) was 57.9%. In the group with NLRHigh, a shorter mOS and mPFS could be demonstrated compared to NLRLow (mOS: 30.70 vs. 6.2 8 months p=0.001; mPFS: 9.8 vs. 5.59 months p=0.009) .The Δ NLRHigh group showed a shorter mOS

and mPFS compared to NLRlow (mOS: 8.58 vs. NE months p<0.001; mPFS: 6.21 vs. 12.63 p=0.023). The combination NLR-low+ Δ NLRHigh also had a shorter mOS and mPFS compared to NLR-low+ Δ NLRlow (mOS: 8.58 vs. NE months p<0.001, mPFS: 7.23 vs. 14.86 months p= 0.57).

Conclusion:

A pretherapeutically increased NLR above 6 leads to a significantly shorter median overall and progressive free survival and may serve as a prognostic marker from routine diagnostics to identify patients with potentially worse outcomes receiving immunochemotherapy for metastatic NSCLC.

1.3 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom Kinase
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CR	Complete response
CRP	C-reaktives Protein
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer Tomographie
ctDNA	Circulating tumor DNA
CYFRA-21-1	Cytokeratinfragment 19
DCR	Disease control rate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
Hb	Hämoglobin
IC-Score	Immuncell-Score
KEAP1	Kelch-like ECH-associated Protein 1
KRAS	Kirsten-rat-Sarcoma
LDH	Laktadehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
NLR	Neutrophil-to-Lymphocyte-Ratio
NSCLC	nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, non small cell lungcancer
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NTRK	Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival, Gesamtüberleben
PD	Progressive disease
PDL-1	Programmed cell death Ligand-1
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computer Toomographie
PFS	Progressive free survival, progressivfreies Überleben
PR	Partial response
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROC	Receiver operating curve

ROS-1	ROS Proto-Oncogene 1
SCLC	Small cell lungcancer, kleinzelliges Lungenkarzinom
SD	Stable disease
STK11	Serin/Threonin-Kinase 11
TC-Score	Tumorcell-Score
TP53	Tumor protein P53
TPS	Tumorproportionscore
TTF-1	Thyroid transcription Faktor
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation

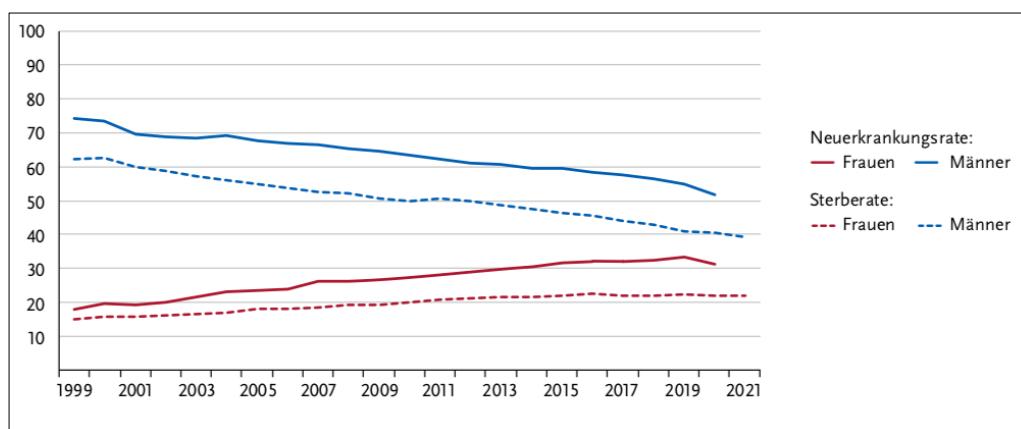
2 Einleitung

2.1 Epidemiologie des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom stellt nach wie vor eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland dar. 2020 war das Lungenkarzinom mit 13 % bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen mit 9,8 % die dritthäufigste Krebsneuerkrankung [49]. Im Vergleich zu 2019 konnte sowohl bei Männern als auch erstmals bei Frauen ein leichter Rückgang der Neuerkrankungen festgestellt werden, bei weitgehend konstanter, bei den Männern sogar weiterhin rückläufiger Sterberate.

So erkrankten 2019 244.005 Frauen an Lungenkrebs, im Jahre 2020 waren es 231.400. Männer erkrankten 2019 279.700-mal an Lungenkrebs, 2020 waren dies 261.800. Im Durchschnitt lag das Alter bei Diagnosestellung bei Frauen bei 69 Jahren und bei Männern bei 70 Jahren und blieb 2020 im Vergleich zum Vorjahr stabil (siehe Abbildung 1) [49].

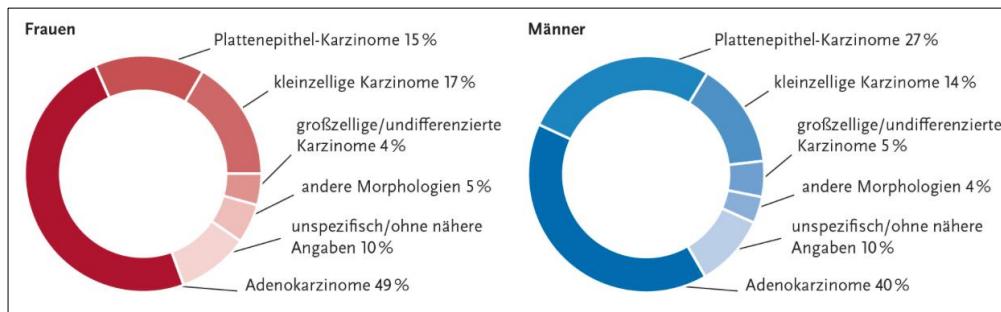
Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberate Lungenkarzinom Deutschland



Bei Männern lag das Lungenkarzinom in Deutschland mit 22,2 % an erster Stelle bezüglich der Krebssterbefälle für das Jahr 2020, bei Frauen ist der Anteil an Krebssterbefällen durch das Lungenkarzinom an Platz 2 mit 16,3 %.

Speziell das nicht kleinzellige Lungenkarzinom macht sowohl bei Männern als auch bei Frauen ca. 65 % aller Neuerkrankungen aus, die übrigen Fälle sind neuroendokrine Karzinome oder andere Histologien [46]. Ca. die Hälfte aller Neuerkrankungen bei Lungenkarzinomen werden im Stadium IV diagnostiziert (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Verteilung histologischer Subtypen Lungenkarzinom



2.2 Ätiologie und Ursachen

Der inhalative Tabakkonsum stellt den wichtigsten Risikofaktor bei der Neuerkrankung von Lungenkrebs dar [58]. Bei Männern sind bis zu 91 % aller Todesfälle durch Lungenkrebs auf den inhalative Tabakkonsum zurückzuführen, bei Frauen ca. 65 % [40]. Passivrauchen stellt ebenfalls einen relevanten Risikofaktor zur Entstehung von Lungenkrebs dar [54]. Zusätzliche oder andere Risikofaktoren sind berufliche Schadstoffstoffexposition gegenüber kanzerogenen Noxen wie beispielsweise Dieselabgase, Asbest oder polyzyklische Kohlenwasserstoffe. Ionisierende Strahlung auch durch Exposition beispielsweise gegenüber dem natürlich vorkommenden Radon, stellen einen weiteren Risikofaktor dar [36].

2.3 Klinische Aspekte

2.3.1 Histologie nach WHO

Die histologische Einteilung der Lungenkarzinome erfolgt nach der geltenden WHO-Klassifikation [64]. Hier werden primär epitheliale von neuroendokrinen Tumoren unterschieden. Zum klassischen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom gehören in erster Linie die Adenokarzinome welche weiter subtypisiert werden können. Das Plattenepithelkarzinom sowie das großzellige Karzinom und deren Mischvarianten wie adenosquamöse Karzinome aber auch sarkomatoide Karzinome werden unterschieden. Zu den neuroendokrinen Karzinomen zählt das kleinzellige neuroendokrine Karzinom sowie das großzellige neuroendokrine Karzinom.

2.3.2 Immunhistochemie und Molekularpathologie

Die histologische Liniendifferenzierung erfolgt neben der histomorphologischen Begutachtung mittels Immunhistochemie. Das Adenokarzinom zeigt in der Mehrzahl der Fälle eine positive Expression von TTF1. In 15 % der Fälle kann TTF1 negativ ausfallen. Das Plattenepithelkarzinom ist durch eine Expression von P 40 bei TTF1 Negativität charakterisiert [71].

Neben der Liniendifferenzierung werden immunhistochemisch therapeutisch relevante Zielstrukturen getestet.

Die Überexpression von PDL 1 an den Tumorzellen aber auch die Expression von PDL 1 an Tumor infiltrierenden Immunzellen in Bezug auf die gesamte Tumorfläche stellen einen wichtigen Prädiktor dar in Hinblick auf eine Checkpoint Inhibitor Therapie [33]. Hierzu werden entsprechende Scores herangezogen welche mittlerweile harmonisiert sind [52]. Zusätzlich kann eine Immunhistochemie auf ALK, ROS -1, NTRK, und BRAF erfolgen. Auffällige Expressionsmuster werden mit molekulargenetischen, meist PCR- und FISH-basierten Bestätigungsstest evaluiert [22].

Zusätzlich werden breite molekularpathologische parallel Sequenzierungen angewendet um Bekannte wie unbekannte onkogene Treibermutationen nachweisen zu können, die wiederum therapeutische Konsequenzen ziehen lassen, wie z.B. EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen.

Grundsätzlich wird bei allen fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen eine vollständige molekularpathologische Analyse empfohlen [53].

2.3.3 Staging

Das klinische Staging von Lungenkarzinomen erfolgt anhand der geltenden TNM-Klassifikation nach Auflage 8 (2017) [18]. Hierbei wird die primäre Tumorausbreitung durch das T-Stadium definiert, das N-Stadium klassifiziert die lokoregionale Lymphknoten-Ausbreitung. Das M-Stadium bildet den Metastasierungsstatus ab.

Tabelle 1: TNM-Einteilung nach UICC Auflage 8 2017 [17], modifiziert nach Onkopedia

T-Stadium	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
T1a	Durchmesser < oder = 1cm
T1b	Durchmesser > 1 oder < oder = 2 cm
T1c	Durchmesser > 2 oder < oder = 3 cm
T2	Durchmesser > 3 aber < oder = 5 cm oder <ul style="list-style-type: none">• Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina oder• Infiltration der viszeralen Pleura oder

Einleitung

	<ul style="list-style-type: none"> • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	Durchmesser 3-4 cm
T2b	Durchmesser 4- 5 cm
T3	größter Durchmesser 5- 7 cm oder <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard oder • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	Durchmesser > 7cm oder <ul style="list-style-type: none"> • Direkte Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina oder • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N-Stadium	
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M-Stadium	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder Pleura mit knotigem Befall oder maligner Pleuraerguss und / oder maligner Perikarderguss
M1b	isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Klinische Stadien

Die klinische Stadieneinteilung erfolgt von I-IV, diese korreliert mit dem klinischen 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I liegt dieses bei 68-92 %, im Stadium II bei 53-60 %, im Stadium III bei 13-36 % und im Stadium IV bei ca. 10 % [18].

Tabelle 2: klinische Stadieneinteilung nach UICC/AJCC Auflage 8 2017 [17], modifiziert nach Onkopedia

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	T in situ	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0

IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

2.3.4 Bildgebende Diagnostik

Die häufigste primäre Diagnostik erfolgte über die Thoraxübersichtsaufnahme aufgrund von relevanten Beschwerden. Suspekte Lungenrundherde können aber als Zufallsbefund miterfasst werden. Symptomatische Lungenkarzinome können in bis zu 80 % der Fälle detektiert werden [6].

Wichtigstes bildgebendes Verfahren im Rahmen des klinischen Stagings stellt die kontrastmittelgestützte Computertomografie dar. Hier ist neben der Planung invasiver diagnostischer Verfahren die anatomische Zuordnung möglich, wobei die sichere Beurteilbarkeit einer technischen Operabilität oder einer Lymphknotenmetastasierung Unsicherheiten birgt [66].

Die Evaluation bezüglich zerebraler Metastasen erfolgt mittels MRT des Schädelns, in begründeten Einzelfällen steht auch die kontrastmittelgestützte Computertomografie zur Verfügung, Speziell bei neurologisch asymptomatischen Patient*innen ist die MRT der CT bezogen auf die Detektion von Hirnmetastasen überlegen [34].

Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik erfolgt in kurativen Stadien ein PET/CT. Im Vergleich zum konventionellen CT-Staging konnte in bis zu 62 % der Fälle eine Änderung in der TNM Klassifikation anhand von PET CT erreicht werden [67]. Speziell für die Diagnostik von Knochen- oder Lebermetastasen besteht eine hohe Sensitivität und Spezifität [7]

Die Auswertung radiologischer Befunde erfolgt, insbesondere in klinischen Studien, basierend auf der RECIST 1.1 [11]. Hier wird der Verlauf anhand des Längs- und Kurzachsen-durchmessers von sog. Targetläsionen graduiert. Eine complete response (CR) ist definiert als vollständiger Rückgang aller messbaren Targetläsionen. Eine partial response erfordert einen Rückgang der Summe aller gemessenen Targetläsionen um mehr als 30%. Eine progressive disease (PD) wird als Zunahme der Summe aller Läsionen im Vergleich zum Größennadir um mehr als 20% angenommen. Eine stable disease das Fehlen der Kriterien für CR/PR und PD.

2.4 Stadiengerechte Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

2.4.1 **Stadium IA-IIB**

Die Therapie des NSCLC im Stadium IA-IIB gilt primär als kurativ. Bei technischer und funktioneller Operabilität ist die Therapie der Wahl die primäre Operation. Bei Tumoren mit einer Größe >40mm und/oder Lymphknotenmetastasen im Sinne eines Stadiums pN1 entsprechend einem Stadium IIA oder IIB ist zusätzliche eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Zusätzlich wird eine anschließende konsolidierende Therapie je nach PDL1-Status für 12 Monate empfohlen [12,42,53].

Bei technischer oder funktioneller Inoperabilität ist im Stadium I bis IIA eine stereotaktische Strahlentherapie eine effektive Therapiealternative zur Resektion [21,53].

2.4.2 **Stadium IIIA/B**

Im Stadium IIIA und IIIB besteht weiterhin ein kurativer Therapieanspruch. Hier sind die Therapiealgorithmen komplex und reichen von primärer Operation mit adjuvanter Chemo(Immuno)-Therapie (s.2.4.1.) bis hin zur neoadjuvanten Immunchemotherapie oder alleinigen Radiochemotherapie mit Immunerhaltungstherapie [50,53,60].

2.4.3 **Stadium IIIC**

Das Stadium IIIC gilt als funktionell und prognostisch inoperabel und wird primär mittels Radiochemotherapie behandelt, abhängig vom PDL1-Expressionsgrad wird diese um eine Immuntherapie mit dem PDL1-Antikörper Durvalumab ergänzt [60]. Unter palliativen Gesichtspunkten kann bei PDL1-Status >50% (TPS) auch eine Monoimmuntherapie mit Cemiplimab erfolgen [56]. Bei Nachweis einer behandelbaren Treibermutation für EGFR oder bei dokumentierter ALK-Fusion besteht zudem die Möglichkeit der zielgerichteten Therapie [39,46]

2.4.4 **Stadium IVA/B**

Die palliative Erstlinientherapie des Stadium IV wird vorrangig biomarkergestützt gewählt. Eine nachgewiesene onkogene Treibermutation soll, wenn möglich zielgerichtet behandelt werden [53].

Abhängig vom PDL1-Expressionsgrad (s. Kap. 2.5.7) am Tumor und/oder Immunzellen und der histologischen Differenzierung ergeben sich verschiedene medikamentöse Therapieoptionen:

Tumorzellen exprimieren PDL1 >50%:

Bei hochexprimierenden Tumoren für PDL1 besteht histologieunabhängig die Möglichkeit der Immunmonotherapie mit PDL1 oder PD1-Inhibitor. Im Vergleich zu einer alleinigen palliativen Chemotherapie konnte für die Monoimmuntherapie mit Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab eine Verbesserung des Overall survival gezeigt [28,47,56].

Tumorzellen exprimieren PDL1 0-50%:

Die Kombinationstherapie eines PD1 oder PDL1-Inhibitors mit einer platinhaltigen Chemotherapie stellt den Standard dar in der palliativen Erstlinientherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms dar und kann unabhängig vom PDL1-Expressionsgrad angewendet werden [53]. Im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie konnte für Kombination aus Immun- und Chemotherapie eine Verbesserung des Overall survival und des progressivfreien Überlebens nachgewiesen werden. Bei nichtplattenepithelialer Histologie wird die platinbasierte Chemotherapie mit Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab kombiniert mit anschließender Immunerhaltungstherapie, die Platindublette erfolgte mit Pemetrexed, Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel ggf. ergänzt um Bevacizumab [15,16,59].

Bei plattenepithelialer Histologie kann die Immunchemotherapie mit taxanbasierter Platin-dublette in Kombination mit Pembrolizumab angewendet werden, auch hier konnte ein Vorteil der Kombination im Vergleich zur alleingien Chemotherapie sowohl für das Overall Survival als auch das progressivfreie Überleben gezeigt werden [45].

Histologieunabhängig steht bei Tumoren mit min. 1 %PDL1-Expression die Kombination von Cemiplimab und platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. Die Chemotherapiekomponente wird hier bei nichtplattenepithelialer Differenzierung mit Pemetrexed und bei plattenepithelialer Differenzierung mit Paclitaxel gewählt [16].

Zusätzlich besteht die Option der Chemotherapie kombiniert mit einer doppelten Immuntherapie bestehend aus einem PD1/PDL1-Inhibitor und einem CTLA4-Antikörper. Daten für die Hinzunahme von Nivolumab und Ipilimumab bzw. Durvalumab und Tremelimumab konnte im Vergleich zur alleinigen platinbasierten Chemotherapie bzw. Immunchemotherapie eine Verbesserung des Overall survival und des PFS gezeigt werden [29,48].

Direkte prospektive Vergleiche zischen der Monoimmuntherapie und der Immunchemotherapie bei hochpositivem PDL1-Expressionsgrad >50% am Tumor liegen nicht vor. Retrospektive Daten konnten für die Immunchemotherapiekombination einen nominellen aber klinisch nicht signifikanten Unterschied des Overall survival für die Kombinatonstherapie zeigen. Für

das progressivfreie Überleben konnte hingegen ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gezeigt werden [1].

2.5 Prognostische Einflussfaktoren

2.5.1 Patientenfaktoren

Das initiale Tumorstadium nach TNM/UICC korreliert mit der 5 Jahresüberlebensrate und ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren. (siehe auch Kap. 2.3.4)

2.5.2 ECOG

Der allgemeine körperliche Zustand wird nach verschiedenen Scores quantifiziert. Der Karnofsky-Index graduiert von 0-100% und wurde ursprünglich nicht nur für onkologische Fragestellungen konzipiert. Heute wird mehrheitlich neben dem Karnofsky-Index der vereinfachte Eastern Cooperative Oncology Group, kurz ECOG, verwendet mit einer Skala von 0-5. Ein ECOG >1 ist mit einem signifikant erhöhten Sterbe- und Progressrisiko sowie einer signifikant verkürzten Überlebenszeit assoziiert [9,55].

Tabelle 3: ECOG/Karnofsky-Index

ECOG	Karnofsky (%)	Beschreibung
0	100	Keine Krankheitszeichen, keine Symptome
	90	Normale Aktivität, geringe Symptome
1	80	Mit Anstrengung normale Aktivität, deutliche Symptome
	70	Selbsversorgung möglich, keine normale Aktivität möglich
2	60	Überwiegend selbstständig, wenig Hilfe erforderlich
	50	Regelmäßige Hilfe und medizinische Betreuung erforderlich
3	40	Schwere Einschränkung, Hilfe dauerhaft erforderlich
	30	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
4	20	Schwerkrank, Intensive medizinische Hilfe erforderlich
	10	Moribund
5	0	Tod

2.5.3 Körpermengen

Körpermengen und Gewichtsverlust können die Prognose unter Chemotherapie und Immuntherapie beeinflussen. So erfuhren Patient*innen mit Gewichtszunahme >5% unter Therapie ein längeres Überleben und signifikant höhere Therapieansprechraten auf [43]. Hingegen wird das Gesamtüberleben durch einen zunehmenden Körpermengenverlust negativ beeinflusst [68].

2.5.4 Rauchverhalten

Als Haustrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen spielt das Rauchverhalten auch eine wichtige prognostische Rolle im Rahmen der Therapie. Im Vergleich zu aktiven Rauchern hatten Patient*innen, die bereits vor Diagnosestellung eines Lungenkarzinoms das Rauchen beendet hatten ein längeres Gesamtüberleben als aktive Raucher, lebten jedoch kürzer als Nieraucher. Dieser Effekt konnte stadienunabhängig nachgewiesen werden [13,73].

2.5.5 NL-Ratio

Das Verhältnis zwischen Neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten, die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) im peripheren Blut stellt einen Surrogatparameter für die systemische Inflammation dar [23].

Durch Bildung von G-CSF sowohl im Tumor als auch im Tumomikromilieu kommt es zu Proliferation von Neutrophilen Granulozyten sowie myeloider Suppressorzellen sog. MDSC. Letztere wirken inhibitorisch auf die Lymphozytenproliferation und T-Lymphozytenaktivität mit folglichem Anstieg der NLR [62].

Im Rahmen von zytostatischer Chemotherapie konnte bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom gezeigt werden, dass eine erhöhte prätherapeutische NLR mit einem schlechteren Gesamtüberleben und progressivfreien Überleben assoziiert ist [10].

Dieser Zusammenhang konnte auch bei alleiniger Immuntherapie mit PD1/PDL1-Checkpointinhibition sowohl beim NSCLC als auch bei anderen Tumorentitäten nachgewiesen werden [35,38,44]. Speziell beim NSCLC unter Immuncheckpointinhibitortherapie konnte in Kombination mit dem PDL1-Status am Tumorgewebe und der Serum-LDH der LIPI-Score als prognostischer Score identifiziert werden. Hier zeigte sich ein signifikant längeres medianes progressivfreies Überleben und eine höhere 2-Jahresüberlebensrate bei niedriger NLR unter 5 und zusätzlich hohem PDL1-Expressionsgrad der Tumorzellen >80% bzw. normwertiger Serum-LDH [3,5,38].

Die optimalen cutoff-Werte für die NLR variieren in der Literatur, wobei sich ein Grenzwert von 2 bis 5 in den meisten Publikationen zum NSCLC wiederfindet [3,26,41]

2.5.6 Laborparameter

Albumin

Albumin kann als prognostischer Marker dienen beim metastasieren nichtkleinzelligen Lungenkarzinom unter systemischer Tumortherapie, niedrige prätherapeutische Serumspiegel sind mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben assoziiert [61].

C-Reaktives Protein

Prätherapeutische Serumspiegel und die Kinetik unter Therapie für C-Reaktives Protein korrelieren mit dem Ansprechen unter Immuncheckpointinhibitortherapie und dem Überleben. Insbesondere ein Abfall des CRP unter Therapie konnten ein besseres Ansprechen und Gesamtüberleben beobachtet werden [31]. Erhöhte prätherapeutische CRP-Spiegel gehen mit schlechterem Therapieansprechen einher [24]. Zusammen mit dem o.g. Albumin findet sich das CRP im sog. Glasgow Prognostic Score wieder, hier zeigt sich eine reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei erhöhtem CRP und gleichzeitig erniedrigtem Albumin [25].

Lactatdehydrogenase

Prätherapeutische erhöhte oder unter Therapie persistierend erhöhte Serum-LDH-Spiegel sind mit schlechterem Gesamtüberleben assoziiert unter Monochemotherapie oder Monoimmuntherapie unabhängig vom radiologischen Ansprechen [63].

Hämoglobin

Normwertige prätherapeutische Hämoglobinwerte gehen mit einer besseren Gesamtprognose im Vergleich zu erniedrigtem Hämoglobin einher [74].

2.5.7 Serum Tumormarker

Die Bestimmung von Serumtumormarkern wie CEA, CYFRA21-1 oder NSE ist bislang nicht empfohlen [53]. Dennoch können prognostische Aussagen getroffen werden.

Beispielsweise war eine prätherapeutische Erhöhung von CYFRA21-1 oder CEA mit einem schlechteren progressivfreien Überleben assoziiert [20]. Ferner korreliert ein Abfall der Tumormarker CEA, CYFRA21-1 und NSE mit dem Progressivfreien Überleben und dem Gesamtüberleben unter Immunchemotherapie [32]. Für NSE konnte gezeigt werden, dass hohe

Serumspiegel bei NSCLC ohne neuroendokrine Differenzierung mit kürzerem Overall survival und PFS einhergehen und schlechterem Therapieansprechen einhergehen [70].

2.5.8 immunhistochemische Marker

TTF-1

Neben der Liniendifferenzierung bei NSCLC stellt die Immunhistochemie ein zentrales Instrument zur Substanzauswahl der systemischen Therapie dar.

Das Adenokarzinom der Lunge exprimiert typischerweise TTF1 und ist für den plattenepithelialen Marker p40 negativ. In bis zu 15% fehlt eine Expression von TTF1 negativ was mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [30]. Zudem deuten retrospektive Daten an, dass eine pemetrexedhaltige Platindublette bei TTF1 negativem Adenokarzinom im Vergleich zu vinorelbin- oder taxanbasierter Platindubletten zu signifikant kürzerem Overall survival und PFS führt. [14].

PDL-1

Die Bestimmung des PDL1-Expressionsgrades an Tumorzellen und an den tumorinfiltrierenden Immunzellen ist essentiell und prognostisch relevant.

Die immunonkologische Therapie basiert auf den sog. Immuncheckpointinhibitoren, welche die Interaktion zwischen Tumorzelle und T-Lymphozyten beeinflussen. Wichtigste therapeutische Angriffspunkte in der Interaktion sind der PD1-Rezeptor des T-Lymphozyten und sein Ligand PDL1 an gesunden Körperzellen und insbesondere an Tumorzellen.

Durch Bindung von Rezeptor und Ligand wird die T-Zellaktivierung gehemmt und die Immuntoleranz von Tumorzellen erhöht. Zudem werden tumorfiltrierende T-Lymphozyten gehemmt. Durch Inhibitorische Antikörper, den sog. Checkpointinhibitoren, welche sowohl als Anti-PD1 als auch als Anti-PDL1-Antikörper verfügbar sind, wird die Bindung PD1/PDL1 aufgehoben und somit eine Immunantwort induziert [27].

Die Graduierung erfolgt für die Tumorzellen anhand des prozentualen Anteils PDL1-positiver Tumorzellen dem sog. Tumorproportion-Score, bezogen auf alle Tumorzellen und reicht von 0-100% [52,65]. Zudem werden verschiedene Scores im klinischen Alltag angewendet.

Der Tumorcelscore, kurz TC-Score, teilt die PDL1-Expression an Tumorzellen in 4 Kategorien ein [65] .

Tabelle 4: TC-Score für PDL1

TC Score	%PDL1 positive Tumorzellen
TC 0	<1%
TC 1	1-5%
TC 2	5-50%
TC 3	>50%

Zusätzlich existiert der sog. „Cologne-Score“ mit 6 Kategorien [52]:

Tabelle 5: Cologne-Score für PDL1

TPS/Cologne Score	%PDL1 positive Tumorzellen
TPS 0	<1%
TPS 1	1-5%
TPS 2	5-10%
TPS 3	10-25%
TPS 4	25-50%
TPS 5	>50%

Neben den Tumorzellen werden mit dem Immunocellscore, kurz IC-Score, die tumorinfiltrierenden PDL1-positiven Immunzellen gemessen und prozentual mit der mikroskopischen Tumeroberfläche in Relation gesetzt [65]. Daraus ergeben sich 4 Kategorien:

Tabelle 6: IC-Score für PDL1

IC Score	%PDL1 positive infiltrierende Immunzellen bezogen auf Tumorfläche
IC 0	<1%
IC 1	1-5%
IC 2	5-10%
IC 3	>10%

Sowohl unter Immunchemotherapie als auch im Rahmen einer Immunmonotherapie konnte in Subgruppenanalysen ein deutlicher Überlebensvorteil in der Gruppe der Patient*innen gezeigt werden mit PDL1-Tumorexpression >50%. Aber auch in PDL1-negativen Subgruppen konnte sowohl für die Immunmonotherapie als auch die Immunchemotherapie ein Vorteil gegenüber Chemotherapie allein nachgewiesen werden [15,28,45,47,59].

2.5.9 Molekularpathologie

Durch die breite molekularpathologische Analyse werden immer mehr prognoserelevante Mutationen im Tumorgewebe nachweisbar. Einige dieser genetischen Alterationen sind bereits zielgerichtet therapeutisch adressierbar, zusätzlich konnten spezifische Mutationen oder Kombinationen aus Mutationen identifiziert werden, die prognostische Aussagekraft liefern auch in Hinblick auf ein Therapieversagen.

STK11 ist eine Serin-Threoninkinase und reguliert den Zellmetabolismus, Mutationen finden sich beim NSCLC in 5-30%. Bei metastasiertem NSCLC konnte bei Nachweis einer STK11-Mutation mit und ohne zusätzlicher KRAS-Mutation ein kürzeres Gesamtüberleben nachgewiesen werden im Vergleich zum STK11-Wildtyp [57].

KEAP1-Mutationen finden sich in ca. 17% aller NSCLC im Stadium III-IV und führen zu einem signifikant kürzeren Overall survival im Vergleich zu KEAP1-Wildtyp, jedoch nur wenn keine TP53-Mutation vorlag [51].

TP53 ist ein wichtiges Tumorsuppressor-Gen und ist in bis zu 60% der NSCLC mutiert [19]. Als Ko-Mutation in Verbindung mit anderen Mutationen wie STK11 und KEAP1 aber auch KRAS besteht ein potentiell positiver Einfluss auf das Overall survival unter Immuntherapie im Vergleich zum TP53-Wildtyp [2].

3 Fragestellung der vorliegenden Studie

Einfach zugängliche Serumparameter zur Abschätzung der Prognose sind seit Langem ein wichtiger Bestandteil onkologischer Systemtherapien. Im Zeitalter immunonkologischer Mono- oder Kombinationstherapien rücken insbesondere Surrogatparameter für Inflammation in den Vordergrund. Die prognostische Aussagekraft peripherer Immunzellen im Blut, speziell aber die der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, wurde bereits entitätenübergreifend im Rahmen von zytostatischen Chemotherapien oder Immunmonotherapien mit PD1/PDL1-Antikörpern untersucht. Da die Immunmonotherapie nur für einen Teil der Patienten als Erstlinientherapie zur Verfügung steht, wird in vielen Fällen auf die Kombination aus Immuntherapie und platinbasierter Chemotherapie zurückgegriffen.

In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, inwieweit die Höhe der prätherapeutischen NL-Ratio aber auch der Abfall bzw. die Zunahme unter Therapie, die Δ NL-Ratio, eine prognostische Aussagekraft haben in Bezug auf das Gesamtüberleben aber auch das progressiv-freie Überleben bei metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom unter Erstlinientherapie bestehend aus einer platinbasierten Chemotherapiedublette und dem PD1-Antikörper Pembrolizumab.

4 Material und Methode

4.1 Datenquellen

Am HELIOS Klinikum Krefeld besteht eine vollständig digitalisierte Patientenakte, sowie eine separate Tumordokumentationssoftware (Celsius 37). Alle erforderlichen Patientendaten und Befunde wurden aus dem KIS Medico (CGM), entnommen. Sterbedaten, die nicht im KIS vorlagen, konnten aus der Tumordokumentation entnommen werden, da hier durch digitale Rückmeldung des Landeskrebsregisters Nordrhein-Westfalen Sterbedaten zur Verfügung gestellt wurden.

Therapiedaten wurden aus dem Zytostatikaeingabemodul Zenzy© Version 2.56 extrahiert.

4.2 Patientenkollektiv

Es wurden alle Patient*innen mit unbehandeltem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IV eingeschlossen aus den Jahren 2018 bis inkl. 2020. Zusätzlich musste eine kombinierte Immunchemotherapie bestehend aus einer Platindublette und einem Immuncheckpointinhibitor gegen PD1/PDL1 verabreicht worden sein. Patient*innen mit plattenepithelialem Lungenkarzinom erhielten eine Immunchemotherapie mit Platin/Paclitaxel und Pembrolizumab, bei nichtplattenepithelialer Differenzierung wurde mit Platin, Pemetrexed und Pembrolizumab behandelt. Es wurden nur Patient*innen eingeschlossen mit vorliegendem prätherapeutischem Differentialblutbild, nicht älter als 10 Tage, sowie vorliegender Kontrolle unter Therapie. Das Differentialblutbild als Verlaufskontrolle musste zu Zyklus 3 der Therapie oder zum Zeitpunkt der ersten CT-Kontrolle vorliegen. Die erhobenen Laborparameter durften ebenfalls maximal 10 Tage alt sein. Eingeschlossen in die Auswertung wurden 85 Datensätze.

4.3 Erhobene Parameter

4.3.1 patientenspezifische Parameter

Aus der digitalen Patientenakte wurden folgende Parameter extrahiert:

1. Alter bei Therapiebeginn
2. Geschlecht
- 3 ECOG
4. Radiotherapie des Primarius oder einer Metastase
5. Anzahl der gegebenen Therapiezyklen

4.3.2 tumorspezifische Parameter

Folgende tumor- bzw. krankheitsspezifische Parameter wurden bestimmt:

1. Histologie plattenepithelial und vs. nichtplattenepithelial
2. PDL1-Expression mittels Immunhistochemie
3. KRAS-Mutationsstatus Wildtyp und mutiert
4. Verteilung der Metastasierung

4.3.3 Radiologisches Ansprechen

Das radiologische Ansprechen wurde angelehnt an RECIST 1.1 dokumentiert mit den Kategorien CR, PR, SD und PD. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Daten, waren RECIST-Auswertungen nicht an allen vorliegenden CT oder PET-CT-Untersuchungen möglich. Die Einteilung nach CR, PR, SD und PD wurde daher sofern nach RECIST nicht möglich, visuell durchgeführt. Die Dokumentation und Auswertung erfolgte zusätzlich nach ORR (CR+PR) und DCR (CR+PR+SD).

Das Ansprechen sowie ORR und DCR wurden als Früh-Ansprechen ca. 6 Wochen nach Therapiestart an der ersten radiologischen Kontrolle erhoben, das Gesamtansprechen im Sinne der ersten radiologischen Kontrolle nach Abschluss der Immunchemotherapie mit maximal 4 Zyklen.

1.1.1 TNM und UICC-Stadienverteilung

Die Stadieneinteilung wurde den Arztbriefen entnommen und erfolgte ausnahmslos nach TNM und UICC nach Auflage 8.

4.3.4 Laborparameter

Aus dem prätherapeutischen Differentialblutbild und der Verlaufskontrolle wurden alle Zellzahlen mit ihren Absolutwerten dokumentiert: Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Neutrophile, Eosinophile, Lymphozyten, Basophile und Monozyten. Zusätzlich wurde zu den gleichen Zeitpunkten, wenn verfügbar LDH und CRP bestimmt. Abgeleitet aus den genannten Parametern wurden die NLR und ΔNLR berechnet.

4.3.5 Überlebensdaten

Das Gesamtüberleben und das progressivfreie Überleben wurde aus den im Krankenhausinformationssystem oder der Tumordokumentationssoftware anhand des dokumentierten Sterbedatums bzw. Befunddokumentation bestimmt.

Das OS wurde definiert als der Zeitraum von Therapiestart bis Versterben, unabhängig von der Sterbeursache.

Das progressivfreie Überleben wurde definiert als der Zeitraum von Therapiestart bis zum 1. dokumentierten Progress oder Versterben, je nachdem was früher eintrat. Das Datum des Progresses entsprach dem Befunddatum der nachweisenden Bildgebung oder klinischen Feststellung.

Datenschnitt war der 31.03.2023.

4.4 Datenerfassung und Auswertung

Die extrahierten Daten wurden anonymisiert in ein Excel-Worksheet (Microsoft Office 2016) übertragen. Anschließend erfolgte der Import nach IBM © SPSS© (Version 25) zur weiteren statistischen Auswertung.

In der deskriptiven Statistik erfolgte die Darstellung der Verteilung, Mittelwerte und Mediane ordinalskalierter kontinuierlicher Variablen sowie die prozentuale Häufigkeit kategorialer Variablen.

Um den optimalen cutoff-Wert für die prätherapeutische NL-Ratio und die Δ NL-Ratio zu ermitteln, erfolgte eine ROC-Analyse mit der Zustandsvariable „Überleben“ bezogen auf den Beobachtungszeitraum. Identisch wurde mit dem Verlauf der NL-Ratio (Δ NLR) verfahren, hier in prozentualer Angabe. Mittels Youden's J wurden anschließend der optimale Cutoff-Wert ermittelt und je 2 Gruppen (NLRLow/NLRHigh bzw. Δ NLRLow/ Δ NLRHigh) definiert.

Mittelwertvergleiche zwischen den so definierten Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test für nichtnormalverteilte Variablen oder dem T-Test für normalverteilte Variablen durchgeführt. Häufigkeitsvergleiche von kategorialen Variablen erfolgten mittels Chi-Quadrat-test oder dem Fisher Exact-Test.

Der Einfluss kategorialer Variablen auf das Gesamtüberleben oder progressivfreie Überleben, sowie die Ermittlung des medianen und durchschnittlichen Gesamt- und progressivfreien Überlebens erfolgten nach der Kaplan-Meier-Methode und dem log-rank Test.

Mittels Cox-Regression wurde der Einfluss der NLR und Δ NLR als Hazardratio (CI 95%) ermittelt für das Gesamtüberleben und das progressivfreie Überleben. Ergebnisse mit einem p-Wert unter 0.05 wurden als statistisch signifikant eingestuft.

5 Ergebnisse

Ausgewertet wurden n=85 Datensätze für die prätherapeutische Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio. Für das frühe radiologische Ansprechen lagen 61 auswertbare Datensätze vor. Das abschließende radiologische Ansprechen und das Δ NLR konnte an 57 bzw. 59 Datensätzen ausgewertet werden.

5.1 Patientenspezifische Parameter

5.1.1 Verteilung Geschlechter

Die Geschlechterverteilung zeigte einen mehrheitlichen Anteil von 61% (n=52) für das männliche und 39% (n=33) für das weibliche Geschlecht.

5.1.2 ECOG

Die Verteilung des prätherapeutischen ECOG zeigte für die Gesamtpopulation n=85 einen Anteil von 37,6% für ECOG 0, 47,2 % ECOG 1 und 21,2 % ECOG 2

In der männlichen Subgruppe konnte in 36,5% ein ECOG 0, in 48,1% ein ECOG 1 und in 15,4 % ein ECOG von 2 dokumentiert werden. Frauen hatten in 39,4 % einen ECOG von 0, in je 30,3% einen ECOG von 1 oder 2. (siehe Tabelle 2)

Tabelle 7: Verteilung ECOG nach Geschlecht

ECOG	Männer (n, %)	Frauen (n, %)	Gesamt (n, %)
0	19 (36,5)	13 (39,4)	32 (37,6)
1	25 (48,1)	10 (30,3)	35 (47,2)
2	8 (15,4)	10 (30,3)	18 (21,2)
Gesamt	52 (100)	33 (100)	85 (100)

5.1.3 Alter bei Therapiestart

Bei Therapiestart lag das durchschnittliche Alter aller Patient*innen bei 65 Jahren. Bei den Männern (n=52) lag das Durchschnittsalter wie bei den Frauen bei Therapiestart bei 65 Jahren (siehe Tabelle 6).

Tabelle 8: Alter bei Therapiestart

	Anzahl (n)	Mittelwert (CI 95%)	Maximum	Minimum
Alter bei Einschuss (Jahre)	85	65 (63-67)	87	37
Alter Frauen (Jahre)	33	65 (62-68)	86	54
Alter Männer (Jahre)	52	65 (62-68)	87	37

5.1.4 Radioonkologische Therapie

Insgesamt ist in 44 Fällen (51,8%) eine Radiotherapie einer Metastase und/oder des Primärtumors erfolgt. Die übrigen 41 Fälle (48,2%) erhielten keine Radiotherapie.

Eine oder mehrere Metastasenregionen wurden in 39 Fällen (45,9%) bestrahlt, der Primärtumor in 15 Fällen (17,6%)

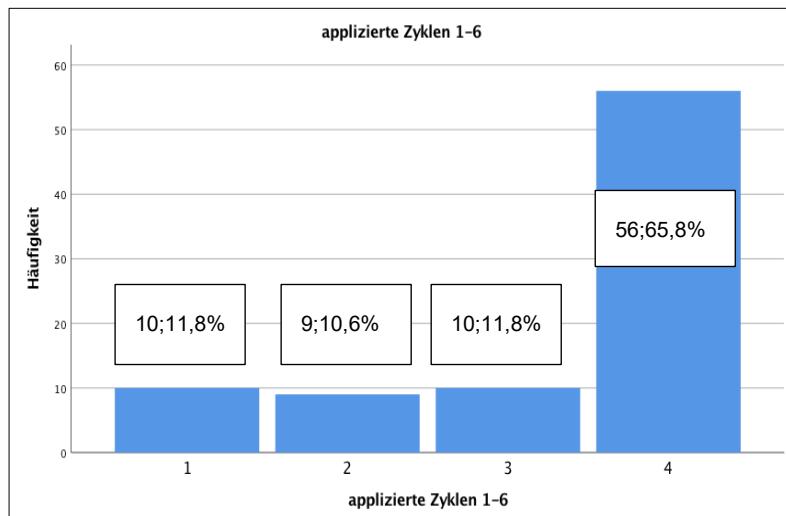
Tabelle 9: : Radioonkologische Therapie Primärtumor und/oder Metastase

Radiotherapie		Anzahl (n=85)
Radiotherapie jede Lokalisation (n,%)	Ja	44 (51,8)
	Nein	41 (48,2)
Radiotherapie min 1 Metastase (n,%)	Ja	39 (45,9)
	Nein	46 (54,1)
Radiotherapie Primarius (n,%)	Ja	15 (17,6)
	Nein	70 (82,4)

5.1.5 Applizierte Immunchemotherapiezyklen

Insgesamt wurden in der Mehrheit von 56 Fällen (66%) 4 Zyklen Immunchemotherapie appliziert, 1 oder 3 Zyklen erhielten 10 Patient*innen, 2 Zyklen wurden in 9 Fällen appliziert. Durchschnittlich erfolgte die Gabe von 3,3 Zyklen Immunchemotherapie.

Abbildung 3: applizierte Zyklen Immunchemotherapie (n;%)



5.2 Tumorspezifische Parameter

5.2.1 Immunhistochemie und KRAS-Status

Relevante Tumorspezifische Parameter anhand der Histologie wurden erhoben.

In 66 Fällen (78%) lag eine nichtplattenepitheliale und in 19 Fällen (22%) eine plattenepitheliale Differenzierung vor.

PDL1 wurde in 36 (42%) Fällen exprimiert, in 49 (58%) Fällen lag keine PDL1-Expression vor.

Immunhistochemisch wurde TTF1 in 43 Fällen (51%) positiv nachgewiesen, 29 Fälle (34%) waren TTF1-negativ. In 13 Fällen (15%) ist keine Testung auf TTF-1 erfolgt, wobei hier in 11 Fällen bereits durch Morphologie und p40-Expression ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen wurde.

KRAS-Mutationen konnten in 18 Fällen (21%) nachgewiesen werden, 31 Fälle (36%) zeigten einen KRAS-Wildtyp, die übrigen 36 Fälle (43%) wurden nicht getestet.

Tabelle 10: Immunhistochemische und molekularpathologische Charakteristika

Marker	Ansprechen	Anzahl (n=85)
PDL1 (n,%)	<1	49 (57,6)
	1-49	17 (20)
	>50	19 (22,4)
Histologie (n,%)	nichtplattenepithelial	66 (77,6)
	plattenepithelial	19 (22,5)
KRAS Mutation (n,%)	Ja	18 (21,2)
	Nein	31 (36,5)
	Nicht getestet	36 (42,3)
TTF1-Expression (n,%)	positiv	43 (50,6)
	negativ	29 (34,1)
	nicht getestet	13 (15,3)

5.2.2 Verteilung der Metastasierung

Am häufigsten zeigten sich bei Therapiestart Knochenmetastasen (47,1%, n=40) gefolgt von Hirnmetastasen (28,2% n=24) und Nebennierenmetastasen (25,9%, n=22).

Tabelle 11: Verteilung Metastasenregionen

Metastasenregion		Anzahl (n=85)
Nebennierenmetastase (n,%)	ja	22 (25,9)
	nein	63 (74,1)
Lymphknotenmetastase (n,%)	ja	12 (14,1)
	nein	73 (85,9)
Pleurametastase (n,%)	ja	22 (25,9)
	nein	63 (74,1)
Lungenmetastase (n,%)	ja	19 (22,54)
	nein	66 (77,6)
Lebermetastase (n,%)	ja	12 (14,1)
	nein	73 (85,9)
Hirnmetastase (n,%)	ja	24 (28,2)
	nein	61 (71,8)
Knochenmetastase (n,%)	ja	40 (47,1)
	nein	45 (52,9)

5.3 Radiologisches Ansprechen

Das frühe Ansprechen konnte in 61 Fällen ausgewertet werden, eine CR zeigte sich in 1 Fall, 17 Fälle zeigte eine PR und 37 Fälle eine SD. In 6 Fällen konnte ein Progress im Sinne einer PD festgestellt werden. Die DCR lag bei 90,1%, die ORR bei 29,5%

Tabelle 12: Radiologisches Ansprechen früh

Frühes Ansprechen		Anzahl (n=61)
Ansprechen früh (n,%)	CR	1 (1.6)
	PR	17 (27.9)
	SD	37 (60.7)
	PD	6 (9.8)
ORR früh (n, %)	CR+PR	18 (29.5)
DCR früh (n, %)	CR+PR+SD	55 (90.1)

Das Gesamtansprechen nach Ende der Immunchemotherapie und vor Beginn der Erhaltungstherapie konnte für 57 Fälle ausgewertet werden, eine CR zeigte sich in 1 Fall, 32 Fälle zeigten eine PR und 19 Fälle eine SD. In 5 Fällen konnte ein Progress im Sinne einer PD festgestellt werden. Die DCR lag somit bei 91,2%, die ORR bei 57,9%

Tabelle 13: Radiologisches Ansprechen gesamt

Gesamtansprechen		Anzahl (n=57)
Ansprechen Gesamt (n,%)	CR	1 (1.8)
	PR	32 (56.1)
	SD	19 (33.3)
	PD	5 (8.8)
ORR Gesamt (n, %)	CR+PR	33 (57.9)
DCR Gesamt (n, %)	CR+PR+SD	52 (91.2)

5.4 TNM und UICC-Stadienverteilung

Die Stadienverteilung zeigte einen Großteil der Tumoren im Lokalstadium T4 (56,5% n=48) und im fortgeschrittenen lymphogen metastasierten Stadium N2+3 (70,6% n=60). Mehr als 2/3 der Fälle wiesen eine ausgeprägte Fernmetastasierung im Stadium M1c auf (64,7%, n=55).

Tabelle 14: Verteilung TNM-Stadien und UICC Auflage 8

TNM		Anzahl (n=85)
T-Stadium (n,%)	T1a-c	6 (7,1)
	T2a-b	11 (12,9)
	T3	20 (24,5)
	T4	48 (56,5)
N-Stadium (n,%)	0	10 (11,8)
	1	15 (17,6)
	2	29 (34,1)
	3	31 (36,5)
M-Stadium (n,%)	0	5 (5,9)
	1a	10 (11,7)
	1b	15 (17,6)
	1c	55 (64,7)
UICC-Stadium (n,%)	III	5 (5,9)
	IVA	26 (30,6)
	IVB	54 (63,5)

5.5 Laborparameter/Differentialblutbild

5.5.1 Differentialblutbild und Serumparameter

Die Auswertung der einzelnen Blutbildparameter zeigte für alle Zellen Medianwerte innerhalb des Referenzbereiches, einzig die basophilen Granulozyten waren im Median mit 0,5/nl abs. außerhalb des Referenzbereiches erhöht.

Das C-reaktive Protein (CRP) betrug im median 26,9mg/l und war somit erhöht, die LDH und das TSH lagen im Referenzbereich.

Tabelle 15: Ergebnisse Blutbild- und Serumparameter

Anzahl (n=85)	Referenz	Median	95% CI Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
Leukozyten (/nl)	4,4-11,0 /nl	10.20	9.7-11.6	11.60	4.00	44.80
Erythrozyten (/pl)	4,1-5,1 /nl	4.22	4.06-4.45	4.25	3.06	5.32
Hämoglobin (g/dl)	12,3-15,3 g/dl	12.30	12.1-12.8	12.36	9.00	16.30
Thrombozyten (/nl)	150-400 /nl	333.00	309-372	351.29	82.00	716.00
Neutrophile (/nl)	1,5-7,7 /nl	7.21	6.76-8.03	8.80	2.11	38.08
Lymphozyten (/nl)	1,1-4,5 /nl	1.51	1.36-1.72	1.65	0.42	4.03
Monozyten (/nl)	0,1-0,9 /nl	0.80	0.75-0.87	0.89	0.00	5.79
Eosinophile (/nl)	0,02-0,5 /nl	0.15	0.14-0.20	0.28	0.00	2.30
Basophile (/nl)	0,00-0,20/ nl	0.50	0.5-0.6	0.07	0.00	0.94
CRP (mg/l)	<5 mg/l	26.90	20.8-39.2	48.42	0.30	347.10
LDH (U/l)	<250 U/l	231.00	225-254	297.41	138.00	1776.00

5.5.2 NLR und Δ NLR

Die NLR konnte an n=85 berechnet werden und lag im Median bei 4,96 (95%CI; 4.41-5.76).

Im Median nahm diese im Sinne der Δ NLR bei n=59 um 45,39% (95%CI; 56.69- 32.17) im Lauf der Therapie im Gesamtkollektiv ab.

Tabelle 16: Ergebnisse NLR und Δ NLR

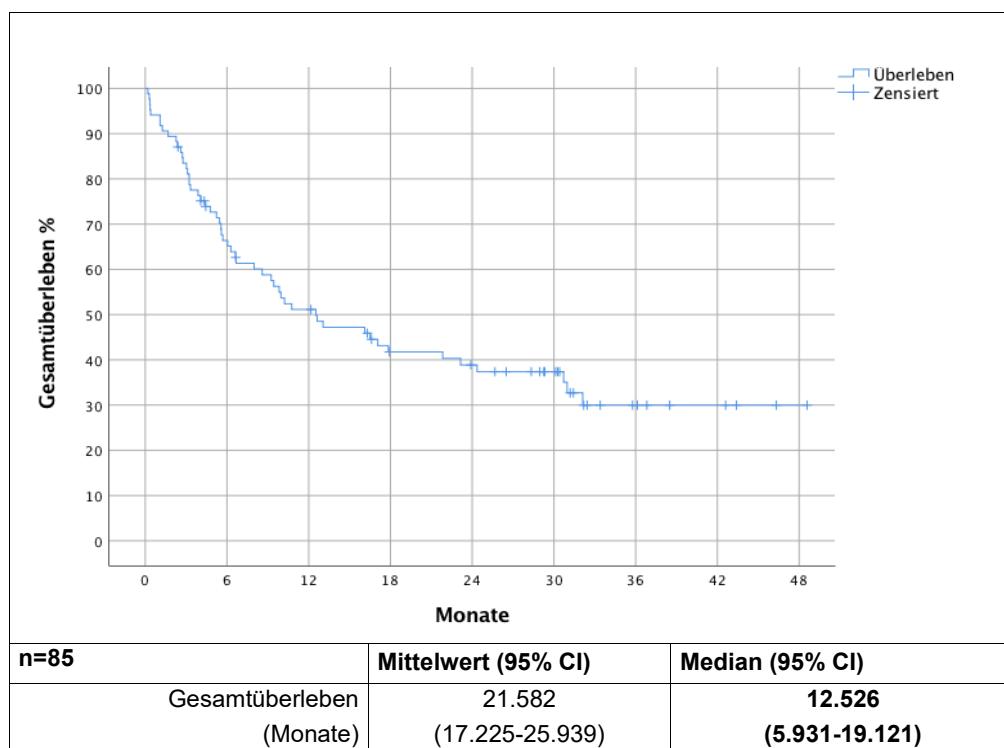
Anzahl (n)	Median	95% CI Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
NLR (85)	4.96	4.41-5.76	6.60	1.07	30.89
Δ NLR abs. (59)	-1.68	-2.54- -1.01	-19,5	-12.99	24.65
Δ NLR Prozent (59)	-45,39	-56.69- 32.17	-19,5	-86.31	314.04

5.6 Überlebenszeiten

5.6.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben der Gesamtpopulation n=85 betrug nach Kaplan-Meier im Median 12,53 Monate und im Durchschnitt 21,5 Monate. Im Beobachtungszeitraum kam es in n=53 Fällen zum Versterben, n=32 Fälle wurden censiert.

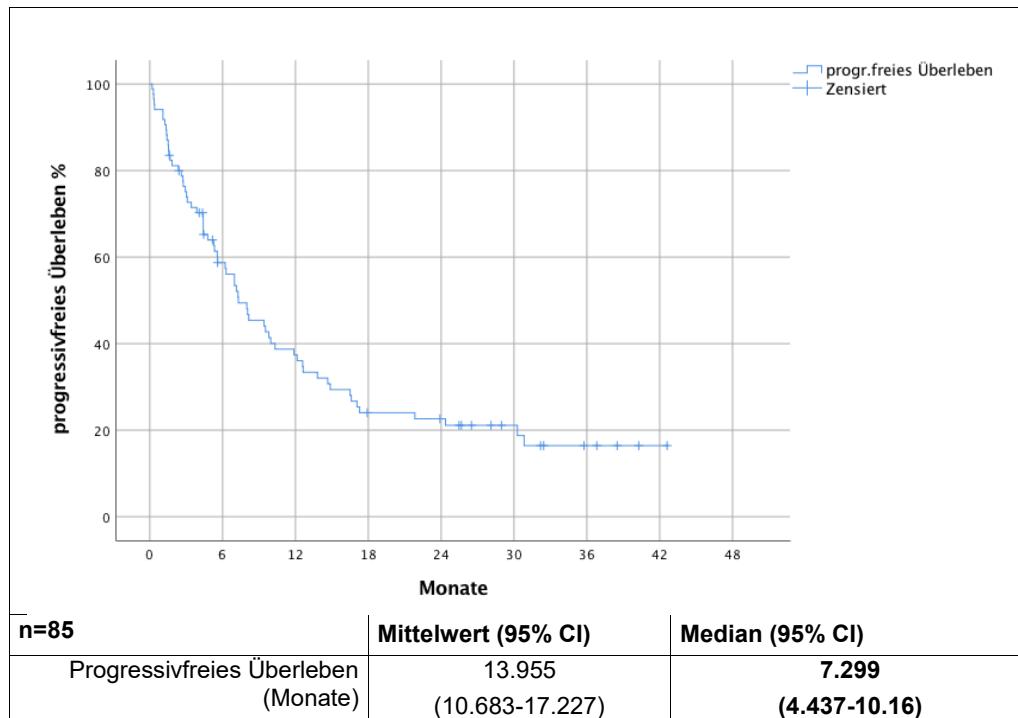
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben Gesamtkollektiv



5.6.2 Progressivfreies Überleben

Das progressivfreie Überleben der Gesamtpopulation n=85 betrug im Median 7,3 Monate, im Durchschnitt 13,96 Monate. Im Beobachtungszeitraum kam es in n=64 Fällen zum Versterben oder Progress, n=21 Fälle wurden censiert.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve progressivfreies Überleben Gesamtkollektiv



5.6.3 OS und PFS nach 12 Monaten

Nach 12 Monaten lebten noch 46 Patient*innen, 39 waren verstorben. Zudem lebten 57 Patient*innen progressivfrei (67%), wohingegen bei 28 Patient*innen (33%) ein Progress oder Versterben dokumentiert werden konnte.

Tabelle 17: 12 Monate Gesamt- und progressivfreies Überleben Gesamtkollektiv

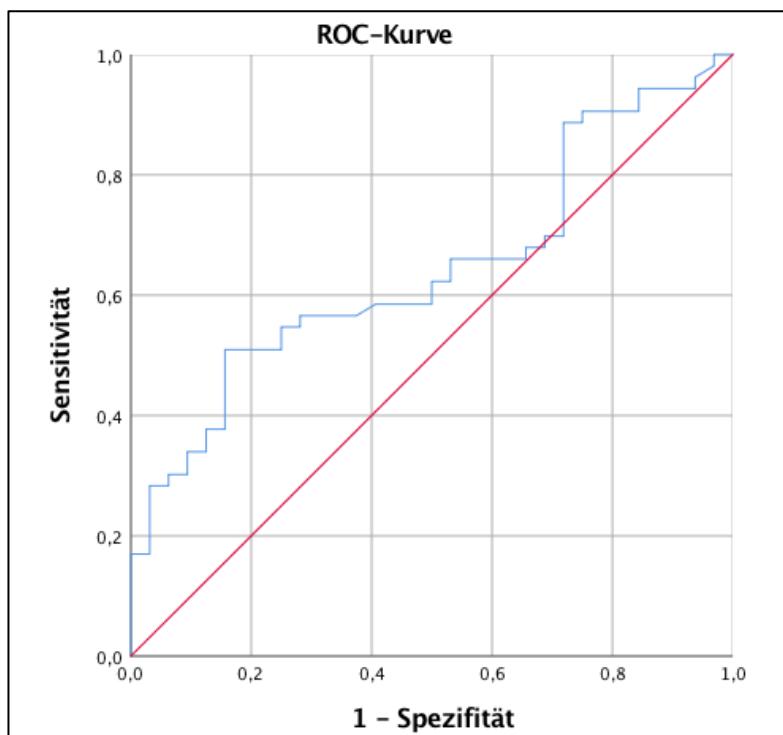
Überleben		Anzahl (n=85)
progressivfreies Überleben nach 12 Monaten (n,%)	Ja	57 (67,1)
	Nein	28 (32,9)
Gesamtüberleben nach 12 Monaten (n,%)	Ja	46(54,1)
	Nein	39(45,9)

5.7 ROC-Analysen für optimale Cut-off-Werte

5.7.1 NLR prätherapeutisch cutoff

Für die Anfertigung der ROC-Analyse wurden 85 Datensätze herangezogen, davon sind 53 Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben. Die Fläche unter der Kurve zeigt mit 0,644 einen positiven Zusammenhang zwischen der Variable „NL-Ratio“ und dem Status „Versterben“, die asymptotische Signifikanz liegt bei 0,026. (siehe Abbildung 6)

Abbildung 6: ROC-Kurve für prätherapeutische NLR



Durch Anwendung des Youden's J konnte anhand der ROC-Tabellen für die prätherapeutische NL-Ratio ein cutoff-Wert von 6,18 ermittelt werden bezogen auf die Statusvariable „Versterben“ im Beobachtungszeitraum. Für die weitere Auswertung wird dieser Wert auf 6 gerundet festgelegt, Werte für die NL-Ratio bis 6 werden als „NLRlow“, klassifiziert, Werte über 6 als „NLRHigh“. (Siehe Tabelle 18)

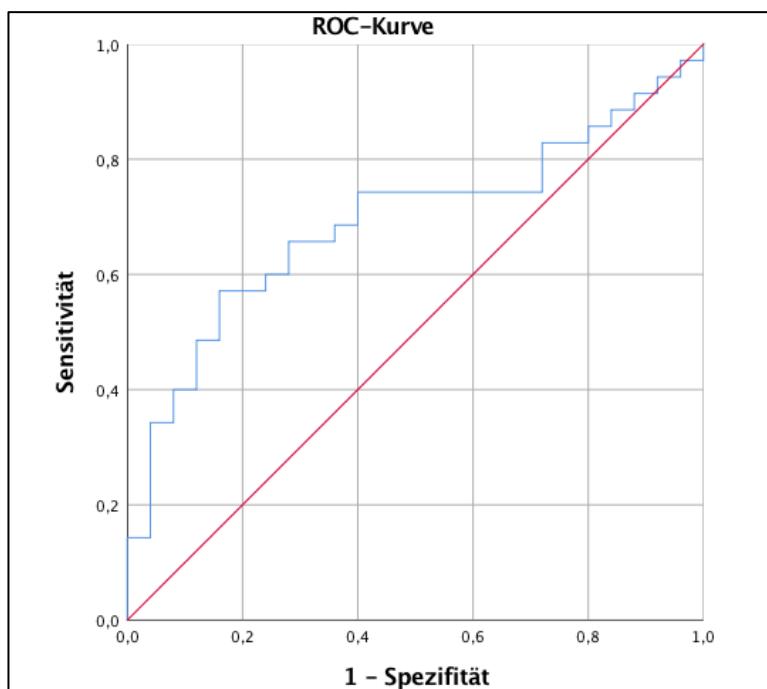
Tabelle 18: ROC-Tabelle inkl. Youdens J für NLR prätherapeutisch

NLR	Sensitivität	1-Spezifität	Youdens J	NLR	Sensitivität	1-Spezifität	Youdens J
0.0700	1.000	1.000	0.000	5.0450	0.566	0.375	0.191
1.2500	1.000	0.969	0.031	5.1650	0.566	0.344	0.222
1.4550	0.981	0.969	0.012	5.2500	0.566	0.313	0.254
1.6900	0.962	0.938	0.025	5.3900	0.566	0.281	0.285
1.9500	0.943	0.938	0.006	5.4850	0.547	0.281	0.266
2.0250	0.943	0.906	0.037	5.5700	0.547	0.250	0.297
2.0600	0.943	0.875	0.068	5.7000	0.509	0.250	0.259
2.1250	0.943	0.844	0.100	5.7550	0.509	0.219	0.291
2.1950	0.925	0.844	0.081	5.9500	0.509	0.188	0.322
2.2400	0.906	0.844	0.062	6.1800	0.509	0.156	0.353
2.2950	0.906	0.813	0.093	6.2350	0.491	0.156	0.334
2.4400	0.906	0.781	0.124	6.3900	0.472	0.156	0.315
2.5800	0.906	0.750	0.156	6.7300	0.453	0.156	0.297
2.6600	0.887	0.750	0.137	7.0400	0.434	0.156	0.278
2.7850	0.887	0.719	0.168	7.2300	0.415	0.156	0.259
2.8950	0.868	0.719	0.149	7.4200	0.377	0.156	0.221
2.9950	0.849	0.719	0.130	7.5350	0.377	0.125	0.252
3.1100	0.830	0.719	0.111	7.7550	0.340	0.125	0.215
3.2000	0.811	0.719	0.093	7.9900	0.340	0.094	0.246
3.2600	0.792	0.719	0.074	8.2400	0.321	0.094	0.227
3.3150	0.774	0.719	0.055	8.8750	0.302	0.094	0.208
3.3600	0.755	0.719	0.036	9.3650	0.302	0.063	0.239
3.4800	0.736	0.719	0.017	9.5550	0.283	0.063	0.221
3.6450	0.717	0.719	-0.002	9.9500	0.283	0.031	0.252
3.7200	0.698	0.719	-0.021	10.7550	0.264	0.031	0.233
3.7650	0.698	0.688	0.011	11.3900	0.245	0.031	0.214
3.8800	0.679	0.688	-0.008	11.5800	0.226	0.031	0.195
3.9700	0.679	0.656	0.023	11.6600	0.208	0.031	0.176
4.0900	0.660	0.656	0.004	12.0350	0.189	0.031	0.157
4.2150	0.660	0.625	0.035	12.8200	0.170	0.031	0.139
4.2800	0.660	0.594	0.067	13.4750	0.170	0.000	0.170
4.3650	0.660	0.563	0.098	14.2850	0.151	0.000	0.151
4.4050	0.660	0.531	0.129	14.9550	0.132	0.000	0.132
4.5400	0.623	0.531	0.091	15.1950	0.113	0.000	0.113
4.6900	0.623	0.500	0.123	15.7700	0.094	0.000	0.094
4.7250	0.604	0.500	0.104	16.3200	0.075	0.000	0.075
4.7570	0.585	0.500	0.085	16.4600	0.057	0.000	0.057
4.8520	0.585	0.469	0.116	17.2950	0.038	0.000	0.038
4.9400	0.585	0.438	0.147	24.5000	0.019	0.000	0.019
4.9550	0.585	0.406	0.179	31.8900	0.000	0.000	0.000

5.7.2 ΔNLR cutoff

Für die Anfertigung der ROC-Analyse lagen aus den Gesamtkollektiv von n=85 Datensätzen nur 50 auswertbare Datensätze vor, davon sind 35 Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben, 25 waren noch am Leben, für die übrigen 25 lagen keine verfügbaren Werte für die NL-Ratio vor. Die Fläche unter der Kurve zeigt mit 0,691 einen positiven Zusammenhang zwischen der Variable „ ΔNLR “ und dem Status „Versterben“, die asymptotische Signifikanz liegt bei 0,012 (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: ROC-Kurve ΔNLR



Durch Anwendung des Youden's J konnte anhand der ROC-Tabellen für Dynamik der NL-Ratio, hier Δ NL-Ratio, ein cutoff-Wert von 53,99-55,38 ermittelt werden bezogen auf die Statusvariable „Versterben“ im Beobachtungszeitraum. Für die weitere Auswertung wird dieser Wert auf 55% gerundet festgelegt. Werte <55% werden als ΔNLRlow kategorisiert, Werte über 55% als $\Delta\text{NLRHigh}$ (siehe Tabelle 19)

Tabelle 19: ROC-Tabelle inkl. Youdens J für Δ NLR

Δ NLR	Sensitivität	1-Spezifität	Youden's J	Δ NLR	Sensitivität	1-Spezifität	Youden's J
-87.3123	0	0	0	-42.9869	0.657	0.32	0.337
-84.9351	0.029	0	0.029	-41.0953	0.657	0.36	0.297
-81.9006	0.057	0	0.057	-39.8623	0.686	0.36	0.326
-80.0274	0.086	0	0.086	-37.8418	0.686	0.4	0.286
-78.0637	0.114	0	0.114	-35.6302	0.714	0.4	0.314
-76.2999	0.143	0	0.143	-34.5857	0.743	0.4	0.343
-75.568	0.143	0.04	0.103	-33.1565	0.743	0.44	0.303
-74.3326	0.171	0.04	0.131	-31.7108	0.743	0.48	0.263
-73.6808	0.2	0.04	0.16	-30.3977	0.743	0.52	0.223
-72.1999	0.229	0.04	0.189	-27.9197	0.743	0.56	0.183
-70.7198	0.257	0.04	0.217	-19.0441	0.743	0.6	0.143
-69.9095	0.286	0.04	0.246	-11.2111	0.743	0.64	0.103
-68.136	0.314	0.04	0.274	-7.814	0.743	0.68	0.063
-66.8539	0.343	0.04	0.303	-2.5	0.743	0.72	0.023
-65.9373	0.343	0.08	0.263	0.4732	0.771	0.72	0.051
-65.1602	0.371	0.08	0.291	3.9919	0.8	0.72	0.08
-64.9377	0.4	0.08	0.32	10.1363	0.829	0.72	0.109
-64.3045	0.4	0.12	0.28	13.4699	0.829	0.76	0.069
-63.3577	0.429	0.12	0.309	22.2915	0.829	0.8	0.029
-60.4134	0.457	0.12	0.337	32.7563	0.857	0.8	0.057
-57.941	0.486	0.12	0.366	40.6034	0.857	0.84	0.017
-57.6471	0.486	0.16	0.326	59.6299	0.886	0.84	0.046
-57.0295	0.514	0.16	0.354	76.0721	0.886	0.88	0.006
-55.3855	0.543	0.16	0.383	79.5668	0.914	0.88	0.034
-53.9912	0.571	0.16	0.411	81.5581	0.914	0.92	-0.006
-53.8266	0.571	0.2	0.371	105.9089	0.943	0.92	0.023
-52.6657	0.571	0.24	0.331	138.9768	0.943	0.96	-0.017
-51.005	0.6	0.24	0.36	151.8904	0.971	0.96	0.011
-49.8506	0.6	0.28	0.32	234.1203	0.971	1	-0.029
-47.995	0.629	0.28	0.349	315.0351	1	1	0
-45.3873	0.657	0.28	0.377				

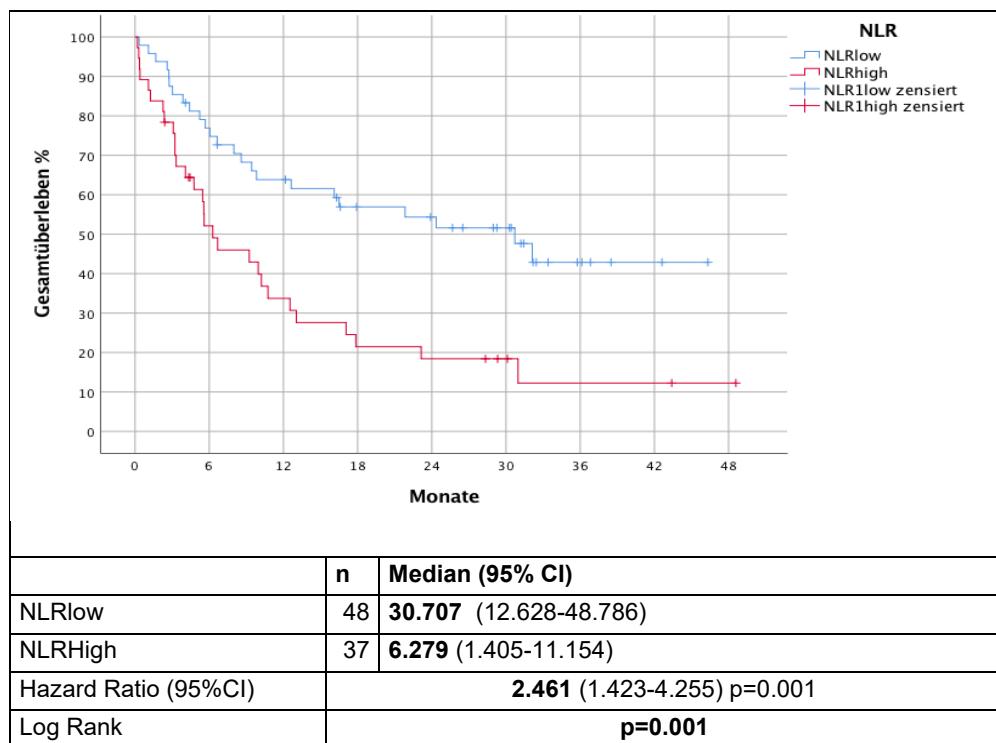
5.8 Einfluss der NL-Ratio auf das Gesamtüberleben

5.8.1 NLR prätherapeutisch

Gesamtüberleben

Im Log Rank-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben für die Gruppe NLRlow im Vergleich zur Gruppe NLRHigh (30,7 vs. 6,27 Monate, $p<0.01$). In der Gruppe NLRHigh war das Risiko zu Versterben im Beobachtungszeitraum um den Faktor 2,461 im Sinne der Hazardratio erhöht ($p=0.001$).

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach NLR



Überleben nach 12 Monaten

Nach 12 Monaten lebten in der Gruppe NLRlow signifikant mehr Patient*innen als in der Gruppe NLRHigh (30 vs. 9 bzw. 57,8 vs. 27,3% $p=0.006$).

Tabelle 19: 12-Monate Gesamtüberleben nach NLR

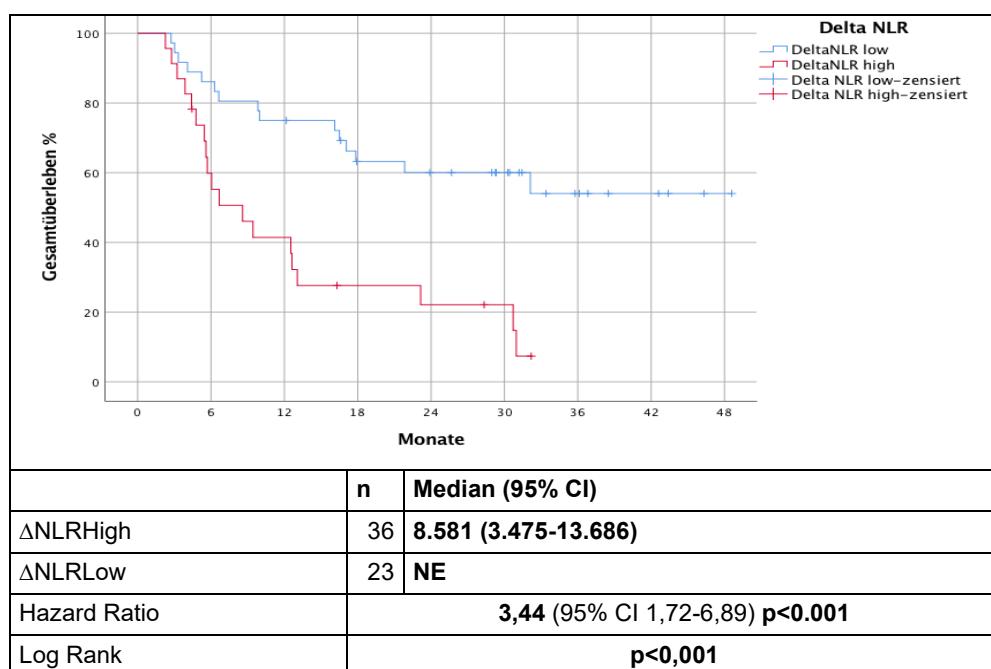
	verstorben	lebt	Gesamt (n=85)
NLRlow (n,%)	22 (42,3)	30 (57,8)	52 (100)
NLRHigh (n,%)	24 (72,3)	9 (27,3)	33 (100)
Gesamt (n, %)	46 (54,1)	39 (45,9)	85 (100)
Chi-Quadrat nach Pearson	p=0.006		

5.8.2 ΔNLR

Gesamtüberleben

Im Log Rank-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben für die Gruppe ΔNLRlow im Vergleich zur Gruppe $\Delta\text{NLRHigh}$ (NE vs. 6,279 Monate $p<0.001$). In der Gruppe ΔNLRlow war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. In der Gruppe $\Delta\text{NLRHigh}$ war das Risiko zu Versterben im Beobachtungszeitraum um den Faktor 3,44 im Sinne der Hazardratio signifikant erhöht ($p<0.001$)

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach ΔNLR



Überleben nach 12 Monaten

Nach 12 Monaten lebten in der Gruppe ΔNLRlow signifikant mehr Patient*innen als in der Gruppe $\Delta\text{NLRHigh}$ (27 vs. 8 bzw. 75 vs. 34,8% $p<0.002$)

Tabelle 20: 12-Monate Gesamtüberleben nach ΔNLR

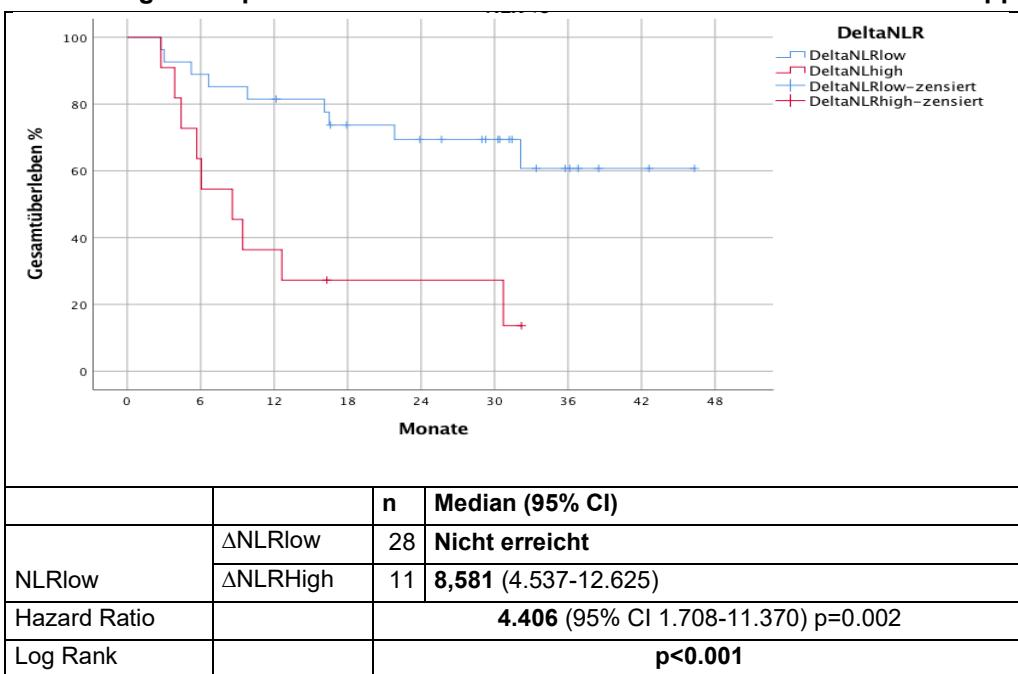
	verstorben	lebt	Gesamt (n=59)
ΔNLRlow (n, %)	9 (25)	27 (75)	36 (100)
$\Delta\text{NLRHigh}$ (n, %)	15 (65,2)	8 (34,8)	23 (100)
Gesamt (n, %)	24 (40,7)	35 (59,3)	59 (100)
Chi-Quadrat nach Pearson	p=0.002		

1.1.1 NLRlow und Δ NLR

Gesamtüberleben

Im Log Rank-Test mit zeigt sich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben für die Gruppe NLRlow+ Δ NLRlow im Vergleich zur Gruppe NLRlow+ Δ NLRHigh (NE vs. 8,858 Monate p<0.001). In der Gruppe NLRlow+ Δ NLRlow war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. In der Gruppe Δ NLRlow+NLRlow war das Risiko zu Versterben im Beobachtungszeitraum um den Faktor 4,406 im Sinne der Hazardratio signifikant erhöht (p=0.002).

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben nach Δ NLR für die Gruppe NLRlow



Überleben nach 12 Monaten

Nach 12 Monaten lebten in der Gruppe NLRlow/ Δ NLRlow signifikant mehr Patient*innen als in der Gruppe NLRlow/ Δ NLRHigh (23 vs. 4 bzw. 82,1 vs. 36,4% p=0.017)

Tabelle 21: 12-Monate Gesamtüberleben nach Δ NLR in der Gruppe NLRlow

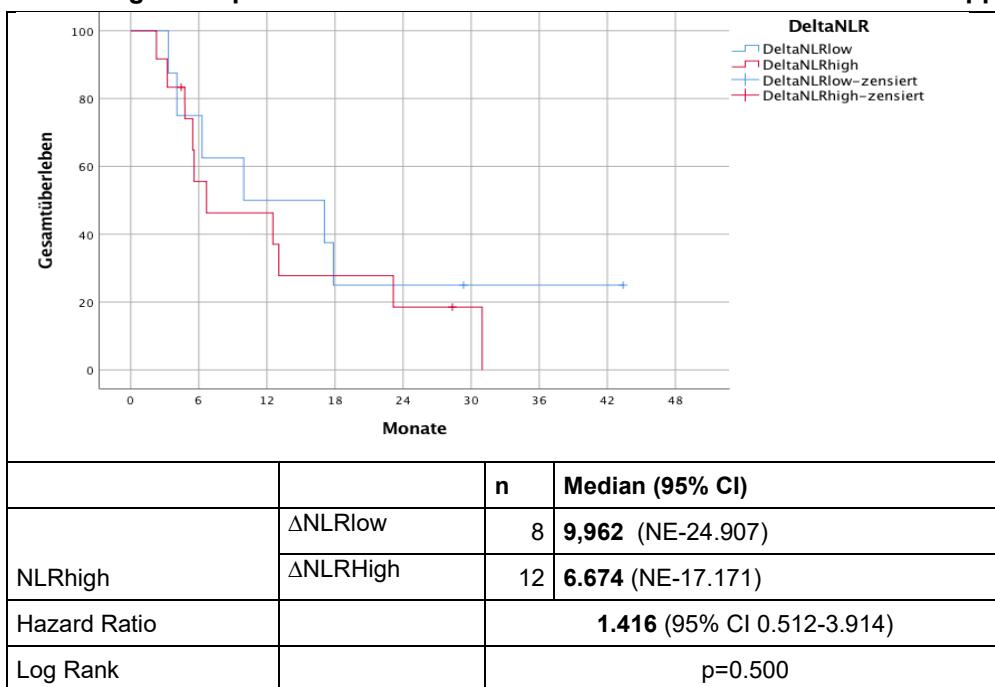
	verstorben	lebt	Gesamt (n=39)
NLRlow/ Δ NLRlow (n, %)	5 (17,9)	23 (82,1)	28 (100)
NLRlow/ Δ NLRHigh (n, %)	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (100)
Gesamt (n, %)	12 (30,8)	27 (69,2)	39 (100)
Exakter Test nach Fisher		p=0.017	

1.1.1 NLRHigh und Δ NLR

Gesamtüberleben

Im Log Rank-Test mit zeigt sich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben für die Gruppe NLRHigh+ Δ NLRLow im Vergleich zur Gruppe NLRHigh+ Δ NLRHigh (9,962 vs. 6,674 Monate p<0.01). In der Gruppe NLRHigh+ Δ NLRHigh war das Risiko zu Versterben im Beobachtungszeitraum um den Faktor 1,416 im Sinne der Hazardratio erhöht, allerdings blieb das Ergebnis nicht signifikant (p=0,5)

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben nach Δ NLR in der Gruppe NLRHigh



Überleben nach 12 Monaten

Nach 12 Monaten zeigte sich ein nomineller Unterschied bzgl. der Überlebensrate zwischen den Gruppen NLRHigh/ Δ NLRLow und NLRHigh/ Δ NLRHigh. Es lebten in der Gruppe NLRHigh/ Δ NLRLow prozentual mehr Patientin*innen nach 12 Monaten, der Unterschied blieb statistisch nicht signifikant.

Tabelle 22: 12-Monate Gesamtüberleben nach Δ NLR in der Gruppe NLRHigh

	verstorben	lebt	Gesamt (n=20)
NLRHigh/ Δ NLRLow (n, %)	4 (50)	4 (50)	8 (100)
NLRHigh/ Δ NLRHigh (n, %)	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100)
Gesamt (n, %)	12 (60)	8 (40)	20 (100)
Exakter Test nach Fisher	p=0.648		

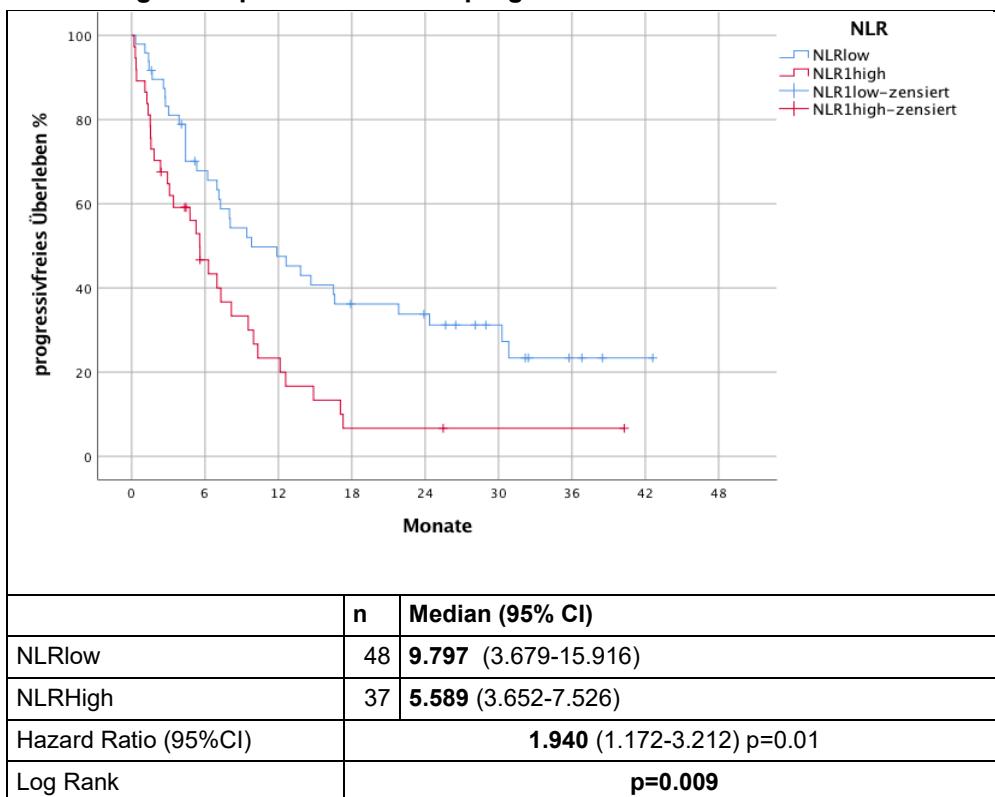
5.9 Einfluss der NL-Ratio auf das progressivfreie Überleben

5.9.1 NLR

Progressivfreies Überleben

Im Log Rank-Test mit zeigt sich ein signifikanter Unterschied im medianen progressivfreien Überleben für die Gruppe NLRlow im Vergleich zur Gruppe NLRHigh (9,797 vs. 5,589 Monate $p=0.009$). In der Gruppe NLRHigh war das Risiko für Progress oder Versterben im Beobachtungszeitraum um den Faktor 1,946 im Sinne der Hazardratio signifikant erhöht ($p=0.01$).

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve progressivfreies Überleben nach NLR



12 Monate Progressivfreies Überleben

Nach 12 Monaten lebten in der Gruppe NLRlow signifikant mehr Patient*innen progressivfrei als in der Gruppe NLRHigh (22 vs. 6 bzw. 42,3 vs 18,2% $p=0.021$).

Tabelle 23: 12-Monate progressivfreies Überleben nach NLR

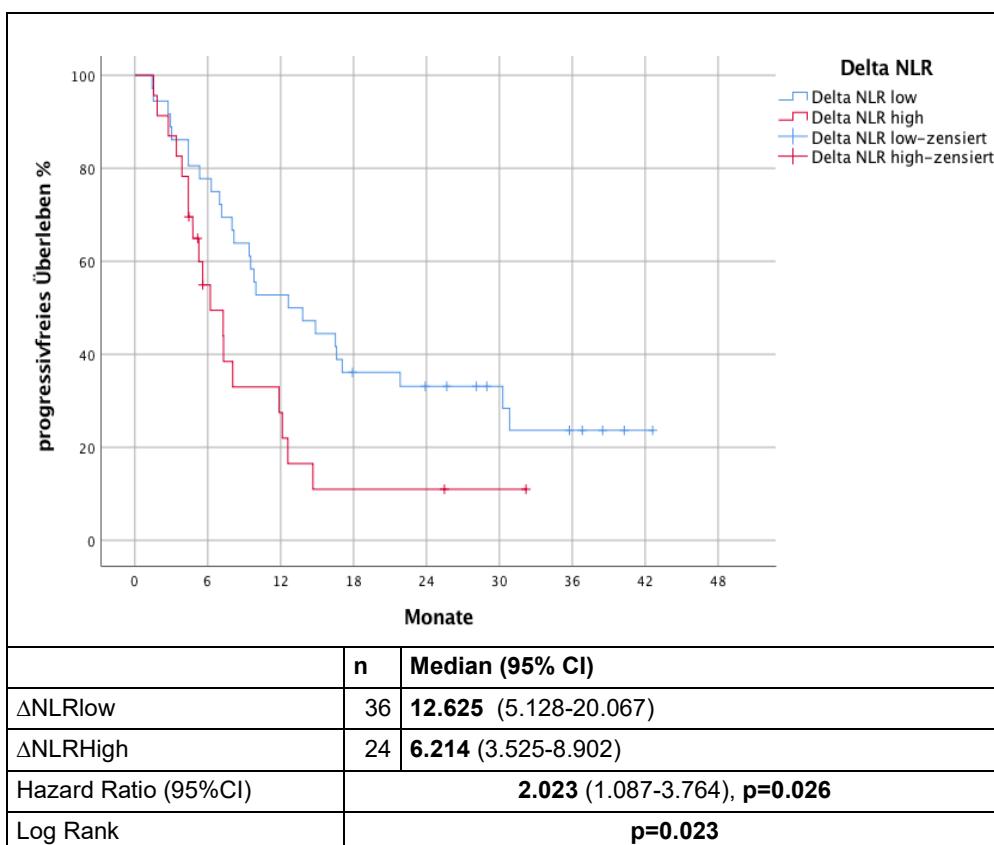
	Verstorben/Progress	Lebt/progressivfrei	Gesamt (n=85)
NLRlow (n, %)	30 (57,7)	22 (42,3)	52 (100)
NLRHigh (n, %)	27 (81,8)	6 (18,2)	33 (100)
Gesamt (n, %)	57 (67,1)	28 (32,9)	85 (100)
Exakter Test nach Fisher		p=0.021	

5.9.2 Δ NL-Ratio

Progressivfreies Überleben

Im Log Rank-Test mit zeigt sich ein signifikanter Unterschied im medianen progressivfreien Überleben für die Gruppe Δ NLRlow im Vergleich zur Gruppe Δ NLRHigh (12,625 vs. 6,214 Monate p<0.023). In der Gruppe Δ NLRHigh war das Risiko für Progress oder Versterben im Beobachtungszeitraum um den Faktor 2,023 im Sinne der Hazardratio signifikant erhöht (p=0.026)

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve progressivfreies Überleben nach Δ NLR



12 Monate Progressivfreies Überleben

Nach 12 Monaten lebten in der Gruppe $\Delta\text{NLR}_{\text{low}}$ signifikant mehr Patient*innen progressiv-frei als in der Gruppe $\Delta\text{NLR}_{\text{High}}$ (19 vs. 5 bzw. 52,8 vs 21,7% p=0.018).

Tabelle 24: 12-Monate progressivfreies Überleben nach ΔNLR

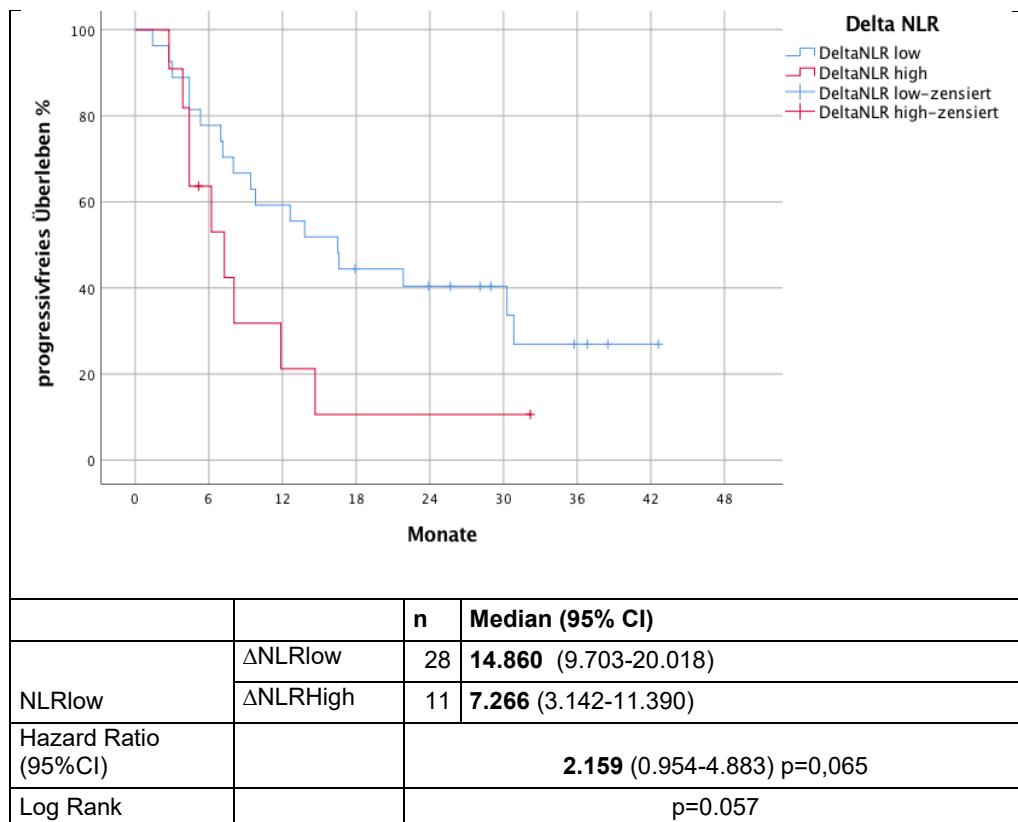
	Verstorben/Progress	Lebt/progressivfrei	Gesamt (n=59)
$\Delta\text{NLR}_{\text{low}} \text{ (n, \%})$	17 (47,2)	19 (52,8)	36 (100)
$\Delta\text{NLR}_{\text{High}} \text{ (n, \%})$	18 (78,3)	5 (21,7)	23 (100)
Gesamt (n, %)	35 (59,3)	24 (40,7)	59 (100)
Chi-Quadrat nach Pearson	P=0,018		

5.9.3 NLRlow und Δ NLR

Progressivfreies Überleben

Im Log Rank-Test mit zeigt sich ein nomineller aber nicht signifikanter Unterschied im medianen progressivfreie Überleben für die Gruppe NLRlow+ Δ NLRlow im Vergleich zur Gruppe NLRlow+ Δ NLRHigh (14,860 vs. 7,266 Monate p=0.057). In der Gruppe +NLRlow+ Δ NLRHigh war das Risiko für Progress oder Versterben im Beobachtungszeitraum um den Faktor 2,159 im Sinne der Hazardratio erhöht, aber statistisch nicht signifikant (p=0.065).

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für 12-Monate progressivfreies Überleben für Δ NLR in der Gruppe NLRlow



12 Monate Progressivfreies Überleben

Nach 12 Monaten lebten in der Gruppe NLRlow/ Δ NLRlow signifikant mehr Patient*innen progressivfrei als in der Gruppe NLRlow/ Δ NLRHigh (17 vs. 2 bzw. 60,7 vs 8,2% p=0.017).

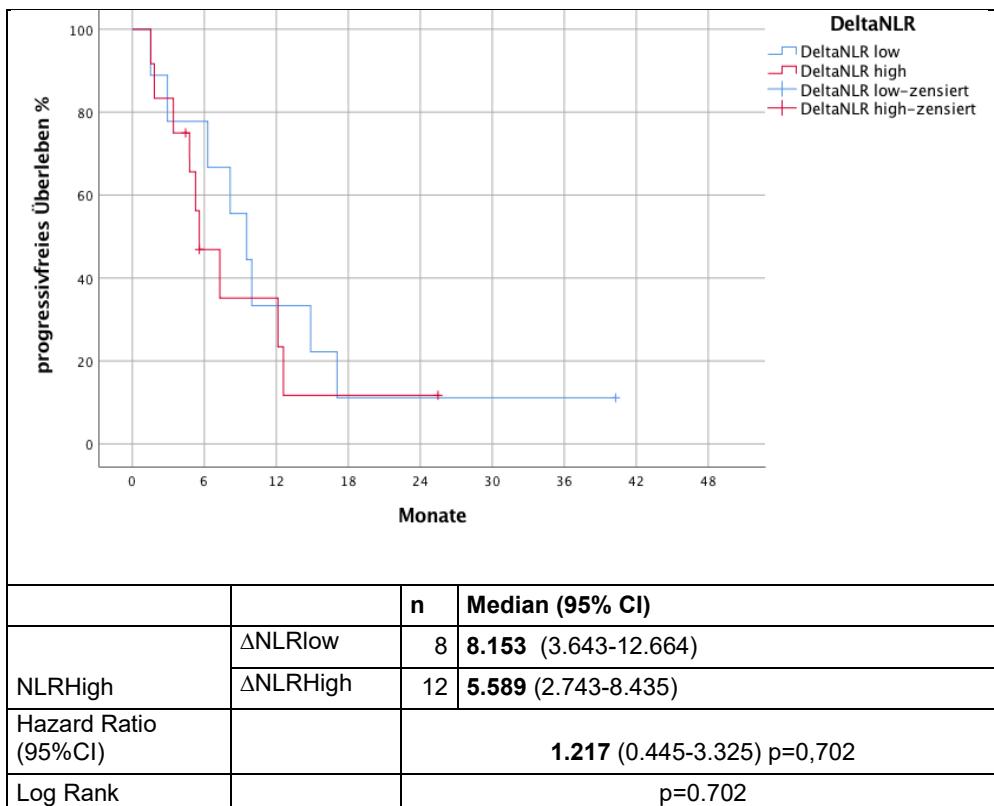
Tabelle 25: 12-Monate progressivfreies Überleben nach Δ NLR in der Gruppe NLRlow

	Verstorben/Progress	Lebt/progressivfrei	Gesamt (n=39)
NLRlow/ Δ NLRlow (n, %)	11 (39,3)	17 (60,7)	28 (100)
NLRlow/ Δ NLRHigh (n, %)	9 (81,8)	2 (8,2)	11 (100)
Gesamt (n, %)	20 (51,3)	19 (48,7)	39 (100)
Chi-Quadrat nach Pearson		p=0.017	

5.9.4 NLRHigh und Δ NLR

Im Log Rank-Test mit zeigt sich ein nomineller aber nicht signifikanter Unterschied im medianen progressivfreien Überleben für die Gruppe NLRHigh+ Δ NLRlow im Vergleich zur Gruppe NLRHigh+ Δ NLRHigh (8,153 vs. 5,589 Monate p=0.702). In der Gruppe NLRHigh+ Δ NLRHigh war das Risiko zu Versterben im Beobachtungszeitraum um den Faktor 1,217 im Sinne der Hazardratio erhöht, allerdings blieb das Ergebnis nicht signifikant (p=0,702).

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für 12-Monate progressivfreies Überleben für Δ NLR in der Gruppe NLRhigh



12 Monate Progressivfreies Überleben

Nach 12 Monaten zeigte sich kein Unterschied bzgl. des progressivfreien Überlebens zwischen den Gruppen NLRlow/ΔNLRlow und NLRlow/ΔNLRHigh.

Tabelle 26: 12-Monate progressivfreies Überleben nach ΔNLR in der Gruppe NLRHigh

	Verstorben/Progress	Lebt/progressivfrei	Gesamt (n=20)
NLRHigh/ΔNLRlow (n, %)	6 (75)	2 (25)	8 (100)
NLRHigh/ΔNLRHigh (n, %)	9 (75)	3 (25)	12 (100)
Gesamt (n, %)	15 (75)	5 (25)	20 (100)
Exakter Test nach Fisher	p=1,00		

6 Diskussion

6.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Mit der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde an 85 Patient*innen der Einfluss der prätherapeutischen NLR sowie des Verlaufes der NLR, hier Δ NLR; unter palliativer Immunchemotherapie auf das Gesamt- und das progressivfreie Überleben untersucht. Zum Zeitpunkt der Recherche lagen keine vergleichbaren prospektiven Untersuchungen an einem europäischen Kollektiv vor.

Der retrospektive Charakter der Arbeit stellt eine wichtige methodische Einschränkung dar, dennoch konnte durch die standortspezifische überwiegend digitale Dokumentation der Krankendaten und der gesetzlich vorgeschriebenen Tumordokumentation ein hohes Maß an Datenvollständigkeit erreicht werden hinsichtlich der tumorspezifischen und patientenspezifischen Parameter. Insbesondere aber die Vollständigkeit der Überlebensdaten durch Rückmeldemechanismen seitens der Krebsregister auf Landesebene führte letztlich zu einer hohen Datenqualität in der Tumordokumentation, was die Auswertung nach Kaplan-Meier ermöglichte. Vergleichbare Studien wurden allerdings ebenfalls retrospektiv durchgeführt (s.Kap.6.2).

Die radiologische Auswertung konnte nur angelehnt an RECIST 1.1 erfolgen, auch weil nicht alle vorliegenden radiologischen Daten nach RECIST auswertbare Läsionen aufwiesen. In diesen Fällen lag beispielsweise ein diffuses mikronoduläres oder infiltrativ-pneumonisch anmutendes Tumorwachstum pulmonal vor oder die native Untersuchungstechnik der vorliegenden Bildgebung ließ eine valide Diametermessung u.a. bei zentralen Tumoren nicht zu. Die Einschätzung des Therapieansprechens erfolgte somit nach klinischen und visuell radiologischen Kriterien, was letztlich aber die Versorgungsrealität im klinischen Alltag darstellt. Dennoch bleibt eine unvermeidbare Unsicherheit in der Einschätzung des radiologischen Ansprechens bestehen, welche nur in prospektiver und systematischer Form minimiert werden kann. Trotz der genannten digitalisierten Dokumentation konnte der zentrale Parameter der Fragestellung, die prätherapeutische NLR, nicht am kompletten gescreenten Kollektiv bestimmt werden mangels vorliegender Laboruntersuchungen. In vielen der nicht eingeschlossenen Fälle war prätherapeutisch nur ein „kleines Blutbild“ vorhanden ohne weitere Leukozytendifferenzierung oder die erforderlichen Parameter lagen außerhalb des festgelegten Zeitfensters (siehe Kap. 4.2). Von 102 gescreenten Fällen lagen letztlich in 85 Fällen auswertbare Befunde zur Berechnung der prätherapeutischen NLR vor.

Im Median lag der prätherapeutische CRP-Wert über dem Referenzwert, so dass unklar bleibt, in wieweit hier inflammatorische Aspekte durch parallele Infektkomplikationen beein-

flusst wurden, auch hinsichtlich der Gesamtprognose (siehe auch Kap. 2.5.6). Detaillierte Daten, beispielsweise notwendige Antibiotikatherapie oder Inzidenz poststenotischer oder einschmelzender Pneumonien bedingt durch expansives Tumorwachstum, wurden hierzu aber nicht erhoben.

6.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

Patientenkollektiv

Hinsichtlich des Patientenkollektivs stellen die Arbeiten der Keynote-189 und Keynote-407 Studien die wichtigsten prospektiven und randomisierten Vergleichsstudien dar [15,45]. Wie auch in der vorliegenden Arbeit, zeigte sich mit 67-71% ein vergleichbar höherer Anteil männlicher Patienten, der Altersmedian mit 65 Jahren war identisch. Die Verteilung bzgl. der PDL1-Expression unterschied sich zu den genannten Vergleichsstudien aber teilweise deutlich. Mit ca. 22 % liegt hier der Anteil von Patient*innen mit hochpositiver PDL1-Expression >50% deutlich unter dem Vergleich aus Keynote-189 oder 407 (32% bzw. 26%). Dafür waren Tumore mit negativer PDL1-Expression mit 57% häufiger im vorliegenden Kollektiv als in den Keynote-Studien 189 und 407 (31% bzw. 35%) [15,45].

Zusätzlich wurden in der vorliegenden Analyse auch Patient*innen mit schlechterem Performancestatus im Sinne eines ECOG 2 eingeschlossen. Eine synchrone Hirnmetastasierung stellte ebenfalls kein Ausschlusskriterium dar. Der Anteil für ECOG 2 an allen untersuchten Patient*innen liegt in der vorliegenden Arbeit bei 21%, fast ein Drittel (28%) aller Patient*innen hatten bei Therapiestart eine dokumentierte Hirnmetastasierung.

Überlebensdaten

In Abhängigkeit der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio stellen das Gesamtüberleben sowie das progressivfreie Überleben die wichtigen Endpunkte der vorliegenden Arbeit dar. Das mediane Gesamtüberleben aller untersuchter Patient*innen lag hier bei 12,5 Monaten und somit deutlich unter den Vergleichsdaten der Keynote-189-Studie, dort lag das mediane Gesamtüberleben bei 22 Monaten und war somit fast doppelt so lang [15]. Allerdings ergeben sich wie zuvor bereits erwähnt erhebliche Unterschiede im Patientenkollektiv vor allem bezogen auf ECOG, PD1-Expression und Hirnmetastasen. Eine synchrone Hirnmetastasierung gilt ebenso wie Leber- und Knochenmetastasen als prognostisch ungünstig. Retrospektiv konnte für das NSCLC gezeigt werden, dass bei Metastasen in nur einem Organsystem eine

isolierte Leber oder Hirnmetastasierung mit einem kürzeren Gesamtüberleben im Vergleich zur reinen Lungenmetastasierung assoziiert waren [69].

Ein reduzierter ECOG (siehe auch Kapitel 2.5.2) ist ebenfalls mit einer schlechteren Gesamtprognose assoziiert.

Das radiologische Ansprechen lag in der vorliegenden Arbeit im ähnlichen Bereich im Vergleich zu den genannten Keynote-Studien mit einer best Overall Response Rate (ORR) von 57%. Die geringere Menge an auswertbaren Fällen für das radiologische Gesamtansprechen sowie die bereits genannte Einschränkung in der Methodik radiologischer Befunde lassen aber keinen validen Vergleich zu.

Ferner lag in den zuvor genannten Vergleichsstudien ein deutlich höherer Anteil von Patient*innen vor, die das Maximum von 4 Zyklen der Immunchemotherapie erhalten haben (ca. 80-83%), bevor die Erhaltungstherapie eingeleitet wurde. Insbesondere die Erhaltungstherapie wurde in der Keynote-189-Studie für nicht-Plattenepithelkarzinome dual in Kombination mit Pembrolizumab und Pemetrexed durchgeführt. Das vorliegende Kollektiv hatte die maximalen 4 Zyklen Immunchemotherapie nur in ca. 66% der Fälle erhalten, zudem erfolgte die Erhaltungstherapie alleinig mit Pembrolizumab, auch bei den nicht-Plattenepithelkarzinomen.

Hier konnte allerdings in retrospektiven Analysen gezeigt werden, dass die gleichzeitige Gabe von Pemetrexed zusätzlich zu Pembrolizumab zu einem längeren Gesamtüberleben führt [17].

Insgesamt lag der Anteil PDL1-hochpositiver Tumore mit PDL1-Expression über 50% in den Vergleichsstudien mit einem Anteil von 32% in der Keynote 189 und 26% in der Keynote-407 höher als in der hier vorliegenden Studie mit einem Anteil von ca. 22%.

Eine weitere europäische retrospektive Studie zur Immunchemotherapie und Immunmonotherapie des metastasierten NSCLC zeigte ebenfalls ein deutlich geringeres OS und PFS von 12 bzw. 8 Monaten, ähnlich der vorliegenden Arbeit [4]. Hinsichtlich der Patientencharakteristika bestand eine ähnliche Verteilung der PDL1-Expression, vor allem der Anteil PDL1 negativer Patient*innen lag ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit bei ca. 56%, bei nur 7% Tumoren mit PDL1-Expression >50%.

Da die Zulassung für Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinie bei metastasiertem NSCLC an eine PDL1-Expression von min. 50% gebunden ist, muss angenommen werden, dass ein Großteil der Patient*innen mit sehr hoher PDL-1-Expression in der realen Situation eine Immunmonotherapie erhalten haben, anstelle der hier untersuchten Immunchemotherapie, was den geringeren Anteil an PDL1-Hochexprimieren in der vorliegenden Stichprobe erklären könnte. Gepoolte FDA-Daten konnten bei Patient*innen mit PDL1-Expresison >50%

keinen klaren Vorteil der Immunchemotherapie im Vergleich zur Immunmonotherapie nachweisen [1].

Bezogen auf die untersuchte Variable Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) zeigten retrospektive Studien bereits an einer asiatischen Kohorte, dass eine prätherapeutisch erhöhte NLR von >5 mit einem signifikant kürzerem Gesamtüberleben assoziiert ist, hier lag das mediane Überleben aber deutlich höher und somit vergleichbar mit den Keynote-Studien bei 23,6 Monaten bei vergleichbarem medianem PFS von 8,8 Monaten. Der Anteil von Patient*innen mit PDL1-Expression >50% lag auch hier höher mit 24% [25]

Eine chinesische Studie konnte bei PDL1-Expression unter 50% diesen Effekt für eine NLR-Grenze von 3,27 bestätigen, zudem umfasste die Stichprobe sowohl Chemotherapie als auch Immunchemotherapie. Eine niedrige NLR konnte einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zeigen im Vergleich zwischen Immunchemotherapie und alleiniger Chemotherapie. War die NLR jedoch erhöht zeigte sich kein Unterschied in den Überlebensdaten in Abhängigkeit der Therapie. Das mediane Überleben lag in der Immunchemotherapie-Subgruppe bei 17 Monaten bei einem medianen PFS von 7,6 Monaten. Der Anteil PDL1-negativer Patient*innen lag in der genannten Subgruppe bei 21%, somit war auch hier der Großteil mindestens PDL1-positiv [8].

Die hier untersuchte Dynamik der NLR im Sinne der Δ NLR hat gezeigt, dass eine Abnahme der NLR unter Therapie um mehr als 55% vom Ausgangswert mit einem kürzeren Gesamt- und progressivfreien Überleben einhergeht, was zunächst paradox erscheint, da eine hohe prätherapeutische NLR eine gegenteilige Aussage zulässt. Ähnliche Beobachtungen konnten aber auch unter Radiotherapie lokal fortgeschrittenen NSCLC gemacht werden. Auch hier war eine hohe Δ NLR mit schlechterem Outcome assoziiert [72]. Eine aktuelle japanische retrospektive Analyse unter Immunchemotherapie konnte diesen Effekt für die Δ NLR bestätigen. Auch hier war eine Δ NLR >0 in Kombination mit einer NLR>5 mit signifikant schlechterem Überleben verbunden bezogen auf die 2 Jahres-Überlebensrate, welche bei 5,6% vs. 58,3 % für NLR<5 und Δ NLR <0 lag. Das mediane Überleben und das progressivfreie Überleben waren mit 18,5 Monaten bzw. 8 Monaten weitgehend vergleichbar mit den hier erhobenen Daten. Tatsächlich lag hier aber der Anteil der PDL1-hochexprimierenden Tumore bei 28,2% und der Anteil PDL1-negativer bei 29,3%, bei deutlich erhöhtem Anteil männlicher Patienten mit 79,6% [37].

Die Verteilung der PDL1-Expressiongrade ist somit insgesamt in den genannten Studien sehr unterschiedlich. Der hohe Anteil PDL1- negativer Patienten könnte hier einen relevanten Einfluss auf die kürzeren Überlebenszeiten gehabt haben.

6.3 Schlussfolgerungen / Konklusionen

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass eine prätherapeutisch erhöhte NLR >6 mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ist bei Patient*innen mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom unter Immunchemotherapie. Diese Daten stehen im Einklang mit bereits publizierten retrospektiven Analysen und ergänzen diese insbesondere durch Berücksichtigung von Patient*innen mit schlechterem ECOG von >1. Eine Abnahme der NLR unter Therapie scheint mit einer negativen Prognose assoziiert zu sein, insbesondere bei bereits erhöhter NLR prätherapeutisch.

Insbesondere konnte anhand eines „real-world“-Patientenkollektivs die Wertigkeit der NLR als ein kostengünstiges und im klinischen Alltag einfaches Routineinstrument bestätigt werden, um eine prognostische Einschätzung bereits zu Therapiebeginn durchführen zu können.

Prospektive Studien wären hier hilfreich, um insbesondere in der Gruppe der PDL1-Hochexprimierer die Aussagekraft der NLR in Hinblick auf die Therapieauswahl zwischen Immunmonotherapie und der Immunchemotherapie zu prüfen.

7 Literaturverzeichnis

1. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC, Ren Y, Mishra-Kalyani PS, Larkins EA, Vellanki PJ, Drezner NL, Mathieu LN, Donoghue MB, Tang S, Pazdur R, Beaver JA, Singh H (2022) Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score ≥ 50%: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 40:
2. Assoun S, Theou-Anton N, Nguenang M, Cazes A, Danel C, Abbar B, Pluvy J, Gounant V, Khalil A, Namour C, Brosseau S, Zalcman G (2019) Association of TP53 mutations with response and longer survival under immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 132:
3. Banna GL, Signorelli D, Metro G, Galetta D, De Toma A, Cantale O, Banini M, Friedlaender A, Pizzutillo P, Garassino MC, Addeo A (2020) Neutrophil-to-lymphocyte ratio in combination with PD-L1 or lactate dehydrogenase as biomarkers for high PD-L1 non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab. *Transl Lung Cancer Res* 9:
4. Banna GL, Cantale O, Muthuramalingam S, Cave J, Comins C, Cortellini A, Addeo A, Signori A, McKenzie H, Escriu C, Barone G, Chan S, Hicks A, Bainbridge H, Pinato DJ, Ottensmeier C, Gomes F (2022) Efficacy outcomes and prognostic factors from real-world patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line chemoimmunotherapy: The Spinnaker retrospective study. *Int Immunopharmacol* 110:108985
5. Benitez JC, Recondo G, Rassy E, Mezquita L (2020) The LIPI score and inflammatory biomarkers for selection of patients with solid tumors treated with checkpoint inhibitors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 64:
6. Bradley SH, Grice A, Neal RD, Abraham S, Rodriguez Lopez R, Shinkins B, Callister MEJ, Hamilton WT (2019) Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: A systematic review. *Br J Gen Pract* 69:
7. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P (1998) Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 25:
8. Chen C-W, Lin C-Y, Tsai J-S, Lin C-Y, Chang C-C, Yen Y-T, Tseng Y-L, Su P-L, Lin C-C (2023) Low neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts overall survival benefit in

- advanced NSCLC patients with low PD-L1 expression and receiving chemoimmunotherapy. *Front Oncol* 13:
9. Dall'Olio FG, Maggio I, Massucci M, Mollica V, Fragomeno B, Ardizzoni A (2020) ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors—A systematic review and meta-analysis of real world data. *Lung Cancer* 145:
 10. Derman BA, Macklis JN, Azeem MS, Sayidine S, Basu S, Batus M, Esmail F, Borgia JA, Bonomi P, Fidler MJ (2017) Relationships between longitudinal neutrophil to lymphocyte ratios, body weight changes, and overall survival in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 17:
 11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, 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). *Eur J Cancer* 45:
 12. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Martí A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McCleland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H (2021) Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:
 13. Ferketich AK, Niland JC, Mamet R, Zornosa C, D'Amico TA, Ettinger DS, Kalemkerian GP, Pisters KM, Reid ME, Otterson GA (2013) Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort. *Cancer* 119:
 14. Frost N, Zhamurashvili T, von Laffert M, Klauschen F, Ruwwe-Glösenkamp C, Raspe M, Brunn M, Ochsenreither S, Temmesfeld-Wollbrück B, Suttorp N, Grohé C, Witzenrath M (2020) Pemetrexed-Based Chemotherapy Is Inferior to Pemetrexed-Free Regimens in Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)-Negative, EGFR/ALK-Negative Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score Matched Pairs Analysis. *Clin Lung Cancer* 21:
 15. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, Hui R, Hochmair MJ, Clingan P, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Garon EB, Novello S, Rubio-Viqueira B, Boyer M, Kurata T, Gray JE, Yang J, Bas T, Pietanza MC, Garassino MC (2020) Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for

- Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 38:1505–1517
16. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Gessner C, Moreno-Jaime B, Passalacqua R, Li S, McGuire K, Kaul M, Paccaly A, Quek RGW, Gao B, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Gullo G, Rietschel P (2022) Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 28:
 17. Goldschmidt JH, Annavarapu S, Venkatasetty D, Wang Y, Santorelli ML, Burke T, Pennell NA (2024) Outcomes for Pembrolizumab Stratified by Pemetrexed Maintenance Post Pembrolizumab–Platinum–Pemetrexed Induction in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Immunotherapy* 16:
 18. Goldstraw P, AI E (2016) The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 11:
 19. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, Bernhardt C, Losem C, Stenzinger A, Heukamp LC, Büttner R, Marschner N, Jänicke M, Fleitz A, Spring L, Sahlmann J, Karatas A, Hipper A, Weichert W, Heilmann M, Sadjadian P, Gleiber W, Grah C, Waller CF, Reck M, Rittmeyer A, Christopoulos P, Sebastian M, Thomas M (2021) Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nationwide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 152:
 20. Grunnet M, Sorensen JB (2012) Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer* 76:
 21. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, Sauer O (2014) Definition of stereotactic body radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkol* 190:
 22. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, Gaspar LE, Haddad RY, Hesketh PJ, Jain D, Jaiyesimi I, Johnson DH, Leighl NB, Moffitt PR, Phillips T, Riely GJ, Rosell R, Schiller JH, Schneider BJ, Singh N, Spigel DR, Tashbar J, Masters G (2021) Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer with Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 39:
 23. Heshmat-Ghahdarijani K, Sarmadi V, Heidari A, Falahati Marvasti A, Neshat S, Raeisi S (2023) The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. *Front Oncol* 13:

24. Hotta T, Nakashima K, Hata K, Tsubata Y, Isobe T (2021) High serum C-reactive protein levels predict survival in patients with treated advanced lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis* 13:
25. Imai H, Wasamoto S, Tsuda T, Nagai Y, Kishikawa T, Masubuchi K, Osaki T, Miura Y, Umeda Y, Ono A, Minemura H, Yamada Y, Nakagawa J, Kozu Y, Taniguchi H, Ohta H, Kasai T, Kaira K, Kagamu H (2023) Using the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict the outcome of individuals with nonsquamous non-small cell lung cancer receiving pembrolizumab plus platinum and pemetrexed. *Thorac Cancer* 14:2567–2578
26. Ishihara M, Ochiai R, Haruyama T, Sakamoto T, Tanzawa S, Honda T, Ota S, Ichikawa Y, Ishida T, Watanabe K, Seki N (2021) Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts treatment efficacy and prognosis of cytotoxic anticancer drugs, molecular targeted drugs, and immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 10:
27. Iwai Y, Hamanishi J, Chamoto K, Honjo T (2017) Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *J Biomed Sci* 24:
28. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocci S, Enquist I, Komatsubara K, McCleland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS (2021) Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* 16:
29. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, Poole L, Peters S, Garon EB, Mok T (2023) Durvalumab with or Without Tremelimumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol* 41:
30. Kim JH, Kim HS, Kim BJ, Han B, Choi DR, Kwon JH (2018) Prognostic impact of TTF-1 expression in non-squamous non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *J Cancer* 9:
31. Klümper N, Saal J, Berner F, Lichtensteiger C, Wyss N, Heine A, Bauernfeind FG, Ellinger J, Brossart P, Diem S, Schmid S, Joerger M, Frueh M, Ritter M, Hölzel M, Flatz L, Bald T (2022) C reactive protein flare predicts response to checkpoint inhibitor treatment in non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 10:
32. Lang D, Haslinger W, Akbari K, Scala M, Hergan B, Asel C, Horner A, Wass R, Brehm

- E, Kaiser B, Lamprecht B (2020) Serum tumor marker dynamics as predictive biomarkers in nsclc chemo-immunotherapy and mono-immunotherapy maintenance: a registry-based descriptive study. Lung Cancer Targets Ther 11:
33. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, Lopez-Rios F, Jain D, Chou TY, Motoi N, Kerr KM, Yatabe Y, Brambilla E, Longshore J, Papotti M, Sholl LM, Thunnissen E, Rekhtman N, Borczuk A, Bubendorf L, Minami Y, Beasley MB, Botling J, Chen G, Chung JH, Dacic S, Hwang D, Lin D, Moreira A, Nicholson AG, Noguchi M, Pelosi G, Poleri C, Travis W, Yoshida A, Daigneault JB, Wistuba II, Mino-Kenudson M (2020) PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. J Thorac Oncol 15:
 34. Li Y, Jin G, Su D (2017) Comparison of Gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: A meta-analysis of 5 prospective studies. Oncotarget 8:
 35. Lopez Escola C, Sheikh O, Franks H, Mengoli K, Karim S, Khan S, Arora A, Hennig I (2019) Retrospective analysis of immunotherapy prognostic scores in advanced NSCLC at Nottingham University Hospitals (UK). Ann Oncol 30:
 36. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P (2016) Risk factors for lung cancer worldwide. Eur Respir J 48:
 37. Matsumoto K, Yamamoto Y, Shiroyama T, Kuge T, Mori M, Tamiya M, Kinehara Y, Tamiya A, Suzuki H, Tobita S, Ueno K, Niki T, Nagatomo I, Takeda Y, Kumanogoh A (2024) Risk Stratification According to Baseline and Early Change in Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Chemoimmunotherapy: A Multicenter Real-World Study. Target Oncol 19:757–767
 38. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, Ponce S, Ares LP, Leroy L, Audigier-Valette C, Felip E, Zerón-Medina J, Garrido P, Brosseau S, Zalcman G, Mazieres J, Caramela C, Lahmar J, Adam J, Chaput N, Soria JC, Besse B (2018) Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. JAMA Oncol 4:
 39. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SHI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters S (2020) Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol 31:

40. Mons U, Kahnert S (2019) Neuberechnung der tabakattributablen Mortalität – Nationale und regionale Daten für Deutschland. Das Gesundheitswes 81:
41. Mountzios G, Samantas E, Senghas K, Zervas E, Krisam J, Samitas K, Bozorgmehr F, Kuon J, Agelaki S, Baka S, Athanasiadis I, Gaissmaier L, Elshiaty M, Daniello L, Christopoulou A, Pentheroudakis G, Lianos E, Linardou H, Kriegsmann K, Kosmidis P, El Shafie R, Kriegsmann M, Psyri A, Andreadis C, Fountzilas E, Heussel C, Herth F, Winter H, Emmanouilidis C, Oikonomopoulos G, Meister M, Muley T, Bischoff H, Saridaki Z, Razis E, Perdikouri E, Stenzinger A, Boukovinas I, Reck M, Syrigos K, Thomas M, Christopoulos P (2021) P75.04 Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), and PD-(L)1 Inhibitor Efficacy in NSCLC. *J Thorac Oncol* 16:
42. Oselin K, Shim BY, Okada M, Bryl M, Bonanno L, Demirag G, Colantonio I, Kimmich M, Janzic U, Vansteenkiste JF, Bernabe Caro R, Scherz A, Curioni-Fontecedro A, Früh M, Wollner M, Yang J, Shariati N, Marreaud S, Peters S, O'Brien ME (2023) Pembrolizumab vs placebo for early-stage non–small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: Subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study. *J Clin Oncol* 41:
43. Patel JD, Pereira JR, Chen J, Liu J, Guba SC, John WJ, Orlando M, Scagliotti G, Bonomi PD (2016) Relationship between efficacy outcomes and weight gain during treatment of advanced, non-squamous, non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 27:
44. Pavan A, Calvetti L, Dal Maso A, Attili I, Del Bianco P, Pasello G, Guarneri V, Aprile G, Conte P, Bonanno L (2019) Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors. *Oncologist* 24:
45. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J, Okamoto I, Lee SS, Ramlau R, Vladimirov V, Cheng Y, Deng X, Zhang Y, Bas T, Piperdi B, Halmos B (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407.
46. Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, Cho BC, Vansteenkiste J, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Hodge R, Rukazekov Y, Soria J-C, Planchard D (2019) Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol* 30:

47. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Catherine Pietanza M, Brahmer JR (2019) Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non–small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 37:
48. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Reyes F, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, Paz-Ares L, Carbone DP, Memaj A, Marimuthu S, Zhang X, Tran P, John T (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open* 6:
49. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2023) Krebs in Deutschland für 2019/2020. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin
50. Rosner S, Reuss JE, Zahurak M, Taube JM, Broderick S, Jones DR, Chafft JE, Forde PM (2022) Neoadjuvant nivolumab in early-stage non–small cell lung cancer (NSCLC): Five-year outcomes. *J Clin Oncol* 40:
51. Saleh MM, Scheffler M, Merkelbach-Bruse S, Scheel AH, Ulmer B, Wolf J, Buettner R (2022) Comprehensive Analysis of TP53 and KEAP1 Mutations and Their Impact on Survival in Localized- and Advanced-Stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 17:
52. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens K, Kirchner T, Reu S, Rüschoff J, Schildhaus HU, Schirmacher P, Tiemann M, Warth A, Weichert W, Fischer RN, Wolf J, Buettner R (2016) Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol* 29:
53. Schütte W, Gütz S, Nehls W, Blum TG, Brückl W, Buttmann-Schweiger N, Büttner R, Christopoulos P, Delis S, Deppermann KM, Dickgreber N, Eberhardt W, Eggeling S, Fleckenstein J, Flentje M, Frost N, Griesinger F, Grohé C, Gröschel A, Guckenberger M, Hecker E, Hoffmann H, Huber RM, Junker K, Kauczor H-U, Kollmeier J, Kraywinkel K, Krüger M, Kugler C, Möller M, Nestle U, Passlick B, Pfannschmidt J, Reck M, Reinmuth N, Rübe C, Scheubel R, Schumann C, Sebastian M, Serke M, Stoelben E, Stuschke M, Thomas M, Tufman A, Vordermark D, Waller C, Wolf J, Wolf M, Wormanns D (2023) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 77:

54. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, Ghissassi F El, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V (2009) A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 10:
55. Sehgal K, Gill RR, Widick P, Bindal P, McDonald DC, Shea M, Rangachari D, Costa DB (2021) Association of Performance Status With Survival in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab Monotherapy. *JAMA Netw Open* 4:e2037120
56. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, Turk HM, Cicin I, Bentsion D, Gladkov O, Clingan P, Sriuranpong V, Rizvi N, Gao B, Li S, Lee S, McGuire K, Chen CI, Makharadze T, Paydas S, Nechaeva M, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Gullo G, Lowy I, Rietschel P (2021) Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 397:
57. Shire NJ, Klein AB, Golozar A, Collins JM, Fraeman KH, Nordstrom BL, McEwen R, Hembrough T, Rizvi NA (2020) STK11 (LKB1) mutations in metastatic NSCLC: Prognostic value in the real world. *PLoS One* 15:
58. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabeln H, Rösch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P (2001) Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 91:
59. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kong S, Lee A, Coleman S, Zou W, McCleland M, Shankar G, Reck M (2021) IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 16:
60. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, Hui R, Quantin X, Rimner A, Wu YL, Özgüroğlu M, Lee KH, Kato T, De Wit M, Kurata T, Reck M, Cho BC, Senan S, Naidoo J, Mann H, Newton M, Thiagarajah P, Antonia SJ (2022) Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 40:

61. Stares M, Swan A, Cumming K, Ding TE, Leach J, Stratton C, Thomson F, Barrie C, MacLennan K, Campbell S, Evans T, Tufail A, Harrow S, MacKean M, Phillips I (2021) Hypoalbuminaemia as a Prognostic Biomarker of First-Line Treatment Resistance in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Front Nutr* 8:
62. Tavakkoli M, Wilkins CR, Mones J V., Mauro MJ (2019) A novel paradigm between leukocytosis, G-CSF secretion, neutrophil-to-lymphocyte ratio, myeloid-derived suppressor cells, and prognosis in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 9:
63. Tjokrowidjaja A, Lord SJ, John T, Lewis CR, Kok PS, Marschner IC, Lee CK (2022) Pre- and on-treatment lactate dehydrogenase as a prognostic and predictive biomarker in advanced non–small cell lung cancer. *Cancer* 128:
64. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 10:
65. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM, Fine G, Mariathasan S, McCaffery I, Mocci S, Rost S, Smith D, Dennis E, Tang SY, Damadzadeh B, Walker E, Hegde PS, Williams JA, Koeppen H, Boyd Z (2019) Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 27:
66. Verschakelen JA, Bogaert J, De Wever W (2002) Computed tomography in staging for lung cancer.
67. Volpi S, Ali JM, Tasker A, Peryt A, Aresu G, Coonar AS (2018) The role of positron emission tomography in the diagnosis, staging and response assessment of non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 6:
68. Watte G, Nunes CH de A, Sidney-Filho LA, Zanon M, Altmayer SPL, Pacini GS, Barros M, Moreira ALS, Alves RV, Zelmanowicz A de M, Matata BM, Moreira J da S (2018) Proportional weight loss in six months as a risk factor for mortality in stage IV non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol* 44:
69. Xu Z, Yang Q, Chen X, Zheng L, Zhang L, Yu Y, Chen M, You Q, Sun J (2019) Clinical associations and prognostic value of site-specific metastases in non-small cell lung cancer: A population-based study. *Oncol Lett* 17:
70. Yan P, Han Y, Tong A, Liu J, Wang X, Liu C (2021) Prognostic value of neuron-specific enolase in patients with advanced and metastatic non-neuroendocrine non-

small cell lung cancer. Biosci Rep 41:

71. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, Beasley MB, Thunnissen E, Pelosi G, Rekhtman N, Bubendorf L, Mino-Kenudson M, Yoshida A, Geisinger KR, Noguchi M, Chirieac LR, Bolting J, Chung JH, Chou TY, Chen G, Poleri C, Lopez-Rios F, Papotti M, Sholl LM, Roden AC, Travis WD, Hirsch FR, Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Wistuba I, Moreira AL (2019) Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. J Thorac Oncol 14:
72. Yin X, Chen H, Sun Y, Xiao L, Lu H, Guo W, Yang H, Zhou J, Fan K, Liang W (2024) Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio change in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with thoracic radiotherapy. Sci Rep 14:11984
73. Zaridze DG, Mukeria AF, Shangina O V., Stilidi IS (2022) Smoking cessation after lung cancer diagnosis improves disease prognosis. Malig tumours 11:
74. Zhang Y, Lu Y, Lu H, Zhang M, Zhou Y, Li X, Lv P, Zhao X (2018) Pre-treatment hemoglobin levels are an independent prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. Mol Clin Oncol

8 Danksagung

Die Idee zu der vorliegenden Arbeit entstand aus meiner langjährigen Tätigkeit in der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Lungenkarzinom, daher danke ich vor allem den Patientinnen und Patienten für das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. med. Marcus Katoh für die stets unkomplizierte und immer kollegiale Betreuung dieser Arbeit.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberate Lungenkarzinom Deutschland	11
Abbildung 2: Verteilung histologischer Subtypen Lungenkarzinom.....	12
Abbildung 3: applizierte Zyklen Immunchemotherapie (n;%)	31
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben Gesamtkollektiv	36
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve progressivfreies Überleben Gesamtkollektiv.....	37
Abbildung 6: ROC-Kurve für prätherapeutische NLR.....	38
Abbildung 7: ROC-Kurve Δ NLR	40
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach NLR	42
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben nach Δ NLR	43
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben nach Δ NLR für die Gruppe NLRlow ..	44
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben nach Δ NLR in der Gruppe NLRHigh .	45
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve progressivfreies Überleben nach NLR	46
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve progressivfreies Überleben nach Δ NLR	48
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für 12-Monate progressivfreies Überleben für Δ NLR in der Gruppe NLRlow.....	49
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für 12-Monate progressivfreies Überleben für Δ NLR in der Gruppe NLRHigh	50

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Einteilung nach UICC Auflage 8 2017	13
Tabelle 2: klinische Stadieneinteilung nach UICC/AJCC Auflage 8 2017.....	14
Tabelle 3: ECOG/Karnofsky-Index	19
Tabelle 4: TC-Score für PDL1	23
Tabelle 5: Cologne-Score für PDL1	23
Tabelle 6: IC-Score für PDL1.....	23
Tabelle 7: Verteilung ECOG nach Geschlecht.....	29
Tabelle 8: Alter bei Therapiestart.....	30
Tabelle 9: : Radioonkologische Therapie Primärtumor und/oder Metastase	30
Tabelle 10: Immunhistochemische und molekularpathologische Charakteristika.....	32
Tabelle 11: Verteilung Metastasenregionen.....	32
Tabelle 12: Radiologisches Ansprechen früh.....	33
Tabelle 13: Radiologisches Ansprechen gesamt	33
Tabelle 14: Verteilung TNM-Stadien und UICC Auflage 8	34
Tabelle 15: Ergebnisse Blutbild- und Serumparameter.....	35
Tabelle 16: Ergebnisse NLR und Δ NLR.....	35
Tabelle 17: 12 Monate Gesamt- und progressivfreies Überleben Gesamtkollektiv	37
Tabelle 18: ROC-Tabelle inkl. Youdens J für NLR prätherapeutisch.....	39
Tabelle 19: ROC-Tabelle inkl. Youdens J für Δ NLR.....	41
Tabelle 20: 12-Monate Gesamtüberleben nach Δ NLR.....	43
Tabelle 21: 12-Monate Gesamtüberleben nach Δ NLR in der Gruppe NLRlow	44
Tabelle 22: 12-Monate Gesamtüberleben nach Δ NLR in der Gruppe NLRHigh	45
Tabelle 23: 12-Monate progressivfreies Überleben nach NLR.....	47
Tabelle 24: 12-Monate progressivfreies Überleben nach Δ NLR.....	48
Tabelle 25: 12-Monate progressivfreies Überleben nach Δ NLR in der Gruppe NLRlow.....	50
Tabelle 26: 12-Monate progressivfreies Überleben nach Δ NLR in der Gruppe NLRHigh.....	51

9.3 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

