

# DISSERTATION

Checkpoint-Inhibitor assoziierte Pneumonitis beim  
Lungenkarzinom: Inzidenz, Risikofaktoren und Management –  
eine Analyse aus drei Berliner Lungenkrebszentren

Checkpoint inhibitor-associated pneumonitis in lung cancer:  
incidence, risk factors and management - an analysis from  
three Berlin lung cancer centers

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristina Unger

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Martin Witzenrath

Datum der Promotion: 20.06.2025

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Lung Cancer, 30.03.2023

Titel: „Management, risk factors and prognostic impact of checkpoint-inhibitor pneumonitis (CIP) in lung cancer – A multicenter observational analysis“

Autoren: Nikolaj Frost, Kristina Unger, Torsten Gerriet Blum, Daniel Misch, Sylke Kurz, Heike Lüders, Elisabeth Olive, Matthias Raspe, Moritz Hilbrandt, Myriam Koch, Dirk Böhmer, Carolin Senger, Martin Witzenrath, Christian Grohé, Torsten Bauer, Dominik P Modest und Jens Kollmeier.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Kurzzusammenfassung</b> .....	<b>10</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1 Epidemiologie des Lungenkarzinoms.....	13
1.2 Ätiologie des Lungenkarzinoms .....	14
1.3 Klinische Symptome.....	15
1.4 Histologie .....	15
1.5 Immunhistochemie .....	16
1.6 Molekularpathologie .....	17
1.7 Therapie des Lungenkarzinoms .....	19
1.7.1 Behandlung der Frühstadien .....	21
1.7.1.1 Operation .....	21
1.7.1.2 (Neo-) Adjuvante Chemotherapie ab Stadium II .....	21
1.7.1.3 Strahlentherapie .....	22
1.7.1.4 Kombinierte Radiochemotherapie (RCT).....	22
1.7.2 Behandlung im Stadium IV.....	23
1.7.2.1 Baseline-Diagnostik.....	23
1.7.2.2 Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren .....	23
1.7.2.3 Erstlinien-Monotherapien des NSCLC bei PD-L1-Expression $\geq 50\%$ .....	28
1.7.2.4 Kombinationstherapien unabhängig vom PD-L1 Status.....	29
1.8 Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren .....	32
1.8.1 Checkpoint-Inhibitor vermittelte Pneumonitis.....	34
1.8.2 Diagnosestellung der Checkpoint-Inhibitor vermittelten Pneumonitis .....	36
1.8.3 Therapie der Checkpoint-Inhibitor vermittelten Pneumonitis.....	37
1.9 Zielsetzung der Arbeit.....	37
<b>2 Methodik</b> .....	<b>38</b>
2.1 Erfassung der Patient*innendaten .....	38
2.2 Statistische Analyse .....	40
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>41</b>

3.1	Baseline-Charakteristika.....	41
3.2	Charakteristika CIP.....	47
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	54
4.2	Vergleich mit anderen Studien .....	54
4.3	Limitationen .....	58
4.4	Schlussfolgerung .....	59
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>60</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>71</b>
	<b>Anteilerklärung .....</b>	<b>73</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>74</b>
	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>75</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>76</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, Deutschland 1999-2018/2019 und Prognose (Inzidenz) bis 2022 je100.000 Einwohner.....	14
Abbildung 2: Häufigkeiten von Treibermutationen beim pulmonalen Adenokarzinom.....	18
Abbildung 3: Häufigkeiten von Treibermutationen beim pulmonalen Plattenepithelkarzinom.....	18
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Immunantwort auf Tumorneoantigene.....	24
Abbildung 5: Regulation der Immunantwort durch Immuncheckpoints.....	25
Abbildung 6: Das klinische Spektrum der immunvermittelten Nebenwirkungen unter Checkpoint-Inhibition.....	33
Abbildung 7: Radiologische Merkmale der Anti-PD-1-/PD-L1-assoziierten Pneumonitis, unterteilt in 5 abgrenzbare Phänotypen.....	35
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der Schweregrade innerhalb der CIPs.....	47
Abbildung 9: Verteilungsmuster in der Computertomographie in Abhängigkeit vom Schweregrad der CIP.....	48
Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patient*innen mit und ohne CIP für <b>A</b> ≥3 Monate <b>B</b> ≥6 Monate und <b>C</b> ≥12Monate.....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Klassifikation des NSCLC gemäß „World Health Organization“ (WHO)/ “International Agency For Research On Cancer” (IARC).....	16
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des NSCLC .....	19
Tabelle 3: Stadieneinteilung des NSCLC nach „Union for International Cancer Control“, Version 8 (UICC8) und TNM.....	20
Tabelle 4: Auflistung der Studienergebnisse zugelassener Immuntherapien (Mono-/Kombinationstherapien).....	31
Tabelle 5: Therapieoptionen der irAE eingeteilt nach Schweregraden.....	34
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika.....	44
Tabelle 7: CIP-Charakteristika.....	49
Tabelle 8: Lungenfunktions- und Bronchoskopie-Befunde der CIP-Patient*innen.....	53
Tabelle 9: Gepaarte Lungenfunktionswerte der CIP-Patient*innen.....	53

## Abkürzungsverzeichnis

ABCP	Atezolizumab plus Bevacizumab plus Carboplatin plus Paclitaxel
ACP	Atezolizumab plus Carboplatin plus Paclitaxel
ADC	Adenokarzinom
AIP	Akute interstitielle Pneumonie
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase)
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ASQ	Adenosquamöses Karzinom
AWMF	Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BCP	Bevacizumab plus Carboplatin plus Paclitaxel
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
CIP	Checkpoint-Inhibitor induzierte Pneumonitis
COP	Kryptogene organisierende Pneumonie (Cryptogenic organizing Pneumonia)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA	Zytotoxisches T-Lymphozyten-aktivierendes Protein (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein)
DLCO	Diffusionskapazität
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
ESMO	European Society Of Medical Oncology
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem

HER2	Humaner Epidermaler Rezeptor 2
HR	Ausfallrate (Hazard Ratio)
IARC	International Agency For Research On Cancer
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IRAE	Immune Related Adverse Event
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LCC	Large Cell Cancer (großzelliges Karzinom)
LCNEC	großzellig-neuroendokrines Karzinom (Large Cell Neuroendokrine Cancer)
MAPK	Mitogen-aktivierende Proteinkinase
MET	Mesenchymal-Epidermaler Transition
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NOS	Non Otherwise Specified (nicht anderweitig spezifiziert)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
NT-pro BNP	N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progrediente Erkrankung (Progressiv Disease)
PD-L	Programmed Death-Ligand
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PKC	Proteinkinase C
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
RCT	Radio-Chemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROS	Receptor Tyrosine Kinase
RR	Remissionsrate
SABR	Stereotaktische ablative Radiotherapie (Stereotactic Ablative Radiotherapy)
SBRT	körperstereotaktische Bestrahlung
SCC	Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Cancer)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)

SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TTF	Thyreoidaler Transkriptionsfaktor
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Operation (Video Assisted Thoracoscopic Surgery)
VC	Vitalkapazität
WHO	World Health Organization

## Kurzzusammenfassung

**Hintergrund** Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) werden seit ihrer Erstzulassung 2015 in der Therapie des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) stadienübergreifend eingesetzt. ICI-vermittelte Nebenwirkungen treten bei etwa 70% der Patient\*innen auf, ein Drittel davon mit schwerem Verlauf. Pulmonale Komplikationen sind selten, eine spezifische Charakterisierung der Checkpoint-Inhibitor induzierten Pneumonitis (CIP) steht bislang aus. Ziele dieser Arbeit waren daher, anhand einer multizentrischen Kohorte eine stadienübergreifende Inzidenz zu ermitteln, das zeitliche Auftreten im Verlauf, Diagnostik, Behandlung und Outcome zu beschreiben sowie Risikofaktoren zu identifizieren.

**Methodik** In diese retrospektive Beobachtungsstudie wurden Patient\*innen aus drei zertifizierten Lungentumorzentren in Berlin eingeschlossen, die im Zeitraum von 2015 bis 2020 aufgrund eines Lungenkarzinoms mit ICI behandelt und hinsichtlich des Auftretens einer CIP untersucht wurden.

**Ergebnisse** Insgesamt wurden 1376 Patient\*innen eingeschlossen, wovon 79 Patient\*innen (5,7%) im Median 4,0 Monate (95% KI 2,0-4,0) nach Beginn der Therapie mit ICI eine CIP entwickelten. Männer waren häufiger betroffen (73,4% vs. 26,6%,  $p=0,054$ ). 71 Patient\*innen (89,9%) benötigten eine medikamentöse Therapie, alle erhielten Steroide, in sechs Fällen (8,5%) wurde zusätzlich mit Infliximab behandelt. Darunter verschwanden die Symptome bei 59 Patient\*innen vollständig (74,7%) bzw. hielten in 8 Fällen (10,1%) trotz Therapie an. Grad 1-2 und 3-4 wurden in 48 (60,8%) und 26 (32,9%) Fällen dokumentiert. Die Immuntherapie wurde in 52 Fällen (65,8%) nach Auftreten der CIP abgebrochen. 11 Patient\*innen (13,9%) verstarben an der CIP, in einem Fall (1,3%) war das Outcome nicht ermittelbar.

**Schlussfolgerung** Die CIP ist eine potentiell lebensbedrohende Nebenwirkung der ICI. Eine regelmäßige Überwachung der Vitalparameter ist essentiell für das Management der CIP. Hierbei hat sich vor allem die Veränderung in der Lungenfunktion zum Ausgangswert als diagnostisch relevant herausgestellt. Das Bewusstsein über klinische

Symptome der CIP sind der Schlüssel um hochgradige Komplikationen einer CIP zu vermeiden.

## Abstract

**Background** Immune checkpoint inhibitors (ICI) have been used in the therapy of non-small cell lung carcinoma (NSCLC) across different stages since their initial approval in 2015. ICI-related side effects occur in approximately 70% of patients, with one-third of them experiencing severe complications. Pulmonary complications are rare, and a specific characterization of checkpoint inhibitor-induced pneumonitis (CIP) is currently lacking. The objectives of this study were, therefore, to determine the incidence across various stages based on a multicenter cohort, describe the timing of occurrence over the course, diagnostics, treatment, and outcomes, as well as identify risk factors.

**Methods** This retrospective observational study included patients from three certified lung cancer centers in Berlin who were treated with ICI due to lung carcinoma between 2015 and 2020. These patients were examined regarding the occurrence of checkpoint inhibitor-induced pneumonitis (CIP).

**Results** A total of 1376 patients were included, of which 79 patients (5.7%) developed checkpoint inhibitor-induced pneumonitis (CIP) at a median of 4.0 months (95% CI 2.0-4.0) after the initiation of ICI therapy. Men were more frequently affected (73.4% vs. 26.6%,  $p=0.054$ ). Seventy-one patients (89.9%) required drug therapy, all receiving steroids, and in six cases (8.5%), Infliximab was additionally administered. Among them, symptoms completely resolved in 59 patients (74.7%), while in 8 cases (10.1%), symptoms persisted despite treatment. Grade 1-2 and Grade 3-4 CIPs were documented in 48 (60.8%) and 26 (32.9%) cases, respectively. Immunotherapy was discontinued in 52 cases (65.8%) after the onset of CIP. 11 patients (13.9%) died from CIP, and in one case (1.3%), the outcome could not be determined.

**Conclusion** CIP is a potentially life-threatening side effect of ICI. Regular monitoring of vital signs is essential for the management of CIP. In this regard, changes in lung function from baseline have proven to be diagnostically relevant. Awareness of the clinical symptoms of CIP is key to avoiding severe complications associated with CIP.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom ist mit einer Inzidenz von 2,21 Millionen (2020) weltweit die zweithäufigste bösartige Tumorart und gleichzeitig mit 1,8 Millionen im direkten Zusammenhang mit der Diagnose stehenden Todesfällen die häufigste Krebstodesursache weltweit (1). In Deutschland erkrankten im Jahr 2018 21.900 Frauen und 35.300 Männer an einem bösartigen Tumor der Lunge (2). Das Lungenkarzinom ist damit nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Männern und nach Brust- und Kolorektalkarzinom die dritthäufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Etwa 16.500 Frauen und 28.400 Männer verstarben im Jahr 2018 an einem Lungentumor. Die spezifische Mortalität in Deutschland ähnelt dabei dem weltweiten Geschehen. So ist das Lungenkarzinom bei Männern die häufigste, bei Frauen nach Mammakarzinomen die zweithäufigste Krebstodesursache. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 69, bei Männern bei 70 Jahren. Eine niedrige relative 5-Jahres-Überlebensrate von 22% bei Frauen und 17% bei Männern resultiert in einem nur geringfügig höheren medianen Todesalter von 71 bzw. 72 Jahren (2).

Die altersspezifischen Inzidenz- und Mortalitätsraten entwickelten sich bei beiden Geschlechtern in den letzten Jahren unterschiedlich (2). Während bei Männern die Erkrankungshäufigkeit Ende der 1980er Jahre ihren Höhepunkt erreichte und nun kontinuierlich abnimmt (3), ist bei Frauen seit den 1990er Jahren eine gegenläufige Entwicklung zu beobachten. Dieser Trend ist vor allem auf veränderte Rauchgewohnheiten zurückzuführen. So hat der Zigarettenkonsum bei Frauen kontinuierlich zugenommen, während er bei Männern zurückgeht (siehe Abbildung 1) (2).

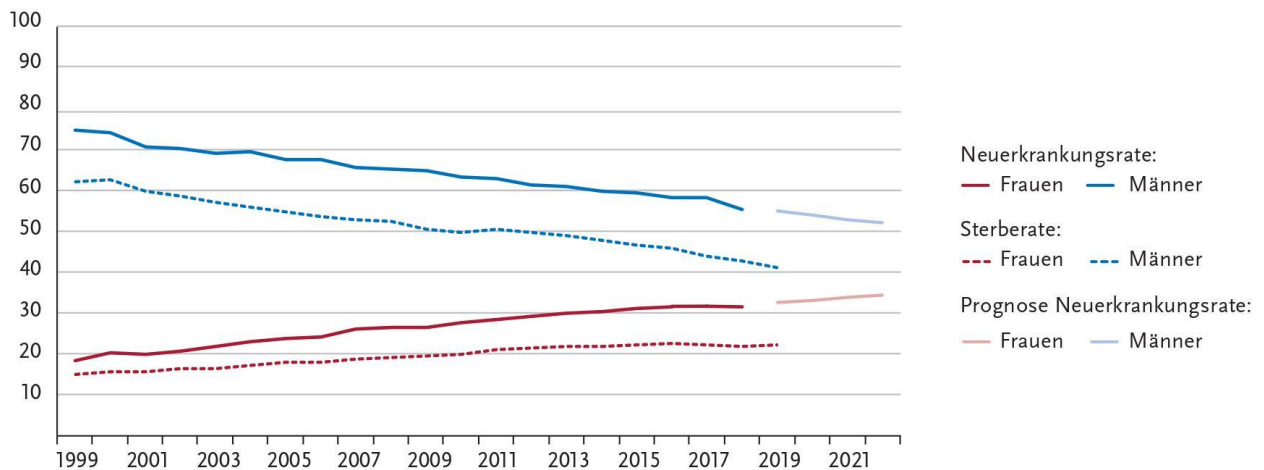


Abbildung 1 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, Deutschland 1999-2018/2019 und Prognose (Inzidenz) bis 2022 je 100.000 Einwohner. Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut, persönliche Übermittlung der Abbildung. Weiterführende Literatur siehe Krebsatlas RKI (2)

## 1.2 Ätiologie des Lungenkarzinoms

Der größte Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms ist das Rauchen. In Deutschland rauchen derzeit etwa 25% der Erwachsenen, dabei ist der Anteil rauchender Männer (27,1%) deutlich höher als bei den Frauen (19,1%). 89% der Fälle von Lungenkrebs bei Männern und 83% bei Frauen sind direkt auf den Konsum von Zigaretten zurückzuführen (4). Dabei ist die Dauer des Rauchens der wichtigste Einflussfaktor. Auch spielt die Menge konsumierter Zigaretten eine Rolle, da das Risiko proportional zur Anzahl gerauchter Zigaretten steigt (3). Neben dem Rauchen stellt auch Passivrauchen einen erheblichen Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms dar. Des Weiteren kommen Schadstoffexpositionen gegenüber ionisierender Strahlung (vor allem Radon), Metallen (Cadmium, Beryllium und Nickel), Feinstaub und Dieselmotorenemissionen, Asbest, Arsen, Chromate und polyzyklischen aromatischer Kohlenwasserstoffe als Risikofaktoren hinzu (2, 3, 5). Zudem treten bösartige Tumore in vorgeschädigtem Gewebe (Lungenfibrose, Lungennarben nach Tuberkulose oder thorakalem Perforationstrauma) vermehrt auf (3). Eine weitere wichtige Rolle spielen endogene und genetische Einflussfaktoren (6). Vor allem bei Nie-Rauchern werden genetische Komponenten diskutiert und in Studien konnten diverse ursächliche Genloci identifiziert werden (7, 8).

### **1.3 Klinische Symptome**

Das Lungenkarzinom ist in frühen Stadien oft asymptomatisch und wird teils als Zufallsbefund im Rahmen bildgebender Diagnostik für andere Indikationen entdeckt (9). In einer Studie mit 2293 Patient\*innen waren 37,8% der Zufallsbefunde Stadium I-Tumore, die generell in früheren Stadien entdeckt wurden als bei symptomatischen Patient\*innen (10).

Bei Rauchern oder Ex-Rauchern können ein neu auftretender oder sich charakterlich ändernder Husten bzw. rezidivierende Pneumonien richtungsweisend zur Veranlassung weitergehender Diagnostik sein (10). Häufige Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung („Chronic Obstructive Pulmonary Disease“, COPD) sollten ebenso den Fokus auf ein potentielles Malignom richten lassen (10). Insgesamt sind die klinischen Symptome bei Erstdiagnose wenig spezifisch und die klassische Symptomtrias aus Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Husten erlaubt ein breites differentialdiagnostisches Spektrum. Hämoptysen treten in ungefähr einem Viertel der Fälle auf (11). Weitere durch das lokale Tumorwachstum bedingte Symptome sind Heiserkeit und Stridor (9). Auch allgemeine Begleitsymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Schwäche treten häufig auf (9).

### **1.4 Histologie**

Die histologische Typisierung der Lungenkarzinome ist für die Therapieentscheidung unerlässlich. Unter den bösartigen Tumoren der Lunge kommen mit 80-90% die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) am häufigsten vor (12). Diese werden weiterhin in Adenokarzinome (ADC, 35-40%), Plattenepithelkarzinome (SCC, 25-30%) und großzellige Karzinome (LCC, 10-15%) unterteilt (13). Die neuroendokrinen Tumore und Karzinome (NET/NEC) machen 10-15% der Lungenkarzinome aus. Hierzu zählen die gut differenzierten Karzinoide und die schlecht differenzierten großzellig-neuroendokrinen (LCNEC) und kleinzelligen Karzinome (SCLC). Die histologische Klassifikation des NSCLC ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Histologische Klassifikation des NSCLC gemäß "World Health Organization" (WHO)/ "International Agency For Research On Cancer" (IARC)

Klassifikation	Differenzierung
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	Verhornend Nicht verhornend Basaloid
<b>Adenokarzinom</b>	Präinvasiv (<3cm und <5mm Invasion) Minimalinvasiv Invasiv
<b>Großzelliges Karzinom</b>	
<b>Neuroendokrine Tumore/Karzinome</b>	Karzinoid Typisches Karzinoid Atypisches Karzinoid Kleinzelliges Karzinoid (SCLC) Großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)

## 1.5 Immunhistochemie

Zur genaueren und sicheren Differenzierung der Lungenkarzinome werden immunhistochemische Zusatzfärbungen durchgeführt. Sie bieten zusammen mit der Molekularpathologie die Möglichkeit mittels genauerer Typisierung eine optimale Erstlinientherapie zu identifizieren. Beim NSCLC sollten Tumor Protein p40 (p40) und der thyreoidale Transkriptionsfaktor 1 (TTF1) zur Unterscheidung hinsichtlich einer plattenepithelialen oder Adenokarzinomhistologie gefärbt werden (14). P40 ist eine Isoform von p63, das von vielen verschiedenen Epithelien im Kern von Basalzellen des Epidermisepithels, aber auch in Basalzellen von Drüsenstrukturen in der Prostata, Mamma und den Bronchien, exprimiert wird (15). Die Färbung mit p40-Antikörpern statt p63-Antikörpern verhindert eine Fehlinterpretation von p63-positiven schlecht differenzierten ADC oder SCC (15). TTF1 wird von Clarazellen der Lunge und Typ II-Pneumozyten exprimiert und wirkt an der Expression von Surfactantprotein entscheidend mit (16). Allerdings sind ca. 20-25% der pulmonalen Adenokarzinome TTF1 negativ und werden nach Ausschluss eines extrapulmonalen Primarius als primäre Lungenkarzinome gewertet (17). Zum Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung werden Chromogranin A, Synaptophysin und CD56 eingesetzt (14). Chromogranin A wird in Sekretgranula neuroendokriner Zellen gespeichert und sezerniert, Synaptophysin kommt in synaptischen Vesikeln neuroendokriner Zellen vor, während CD56 ein neuronales

Zelladhäsionsmolekül ist, das normalerweise von Immunzellen aber auch malignen Zellen exprimiert wird (18-20).

Des Weiteren sollte die Expression des Programmed Death-Ligand1 (PD-L1) auf Tumorzellen primär als Reflextestung aufgrund des prädiktiven Wertes hinsichtlich einer Behandlung mit Checkpointinhibitoren untersucht werden. Mittels Expression von PD-L1 hemmen Tumorzellen über eine Interaktion mit Programmed Death-1 (PD-1) auf aktivierten T-Zellen die Immunantwort (21).

## **1.6 Molekularpathologie**

Tumorzellen des Lungenkarzinoms können verschiedene Treibermutationen aufweisen, die während der Karzinogenese entstanden sind. Ebenso wie die Histologie und Immunhistochemie besitzen einige dieser Mutationen eine besondere therapeutische Relevanz, da hierfür zielgerichtete Therapien existieren (12). Therapeutisch relevante Aberrationen umfassen die Mutationen von BRAF-V600E, EGFR, HER2 und KRAS sowie die Translokationen und Fusionen von ALK, cMET, NTRK, RET und ROS1.

Diese Mutationen sind hauptsächlich, aber nicht ausschließlich für das Adenokarzinom relevant. Derzeit können für etwa 40% der Patient\*innen mit Adenokarzinom therapierelevante molekulare Alterationen detektiert werden. Für das SCLC und die Plattenepithelkarzinome liegen zwar Erkenntnisse über verschiedene Mutationsmuster vor, haben aber durch das Fehlen therapeutischer Ansätze bisher keine besondere klinische Bedeutung (22).

## Häufigkeit von Treibermutationen beim Adenokarzinom des NSCLC

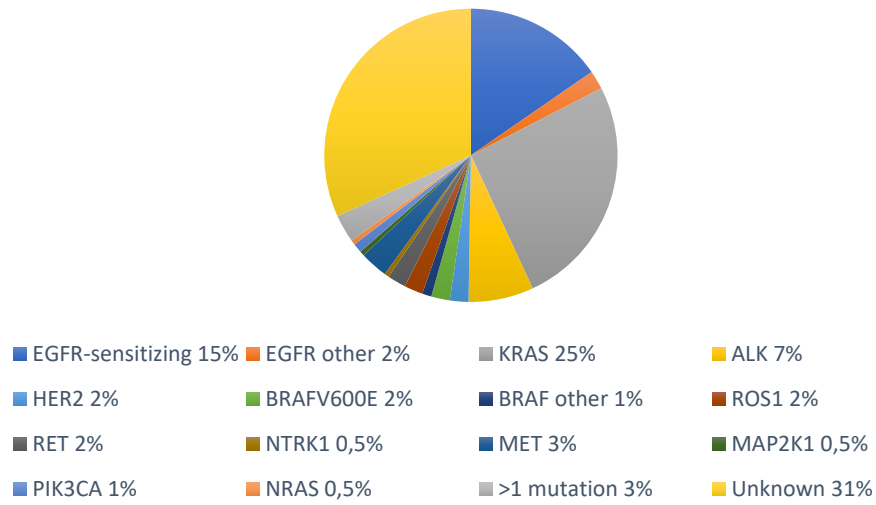


Abbildung 2 Häufigkeiten von Treibermutationen beim Adenokarzinom des NSCLC, adaptiert nach (23)

## Häufigkeit von Treibermutationen beim Plattenepithelkarzinom des NSCLC

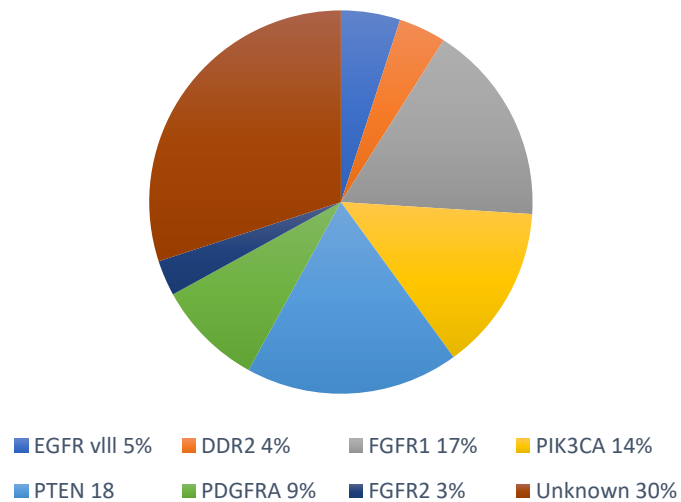


Abbildung 3 Häufigkeiten von Treibermutationen beim Plattenepithelkarzinom des NSCLC, adaptiert nach (23)

## 1.7 Therapie des Lungenkarzinoms

Die genaue Typisierung der NSCLCs ist wichtig für die Therapieentscheidung, da anhand der Typisierung und weiterer Einflussfaktoren ein individuelles Therapiekonzept für jeden Patient\*in erstellt werden sollte. Neben den bereits erwähnten spezifischen Tumormerkmalen (Histologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie) fließen zusätzlich das Tumorstadium, sowie Alter, Fitnessniveau („Performance Status“ der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) (24)) und Nebendiagnosen des Patient\*innen in die Entscheidung mit ein. Anhand des ECOG-PS kann der physische Zustand kategorisiert werden hinsichtlich der Fähigkeit eine spezifische (ggf. aggressive) Behandlung zu erhalten. Die Skala reicht von 0 (keine Einschränkungen) bis 5 (tot) (25).

Die Stadieneinteilung des NSCLC erfolgt anhand der TNM-Klassifikation, die von der „Union for International Cancer Control“ (UICC) regelmäßig editiert und erneuert wird. Aktuell gilt seit 2017 die achte Auflage (siehe Tabellen 2 und 3).

Tabelle 2 TNM-Klassifikation des NSCLC. Quelle: ESMO Leitlinie metastasiertes NSCLC

Primärtumor (T)	
<b>Tx</b>	Beurteilung des Primärtumors nicht möglich oder Tumorzellen im Sputum Bronchialsekret nachgewiesen ohne Darstellung in der Bildgebung oder Bronchoskopie
<b>T0</b>	Kein Nachweis eines Primärtumors
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor im größten Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
<b>T1a(mi)</b>	Minimalinvasives Adenokarzinom
<b>T1a</b>	Tumor ≤1cm im größten Durchmesser
<b>T1b</b>	Tumor >1cm aber ≤2cm im größten Durchmesser
<b>T1c</b>	Tumor >2cm aber ≤3cm im größten Durchmesser
<b>T2</b>	Tumor >3cm aber ≤5cm im größten Durchmesser <u>oder</u> Tumor mit den folgenden Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand zur Karina, aber ohne Infiltration dieser</li> <li>- Invasion der Pleura visceralis</li> <li>- Atelektasen oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen</li> </ul>
<b>T2a</b>	Tumor >3cm aber ≤4cm im größten Durchmesser
<b>T2b</b>	Tumor >4cm aber ≤5cm im größten Durchmesser

<b>T3</b>	Tumor >5cm aber ≤7cm im größten Durchmesser <u>oder</u> Invasion in eine der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Thoraxwand (inklusive Tumor im Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u> zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
<b>T4</b>	Tumor >7cm im größten Durchmesser <u>oder</u> direkte Infiltration des Tumors von: Diaphragma, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina <u>oder</u> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen wie der Primärtumor
<b>Lymphknoten (N)</b>	
<b>NX</b>	Beurteilung von Lymphknotenmetastasen nicht möglich
<b>N0</b>	Keine Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen ipsilateral peribronchial und/oder ipsilateralen hiliären Lymphknoten und intrapulmonare Lymphknoten, inklusive direkter Infiltration dieser
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hiliären, ipsilateralen oder kontralateralen tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
<b>Metastasen (M)</b>	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>M1a</b>	Separate Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura oder Perikard mit knotigem Befall oder maligner Pleura- der Perikarderguss
<b>M1b</b>	Singuläre extrathorakale Metastasen in einem einzigen Organ
<b>M1c</b>	Multiple extrathorakale Metastasen in einem einzigen oder mehreren Organen

Tabelle 3 Stadieneinteilung des NSCLC nach „Union for International Cancer Control“, Version 8 (UICC8) und TNM. Quelle: ESMO Leitlinie metastasiertes NSCLC

<b>Okkultes Karzinom</b>	TX	N0	M0
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IA1</b>	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
<b>Stadium IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>Stadium IA3</b>	T1c	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	T1a-c T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0

<b>Stadium IIIA</b>	T1a-c T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Stadium IIIB</b>	T1a-c T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
<b>Stadium IIIC</b>	T3, T4	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1
<b>Stadium IVA</b>	jedes T	jedes N	M1a, M1b
<b>Stadium IVB</b>	jedes T	jedes N	M1c

## 1.7.1 Behandlung der Frühstadien

### 1.7.1.1 Operation

Die Operation des Primärtumors ist in den frühen Stadien das Mittel der Wahl. Sie stellt die einzige kurativ-intendierte Lokaltherapie dar, wobei als Voraussetzung eine ausreichende kardio-pulmonale Reserve des Patient\*innen vorhanden sein muss (3). Standardmäßig wird eine Lobektomie durchgeführt, in einzelnen Fällen, zum Beispiel bei zentraler Lokalisation des Tumors, kann auch eine Pneumonektomie indiziert sein (3). Die Manschettenresektion stellt in diesem Zusammenhang eine Alternative zur Pneumonektomie dar (3). Sie erlaubt einen größeren Erhalt an gesundem Lungengewebe und ist daher vor allem für Patient\*innen mit eingeschränkter Lungenfunktion geeignet (3). Aufgrund höherer Komplikationsraten mit konsekutiv erhöhter Letalität sollten wenn immer möglich parenchymsparende Operationen (Manschettenresektion, „sleeve“-resection) einer Pneumonektomie vorgezogen werden (26).

Neben der Operation des Primärtumors sollte zusätzlich stets eine standardisierte Lymphknotendissektion erfolgen (3). Als Alternative zur offenen Thorakotomie hat sich für T1-2 Tumore die minimal-invasive, videoassistierte thorakoskopische Operation (VATS) etabliert, die mit einer geringeren postoperativen Morbidität (9) und rascherer postoperativer Erholung der Lungenfunktion assoziiert ist (27).

### 1.7.1.2 (Neo-) Adjuvante Chemotherapie ab Stadium II

Die Chemotherapie bietet viele Möglichkeiten im Vorfeld (neoadjuvant) oder nach einer Operation (adjuvant) auf den Tumor einzugehen. Eine neoadjuvante Therapie wird primär

eingesetzt, um die Tumorgröße und somit auch das Operationsfeld zu verkleinern, sodass eine komplette Resektion ermöglicht werden kann (28). Adjuvante Chemotherapie mit einer Cisplatin-haltigen Kombination wird für R0-resezierte Tumore in den Stadien II bis IIIA empfohlen (3). Nach Risikoabwägung kann sie jedoch auch für ausgewählte Patient\*innen im Stadium IB in Erwägung gezogen werden, die zusätzliche Risikofaktoren wie Infiltration der Pleura, lymphatische oder vaskuläre Infiltrationen oder mikropapilläre oder solide Subtypisierung der Adenokarzinome besitzen (9). Kürzlich erfolgten Zulassungen neoadjuvanter Chemoimmun- bzw. adjuvanter Immuntherapie nach vollständiger Resektion (R0).

#### **1.7.1.3 Strahlentherapie**

Die Bestrahlung ist eine weitere effektive Therapieoption beim NSCLC. Sie kann hyperfraktioniert, konventionell fraktioniert oder stereotaktisch erfolgen (9). Als kurativ intendierte Therapie kann sie bei funktionell inoperablen Patient\*innen in den Stadien I und IIA mittels stereotaktischer Bestrahlung (SBRT) durchgeführt werden (3). Indiziert ist die Bestrahlung des Weiteren bei operierten Patient\*innen nach inkompletter Resektion (9).

#### **1.7.1.4 Kombinierte Radiochemotherapie (RCT)**

Die RCT ist für nicht-resektable Patient\*innen im Stadium III indiziert (9). Die RCT kann sowohl sequenziell als auch simultan erfolgen, sowie die alleinige Therapie (definitive RCT) darstellen oder in Kombination mit einer Operation durchgeführt werden. Dabei erwies sich in drei randomisierten Studien (29-31) die simultane Radiochemotherapie signifikant vorteilhafter als das sequenzielle Therapieschema (3). Besteht ein hohes Risiko einer inkompletten Resektion (entsprechend R1 oder R2), sollte für diese Patient\*innen die definitive, simultane RCT gewählt werden (9). In einer Meta-Analyse von 2018 konnte gezeigt werden, dass die präoperative RCT im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie das Ansprechen des Tumors auf die Therapie erhöhen konnte, ohne die peri-interventionelle Mortalität zu steigern (32). Einen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat sie jedoch nicht (32).

## **1.7.2 Behandlung im Stadium IV**

### **1.7.2.1 Baseline-Diagnostik**

Bei Patient\*innen im Stadium IV sollte vor Einleitung der Erstlinientherapie eine Testung auf behandelbare Treibermutationen und PD-L1 Testung erfolgen, um eine optimale Grundlage zur Therapieentscheidung zu haben. Für ausgewählte Subgruppen (PD-L1  $\geq 50\%$ , ALK-/RET/ROS1-Fusionen) sind mediane Überlebenszeiten  $>5$  Jahre realisierbar (9).

### **1.7.2.2 Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren**

Das Tumorwachstum ist nicht nur abhängig von seiner eigenen genetischen Struktur, sondern wird auch von der Interaktion mit seiner unmittelbaren Umgebung bestimmt, insbesondere der Reaktion des Immunsystems (33). Die Immunantwort auf Tumorantigene erfolgt über dendritischen Zellen. Diese nehmen freigesetzte Tumorantigene auf, verarbeiten diese (Abbildung 4 Schritt 1) und wandern zum nächstgelegenen Lymphknoten (Abbildung 4 Schritt 2). Im Lymphknoten vorhandene naive T-Zellen werden nun ihrerseits aktiviert, indem ihnen von den dendritischen Zellen das aufgenommene Antigenfragment dargeboten wird (Abbildung 4 Schritt 3). Über zytotoxische T-Zellen wird die effektive Immunantwort auf das Tumorantigen vermittelt. Zunächst wandern die zytotoxischen T-Zellen zum Tumorgewebe (Abbildung 4 Schritt 4) und infiltrieren dieses (Abbildung 4 Schritt 5). Durch die anschließende, von den T-Zellen ausgelöste, Entzündungsreaktion werden die Tumorzellen zerstört (Abbildung 4 Schritt 6) (34).

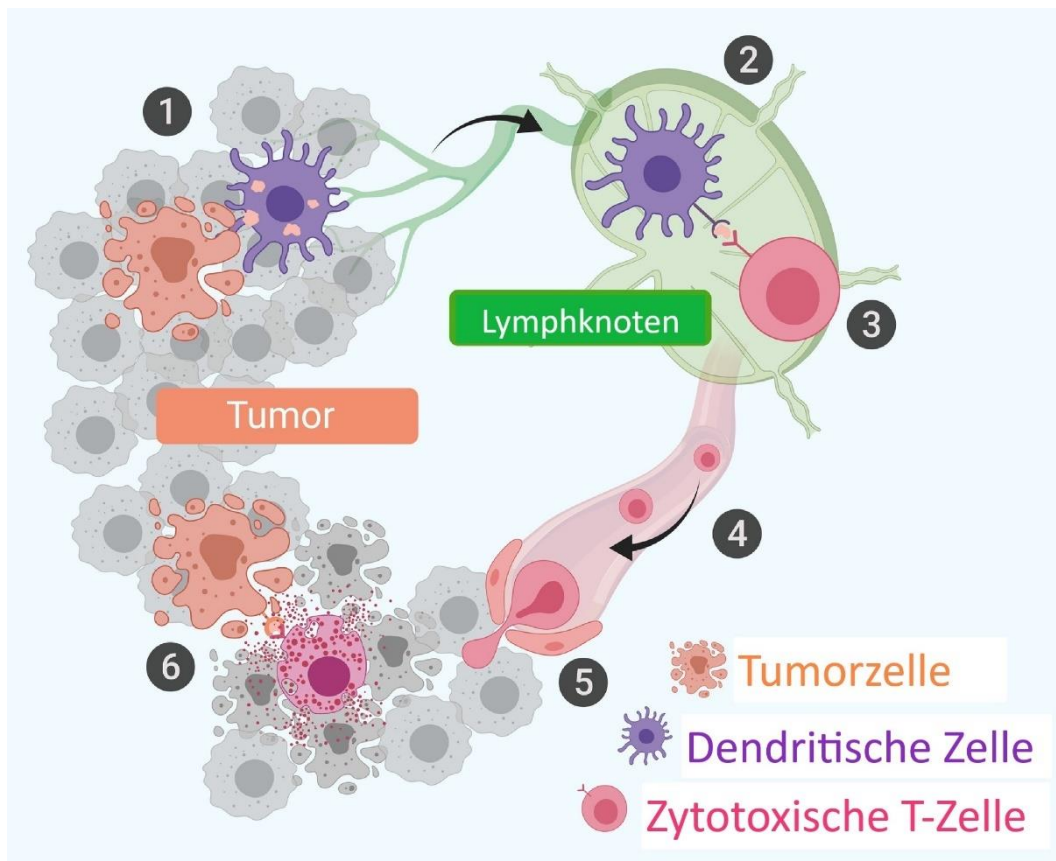


Abbildung 4 Schematische Darstellung der Immunantwort auf Tumor-assoziiertes Antigen, adaptiert nach (35)

Zur Regulation der Immunantwort existieren unter anderem auf T-Zellen bestimmte Oberflächenproteine, sogenannten Checkpoints. Sie können als Co-Inhibitor eine Immunreaktion dämpfen oder auch komplett unterdrücken. Andernfalls kann es zu einer überschießenden Immunantwort oder einem Angriff auf körpereigenes Gewebe (Autoimmunität) kommen (36). In der Immuntherapie beim Lungenkarzinom spielen insbesondere der zytotoxische T-Lymphozyten-Aktivator 4 (CTLA-4) und der Programmed Death Receptor-1 (PD-1) eine Rolle.

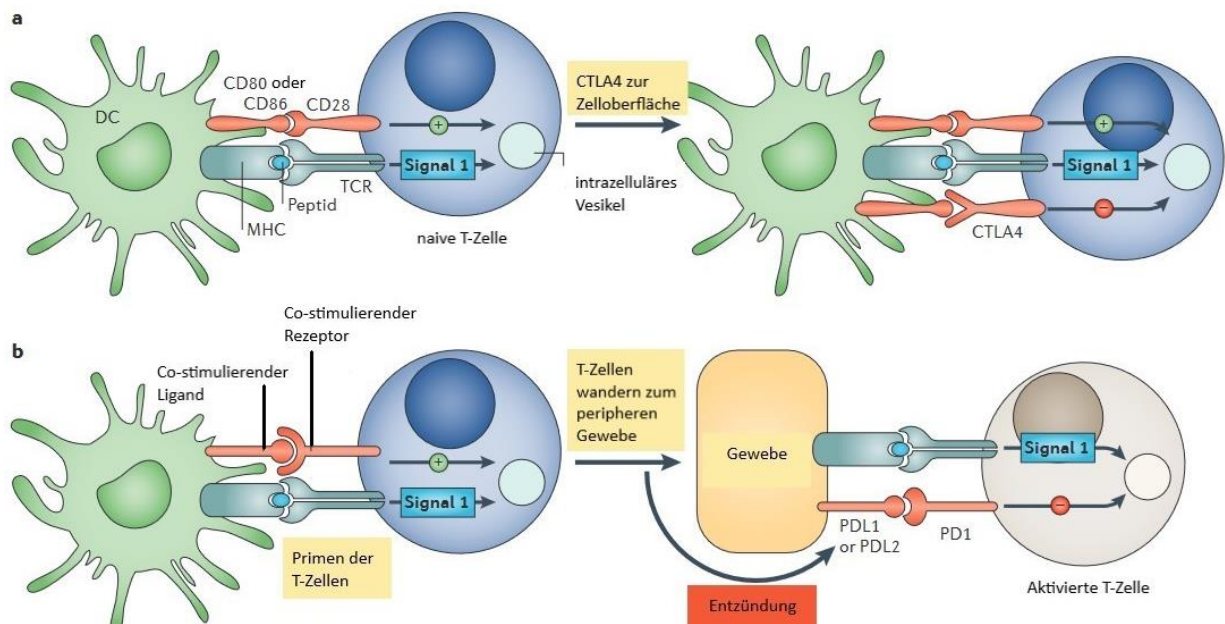


Abbildung 5 Regulation der Entwicklung einer Immunantwort durch Immuncheckpoints, adaptiert nach (21).

**a** Die dendritischen Zellen mit prozessiertem Tumorantigen aktivieren im Lymphknoten naive T-Zellen, indem sie an den Rezeptor CD28 binden. Diese Bindung erfolgt mittels des Liganden CD80 (auch B7.1 genannt) oder CD86 (auch B7.2 genannt) und induziert in der T-Zelle den Transport von intravesikulärem CTLA-4 an die Oberfläche sowie die dortige Expression. Dabei hängt die Höhe der CTLA-4-Induktion von der Amplitude der anfänglichen T-Zell-Rezeptor- (TCR) vermittelten Signalgebung ab, die zeitgleich mit anderen co-stimulatorischen Signalen stattfindet. Je stärker die Stimulation durch den TCR und CD28 erfolgt, desto mehr CTLA-4 wird exprimiert. Da CTLA-4 ein homologer Rezeptor zu CD28 ist und eine höhere Affinität sowie Avidität zu den Liganden besitzt, kann er diese abfangen und die daraus resultierende T-Zellaktivierung durch CD28 vermindern.

**b** Die von dendritischen Zellen aktivierten T-Zellen wandern in Richtung des Tumorgewebes. Dort vorhandene inflammatorische Signale führen dazu, dass PD-L1 (oder PDL-2) auf der Gewebeerfläche exprimiert wird. PD-L1 bindet an den auf T-Zellen vorkommenden PD-1 und kann so die Aktivität von T-Zellen herunterregulieren und Gewebeschäden begrenzen.

CTLA-4 kommt ausschließlich auf T-Zellen vor und reguliert die frühe Aktivierung von naiven T-Zellen. CTLA-4 wirkt der Aktivität des co-stimulatorischen T-Zell-Rezeptors (TCR) CD28 entgegen. CD28 beeinflusst die T-Zell-Aktivierung erst, wenn der TCR durch ein Antigen aktiviert wurde. Sobald die Antigenerkennung erfolgt, verstärkt die CD28-Signalgebung die TCR-Signalgebung, um weitere T-Zellen zu aktivieren. CTLA-4 teilt mit CD28 identische Liganden, CD80 (auch bekannt als B7.1) und CD86 (auch bekannt als B7.2) (21). Er kommt in T-Zellen in intrazellulären Vesikeln vor und wird abhängig von der TCR-Signalstärke zur Oberfläche transportiert. Dort interagiert er mit CD80 und CD86 und verhindert somit die Interaktion der Liganden mit CD28 (37). CTLA4 verfügt jedoch

auch über weitere Mechanismen zur T-Zell-Hemmung durch das Lösen der Bindung von CD80 und CD86 mit CD28, sowie die aktive Entfernung von CD80 und CD86 von der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen (APC) (38). Ziel der CTLA-4 Interaktion ist eine Mäßigung der Immunantwort, indem es eine massenhafte T-Zell-Aktivierung unterbindet und dabei ein konstantes Level an T-Zellaktivierung erhält (21).

Im Gegensatz zu CTLA-4 begrenzt PD-1 die Aktivität von T-Zellen in peripheren Geweben zum Zeitpunkt einer entzündlichen Reaktion beispielsweise auf eine Infektion (21, 37). PD-1 wird auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert, sobald diese aktiviert werden (39). Die Expression des Liganden von PD-1, PD-L1 (auch B7-H1 genannt), wird während einer Entzündungsreaktion in Geweben hochreguliert. Dabei sorgen proinflammatorische Zytokine wie Interferon-Gamma für eine vermehrte Expression von PD-L1 auf hämatopoetischen, endothelialen und epithelialen Zellen (37). Nach Ligandenbindung hemmt PD1 die an der T-Zell-Aktivierung beteiligten Kinasen (40). Dadurch kann die T-Zell-Aktivität verringert und einer überschießenden Immunreaktion vorgebeugt werden (21). PD-1 wird zudem auf B- und Natural Killer- (NK-) Zellen exprimiert und kann nach Ligandenbindung deren lytische Aktivität reduzieren (21). Dadurch kann die PD-1/PD-L1-Interaktion als weiterer Bestandteil in der Regulation der Immunantwort die Aktivität von NK-Zellen verändern (21) und wahrscheinlich auch Einfluss auf die Antikörperproduktion von PD-1-positiven B-Zellen nehmen (41).

Tumorzellen nutzen diese regulatorischen Mechanismen, indem sie Checkpoints durch eigene PD-L1-Expression aktivieren und dadurch die Immunantwort herunterregulieren bzw. einer Immunreaktion komplett entgehen. Immuncheckpointinhibitoren (ICI) sind monoklonale Antikörper, die ihre spezifischen Checkpoints binden und so die Aktivierung durch Tumorzellen verhindern, aber auch die reguläre Immunantwort hierdurch verstärken. Die für eine Immuntherapie zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab sind Antikörper, die PD-1 binden, Durvalumab und Atezolizumab richten sich gegen PD-L1, Ipilimumab, sowie Tremelimumab gegen CTLA-4.

2015 wurde Nivolumab von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als erster ICI in der Zweitlinientherapie von Plattenepithelkarzinomen unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen (3). In der Checkmate-017 Studie wurde Nivolumab in der Zweitlinientherapie

beim Plattenepithelkarzinom mit dem Zweitlinien-Chemotherapeutikum Docetaxel verglichen und führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit um 3,2 Monate (9,2 vs. 6 Monate). Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,59. Die HR gibt das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses, z. B. „Tod“, innerhalb eines festen Zeitraumes an. Sie ist ein deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei verschiedenen Gruppen. Bei nicht-Plattenepithelkarzinomen wurde Nivolumab in der Checkmate-057 Studie untersucht und ebenfalls mit Docetaxel verglichen. Auch hier zeigte die Therapie mit Nivolumab eine Verlängerung der Überlebenszeit um 2,7 Monate (12,2 vs. 9,5 Monate) (42). Die Ansprechrate lag mit 19% signifikant höher als bei Docetaxel mit 12% ( $p=0,02$ ) (43). Obwohl Nivolumab im PFS numerisch ein schlechteres Ergebnis zeigte (2,3 Monate vs. 4,2 Monate), war die PFS-Rate nach einem Jahr dennoch besser als unter Docetaxel (19% vs. 8%) zu bewerten (43). Unabhängig vom PD-L1-Status ist Nivolumab in der Therapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC zugelassen (3).

Im Juli 2016 folgte die Zulassung von Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie des NSCLC. Pembrolizumab wurde in der Zulassungsstudie KEYNOTE-010 in der Behandlung des vortherapierten NSCLC untersucht (44). Dabei wurden zwei verschiedenen Dosierungen (2 mg/kg und 10mg/kg) von Pembrolizumab jeweils mit Docetaxel verglichen. Die Therapie mit Pembrolizumab führte in beiden Dosierungen zu einem signifikant längeren OS (10,4 Monate (2 mg/kg) vs. 12,7 Monate (10 mg/kg) vs. 8,5 Monate). Die HR waren jeweils 0,71 für Pembrolizumab 2 mg/kg versus Docetaxel und 0,61 für Pembrolizumab 10 mg/kg versus Docetaxel. Zusätzlich traten mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen (Grad 3-5) in der Therapie mit Pembrolizumab seltener auf, als bei der Behandlung mit Docetaxel (13% vs. 16% vs. 35%). Das mediane PFS zeigte keinen signifikanten Unterschied (3,9 Monate vs. 4,0 Monate vs. 4,0 Monate).

In der Zweitlinientherapie des metastasierten NSCLC wurde Atezolizumab in der OAK-Studie mit Docetaxel verglichen. Die Daten zeigten auch hier ein verlängertes medianes OS um 4,2 Monate (13,8 vs. 9,6 Monate), allerdings ein kürzeres PFS mit 2,8 vs. 4,0 Monaten (45).

Die oben genannten Studienergebnisse sind zusammengefasst in Tabelle 4.A dargestellt.

### **1.7.2.3 Erstlinien-Monotherapien des NSCLC bei PD-L1-Expression $\geq 50\%$**

In der Monotherapie des NSCLC mit einer PD-L1-Expression über 50% sind Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab zugelassen.

Pembrolizumab wurde in der Zulassungsstudie KEYNOTE-024 in der Erstlinientherapie bei therapie-naiven Patient\*innen untersucht (46). Patient\*innen im Vergleichsarm wurden mit platinbasierter Chemotherapie behandelt. Die geschätzte OS-Rate nach 6 Monaten lag für Pembrolizumab bei 80,2% und für die Chemotherapie-Gruppe bei 72,4% (HR 0,6). Die Behandlung mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie ein signifikant höheres PFS (10,3 Monate vs. 6 Monate, HR 0,50). Die Ansprechrate von Patient\*innen mit Pembrolizumab-Therapie lag bei 44,8% im Gegensatz zu 27,8% in der Chemotherapie-Gruppe. Zusätzlich traten unter der Therapie mit Pembrolizumab weniger Nebenwirkungen (73,4% vs. 90%) und vor allem weniger schwere Nebenwirkungen (26,6% vs. 53,3%) auf.

Atezolizumab ist ein weiterer zugelassener ICI zur Monotherapie des NSCLC mit einer PD-L1-Expression über 50%, der in der Zulassungsstudie IMpower110 untersucht wurde (47). Der Vergleich erfolgte ebenfalls mit platinbasierter Chemotherapie. In der Subgruppe der Patienten mit EGFR- und ALK-Wildtyp, die die höchste PD-L1-Expression zeigten (205 Patienten von 572), war das mediane OS um 7,1 Monate bei Therapie mit Atezolizumab verlängert, als in der Chemotherapie-Gruppe (20,2 Monate vs. 13,1 Monate, HR 0,59). Das PFS betrug in der Atezolizumab-Gruppe 8,1 Monate und 5,0 Monate in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0,63).

Cemiplimab wurde im Juni 2021 von der EMA zur Erstlinientherapie des NSCLC mit einer PD-L1-Expression über 50% ohne aktivierende Treibermutationen zugelassen. Cemiplimab wurde in der EMPOWER-Lung 1-Studie als Monotherapie gegenüber Platinhaltiger Chemotherapie untersucht (48). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Cemiplimab zu einer Verlängerung des OS (Median nicht erreicht vs. 14 Monate, HR 0,57), zur Verlängerung des medianen PFS (8,7 Monate vs. 5,7 Monate, HR 0,54) und zu einer Senkung der Rate an schweren Nebenwirkungen (28% vs. 39%) führt (48).

Die Zusammenfassung der oben genannten Studienergebnisse sind in Tabelle 4B dargestellt.

#### **1.7.2.4 Kombinationstherapien unabhängig vom PD-L1 Status**

Einige ICI sind als Kombinationstherapien zugelassen und können unabhängig vom PD-L1-Status eingesetzt werden.

Beim metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC wurde Pembrolizumab placebo-kontrolliert in Kombination mit Pemetrexed und platin-basierter Chemotherapie in der KEYNOTE-189-Studie untersucht (49). Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen in der Pembrolizumab-Gruppe 19,4% und 11,3% in der Placebo-Gruppe (HR 0,6) (50). Die 5-Jahres-PFS-Rate war ebenso besser in der Pembrolizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe (7,5% vs. 0,6%, HR 0,5).

In der KEYNOTE-407-Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in der Erstlinientherapie bei Patienten mit plattenepitheliale NSCLC untersucht (51). Die Studie wurde placebokontrolliert durchgeführt. Die 5-Jahres-OS-Rate war in der Pembrolizumab-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (18,4% vs. 9,7%, HR 0,71). Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 62,2% in der Pembrolizumab-Gruppe und 38,8% in der Placebo-Gruppe.

Bei nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinomen im Stadium IV wurde Atezolizumab in der Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel in der IMpower130-Studie untersucht (52). Dabei zeigte die Kombinationstherapie mit Atezolizumab ein verbessertes OS (18,6 vs. 13,9 Monate, HR 0,79) im Vergleich zur Chemotherapie (Carboplatin plus nab-Paclitaxel). Die Atezolizumab-Gruppe zeigte zudem ein um 1,5 Monate verlängertes PFS (7,0 Monate vs. 5,5 Monate, HR 0,64) sowie eine höhere Ansprechrate von 49,2% versus 31,9%.

In der IMpower150 wurden drei verschiedene Kombinationstherapien bei Chemotherapie-naiven Patient\*innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie im Stadium IV untersucht (53). Die drei Therapiearme bestanden aus Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (ACP), Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (BCP) und Atezolizumab in Kombination mit BCP (ABCP). Hier zeigte sich ein verlängertes OS im ABCP-Arm im Vergleich zum BCP-Arm (19,2 vs. 14,7 Monate, HR 0,78), sowie ein signifikant verlängertes PFS (8,3 vs. 6,8 Monate, HR 0,62,  $p < 0,001$ ). Das

Gesamtansprechen betrug 63,5% in der ABCP-Gruppe und bei 48,0% in der BCP-Gruppe.

Im Oktober 2020 erfolgte die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC (9). In der CheckMate9LA-Studie wurde die Kombination aus Nivolumab, Ipilimumab und platin-basierter Chemotherapie mit alleiniger Chemotherapie verglichen (54). Unabhängig vom PD-L1-Status führte die Kombination im Vergleich zur Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) (15,6 Monate vs. 10,9 Monate, HR 0,66).

Im März 2023 erfolgte die jüngste Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie auf Grundlage der Phase-III-Studie POSEIDON. Hier wurden Durvalumab, Tremelimumab und Chemotherapie mit alleiniger Chemotherapie verglichen (55). Es zeigte sich ein verlängertes OS (14,0 Monate vs. 11,7 Monate, HR 0,77) und PFS (6,2 Monate vs. 4,8 Monate, HR 0,72).

Zuletzt wurde Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC bei PD-L1 positiven Patient\*innen ( $\geq 1\%$ ) aufgrund der Ergebnisse der EMPOWER-Lung03 Studie, in der Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie gegen alleinige Chemotherapie getestet wurde (56). Das mediane OS war in der Cemiplimab-Gruppe signifikant verlängert (21,9 Monate vs. 13,0 Monate, HR 0,71).

Tabelle 4C zeigt eine Zusammenfassung der genannten Studienergebnisse.

Tabelle 4: Auflistung der Studienergebnisse zugelassener Immuntherapien (Mono-/Kombinationstherapien)

A:

Histologie	Plattenepithel-Ca		alle				Nicht-Plattenepithel CA	
Studie	CheckMate 017		KEYNOTE-010		OAK		CheckMate 057	
PD-L1	TPS ≥1%		TPS ≥1% (A) oder TC3 (B)		alle		alle	
Arm	Nivolumab	Chemo	Pembrolizumab	Chemo	Atezolizumab	Chemo	Nivolumab	Chemo
N	135	137	691	343	425	425	287	268
OS	9,2	6,0	11,8 (A) 16,9 (B)	8,4 8,2	9,6	13,8	9,4	12,2
OS HR	0,59 [0,44–0,79]		0,70 [0,61–0,80] (A) 0,55 [0,44–0,69] (B)		0,73 [0,62–0,87]		0,73 [0,59–0,89]	
PFS	3,5	2,8	4,0 (A) 5,3 (B)	4,1 4,2	2,8	4,0	4,2	2,3
PFS HR	0,47 [0,37–0,81]		0,84 [0,73–0,96] (A) 0,57 [0,46–0,71] (B)		0,95 [0,82–1,10]		0,92 [0,77–1,11]	

B:

Histologie	alle					
Studie	KEYNOTE-024		IMpower 110		EMPOWER-Lung 1	
PD-L1	TPS ≥50%		TC3 oder IC3		TPS ≥50%	
Arm	Pembrolizumab	Chemo	Atezolizumab	Chemo	Cemiplimab	Chemo
N	154	151	107	98	283	280
OS	30,0	14,2	20,2	14,7	nicht erreicht	14,2
OS HR	0,63 [0,47–0,86]		0,76 [0,54–1,09]		0,57 [0,42–0,77]	
PFS	10,3	6,0	8,2	5,0	8,2	5,7
PFS HR	0,50 [0,37–0,68]		0,59 [0,43–0,81]		0,54 [0,43–0,68]	

Abkürzungen:

OS: Gesamtüberleben;

PFS: Progressionsfreies Überleben;

HR: Hazard Ratio;

TPS: tumor proportion score (Expression auf den Tumorzellen);

TC3: PD-L1 Expression ≥50% auf den Tumorzellen;

IC3: PD-L1 Expression ≥10% auf den Immunzellen;

(P)PP: (Pembrolizumab) Platin, Pemetrexed;

(A)CnabP: (Atezolizumab) Carboplatin, nab-Paclitaxel;

(A)BCP: (Atezolizumab) Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel;

(P)C(nab)P: (Pembrolizumab) Carboplatin, (nab-) Paclitaxel;

TDCT: Tremelimumab, Durvalumab, Chemo;

DCT: Durvalumab, Chemo

C:

Histologie	Adeno-Ca								Plattenepithel-Ca				Alle			
Studie	KEYNOTE-189		IMpower 130		IMpower 150		CM9LA		KEYNOTE-407		CM9LA		POSEIDON		EMPOWER Lung 3	
Arm	PPP	PP	ACnabP	CnabP	ABCP	BCP	Nivo/lpi/ Chemo	Chemo	PC(nab)P	C(nab)P	Nivo/lpi/ Chemo	Chemo	TDCT (A) oder DCT (B)	Chemo	Cemi/ Chemo	Placebo/ Chemo
N	410	20,6	451	228	402	400	246	246	278	281	115	112	338 (A) 338 (B)	337	312	154
OS	22,0	10,6	18,6	13,9	19,5	14,7	17,8	12,0	17,2	11,6	14,5	9,1	14,0 (A) 13,3 (B)	11,7 11,7	21,9	13,0
OS HR	0,56 [0,46–0,69]		0,79 [0,64–0,98]		0,80 [0,68–0,95]		0,78 [0,63–0,96]		0,71 [0,63–0,96]		0,63 [0,47–0,85]		0,77 [0,65–0,92] (A) 0,85 [0,72–1,02] (B)		0,71 [0,53–0,93]	
PFS	9,0	4,9	7,0	5,5	8,4	6,8	7,0	6,0	8,0	5,1	5,6	4,3	6,2 (A) 5,5 (B)	4,8 4,8	8,2	5,0
PFS HR	0,48 [0,41–0,59]		0,64 [0,54–0,77]		0,57 [0,48–0,67]		0,72 [0,59–0,86]		0,59 [0,49–71]		0,60 [0,44–0,81]		0,72 [0,60–0,86] (A) 0,74 [0,62–0,89] (B)		0,56 [0,44–0,70]	

## **1.8 Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren**

Die Hauptwirkung der Checkpoint-Inhibitoren ist die Steigerung der Aktivität des Immunsystems, womit Tumorzellen effektiver von der körpereigenen Immunabwehr bekämpft werden können (57). Diese Steigerung der Immunaktivität hat allerdings zur Folge, dass ggf. die Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz nicht mehr richtig funktioniert. Daher treten als Hauptnebenwirkung der ICI vor allem Autoimmunphänomene auf, die als immune-related adverse events (irAE) bezeichnet werden (36). Diese irAEs sind häufige Nebenwirkungen und kommen bei bis zu 70-90% der Patient\*innen vor (Behandlung mit anti-CTLA4 bzw. PD-(L)1) (58). Bei Patient\*innen die einen PD-1- oder PD-L1-Antikörper erhalten haben, betrifft dies etwa 70% der Behandelten (58). Das zeitliche Auftreten von irAEs variiert dabei zum Teil erheblich. Oftmals entwickeln Patient\*innen ICI-bedingte Nebenwirkungen in den ersten Wochen bis Monaten nach Therapiebeginn, sie können aber auch noch Monate nach Therapieende in Erscheinung treten (57-59). Grundsätzlich können irAEs in jedem Organ vorkommen (siehe Abbildung 4), treten aber vermehrt im Gastrointestinaltrakt, endokrinen Drüsen, Haut und Leber auf (57).

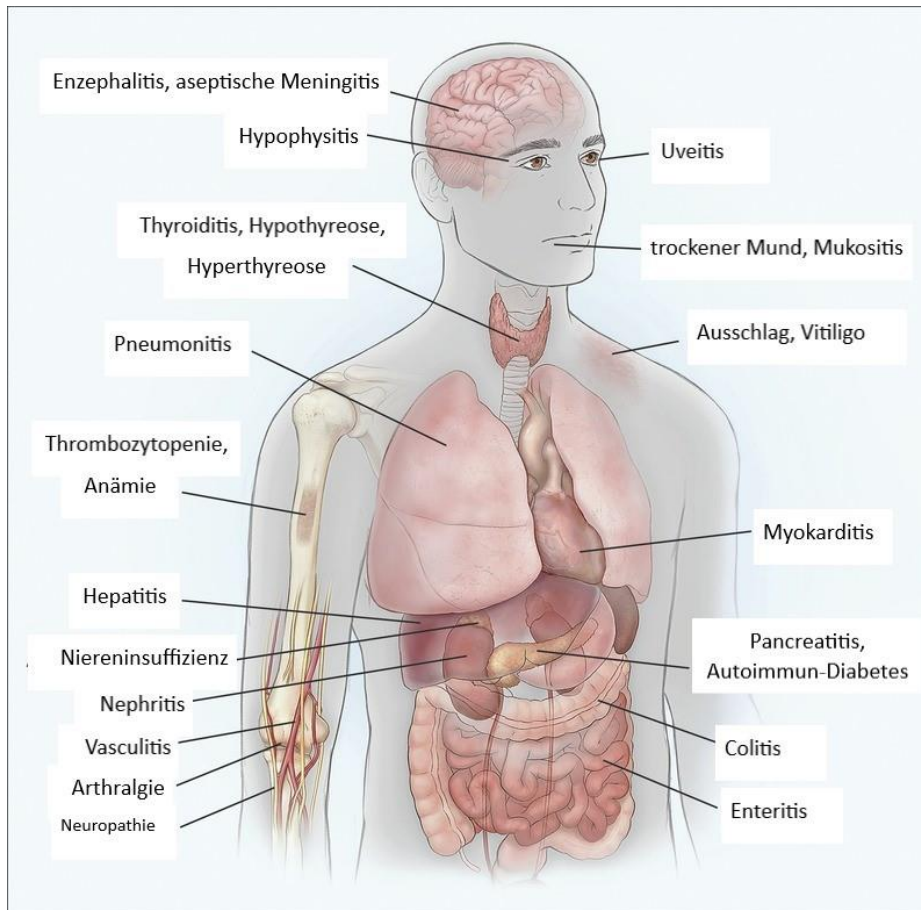


Abbildung 6 Das klinische Spektrum der immunvermittelten Nebenwirkungen bei Immuntherapie, adaptiert nach (57).

Des Weiteren scheinen sich die vorkommenden irAEs bei den Patient\*innen abhängig vom eingesetzten ICI zu unterscheiden. Bei der Therapie mit CTLA-4-Antikörpern kommen häufiger Kolitiden und Hypophysitiden vor, während die Anti-PD-1-/Anti-PD-L1-Therapie vermehrt mit Pneumonitiden und Schilddrüsenfunktionsstörungen assoziiert ist (57). Generell ist die Therapie von irAEs von ihrem jeweiligen Schweregrad abhängig und erfolgt ab  $\geq$ Grad II in der Regel mit Glukokortikoiden (57). Manche irAEs wie Thyreoditiden verlaufen oftmals selbstlimitierend, weshalb es bei milden Verläufen keiner Therapie bedarf (60). Bei schweren Verläufen wiederum kann zusätzlich zu Glukokortikoiden eine weitere immunsuppressive Therapie hinzugenommen werden (57). Tabelle 5 zeigt die Einteilung in Schweregrade und den daraus resultierenden Therapieoptionen.

Tabelle 5 Therapieoptionen der irAE eingeteilt nach Schweregraden

Schweregrad (CTCAE 4:0)	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Immuntherapie Behandlung</b>	Fortführen	Pausieren	Pausieren	Pausieren
<b>Kortikosteroide</b>	vielleicht	Ja (Dosis 0,5-1 mg/kg KG p.o.)	Ja (Dosis 2-4 mg/kg KG p.o.)	Ja (Dosis 4mg/kg KG bolus i.v.)
<b>Wiederaufnahme der Immuntherapie</b>	-	Ja	Literatur: ESMO: ? ASCO: Nein SITC: vielleicht	Nein

### 1.8.1 Checkpoint-Inhibitor vermittelte Pneumonitis

Eine seltene, aber ernstzunehmende Komplikation der ICIs, ist die Checkpoint-Inhibitor induzierte Pneumonitis (CIP). Die Inzidenz der CIP als Nebenwirkung der Immuntherapie des NSCLCs beträgt etwa 4% (61), variiert aber stark (60). Ebenso ist die CIP klinischerseits bisher unzureichend beschrieben, was dem geringen bisherigen Bewusstsein geschuldet ist (59). Sie stellt sich klinisch unspezifisch mit allgemeinen Symptomen wie Husten, progredienter Luftnot, Fieber oder Brustschmerz dar, kann aber auch asymptomatisch verlaufen (61). In der Computertomographie (CT) finden sich keine eindeutigen pathognomonischen Merkmale für eine Pneumonitis (59). Radiomorphologisch kann sich die CIP mit milchglasartigen Infiltraten oder wie eine kryptogen-organisierende Pneumonie (COP) darstellen. Weiterhin können auch Merkmale einer akuten interstitiellen Pneumonie (AIP) oder Hypersensitivitäts-Pneumonitis zu finden sein (59, 61). Die radiomorphologischen Subtypen sind in Abbildung 7 dargestellt.






<b>Radiologische Subtypen</b>	<b>Repräsentatives Bild</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>kryptogen-organisierende Pneumonie (COP)</b>		diskrete fleckige Konsolidierungen mit oder ohne Luftschnüßelungen  vorwiegend subpleurale oder peribronchiale Verteilung
<b>Milchglasartige Infiltrate</b>		diskrete fokale Bereiche mit erhöhter Abschwächung  erhaltene bronchovaskuläre Struktur
<b>akute interstitielle Pneumonie (AIP)</b>		interstitielle Zeichnungsvermehrung, Verdickung intralobulärer Septen, peribronchovaskuläre Infiltrationen, Honeycomb-Muster in schweren Patientenfällen
<b>Hypersensitivitäts-Pneumonitis</b>		zentrallobuläre Knötchen  Bronchiolitis-ähnliches Erscheinungsbild
<b>Pneumonitis nicht anderweitig spezifiziert</b>		Mix aus knotigen und anderen Subtypen  passt nicht eindeutig in andere Subtyp-Klassifikationen

Abbildung 7 Radiologische Merkmale der Anti-PD-1-/PD-L1-assoziierten Pneumonitis, unterteilt in 5 abgrenzbare Phänotypen, adaptiert nach (61).

Möglicherweise kann eine Veränderung in der Lungenfunktion hinweisgebend auf eine CIP sein. Dabei würde eine restriktive Ventilationsstörung mit Einschränkungen der Vital- und Diffusionskapazität für das Vorhandensein einer CIP sprechen (62). Als direkter Risikofaktor für das Entwickeln einer CIP wurde bisher die Kombinationstherapie aus PD-1-/PD-L1-Antikörper mit einem CTLA-4-Antikörper beschrieben (36, 59). Der generelle Einsatz von PD-1-Antikörpern scheint auch das Risiko für die Entwicklung einer CIP um mindestens das 1,5- bis 2-fache zu erhöhen (57, 59). Ebenso wird derzeit der Histologie-Typ des NSCLCs als Risikofaktor diskutiert (36, 63). So scheinen Patient\*innen mit Plattenepithelkarzinom-Histologie ein höheres Risiko aufzuweisen (64).

### **1.8.2 Diagnosestellung der Checkpoint-Inhibitor vermittelten Pneumonitis**

Die Diagnosestellung der CIP ist nicht immer eindeutig, da es keine pathognomonischen Merkmale gibt, die eine eindeutige Diagnosestellung zulassen (65). Die europäische („European Society of Medical Oncology“ (ESMO)) und amerikanische Krebsgesellschaft („American Society of Clinical Oncology“ (ASCO)) sowie die „Society for Immunotherapy of Cancer“ (SITC) haben Leitlinien erarbeitet, nach denen die Diagnosestellung erfolgen kann. Grundsätzlich sollte bei Verdacht einer CIP zunächst eine Bildgebung erfolgen, wobei die Fachgesellschaften unterschiedliche Modalitäten empfehlen (59, 65). Weiterhin sollten Infekt-Parameter im Blut bestimmt und gegebenenfalls eine Urinprobe auf Erreger untersucht werden. Auch Blutkulturen können für den Ausschluss eines Infekts hilfreich sein (65). Des Weiteren können Sputum-Proben zur Suche nach einer viralen oder bakteriellen Infektion abgenommen werden (59, 65). Ab einer CIP Grad 2 sollte zusätzlich eine Bronchoskopie mit BAL erwogen werden, eine Biopsie aber nur bei Unsicherheit der Diagnose erfolgen (65). Eine Lungenfunktionsprüfung inklusive Bestimmung der Diffusionskapazität (DLCO) kann entweder ab Grad 1 bei Patient\*innen, die eine vorherige Lungenfunktionsprüfung erhalten haben (65), oder ab Grad 2 bei der Diagnosestellung helfen (59).

Differentialdiagnostisch können eine Strahlenpneumonitis oder Radiation Recall Pneumonitis (RRP) in Betracht kommen. Die Strahlenpneumonitis tritt etwa 4-12 Wochen nach Abschluss der Strahlenbehandlung auf und äußert sich in ähnlicher Symptomatik wie die CIP mit Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerz und erhöhter Temperatur (66). Die RRP zeigt ein ähnliches symptomatisches Erscheinungsbild. Sie stellt eine akute Entzündungsreaktion im vorbestrahlten Lungenareal dar, die durch eine Hypersensitivitätsreaktion auf anschließend gegebene antineoplastische Substanzen wie Chemotherapien und ICI hervorgerufen wird (67). Da die Strahlenpneumonitis und RRP neben einer ähnlichen Symptomatik wie die CIP auch ein ähnliches Erscheinungsbild in der CT haben, lassen sich diese Nebenwirkungen oftmals nur schwer voneinander unterscheiden (68). Die Strahlenpneumonitis und RRP treten allerdings immer nur im vorbestrahlten Lungenareal auf, wohingegen die CIP über das vorbestrahlte Areal hinaus geht (68).

### **1.8.3 Therapie der Checkpoint-Inhibitor vermittelten Pneumonitis**

Die Therapie der CIP richtet sich nach dem Schweregrad, der nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) eingeteilt wird (69). Insgesamt gibt es 5 Stufen, bei der die CIP Grad 1 die mildeste Form darstellt. Patient\*innen zeigen hier noch keine Symptome, die CIP wird allein aufgrund des radiologischen Bildes diagnostiziert, bei der sich der Befund auf einen Lungenlappen oder weniger als 25% des Lungenparenchyms beschränkt (70). Eine Intervention ist nicht notwendig, Patient\*innen sollten aber überwacht werden. Dabei sollten wöchentlich physische Veränderungen erfragt werden, sowie ausführliche körperliche Untersuchungen und pulsoximetrische Messungen erfolgen. Die CIP Grad 2 ist charakterisiert durch das Vorhandensein von klinischen Symptomen und zusätzlich auffälliger Bildgebung. Der Befund kann in mehr als einem Lungenlappen zu sehen sein, oder betrifft 25-50% des Lungenparenchyms. Therapeutisch sollte die Immuntherapie pausiert und die Gabe von Glukokortikoiden eingeleitet werden. Sind die Symptome schwerer, sodass eine Sauerstoffgabe nötig und/oder die Einweisung ins Krankenhaus angezeigt ist, handelt es sich um eine CIP Grad 3. Typischerweise sind alle Lungenlappen betroffen oder mehr als 50% des Lungenparenchyms. Aufgrund der Schwere des irAEs sollte die Immuntherapie dauerhaft ausgesetzt werden. Glukokortikoide sind auch hier indiziert. Tritt innerhalb von 48 Stunden dennoch keine Besserung auf, sollte eine zusätzliche immunsuppressive Behandlung mit bspw. Infliximab oder Mycophenolat-Mofetil erfolgen. Die CIP Grad 4 beschreibt eine lebensbedrohliche Situation mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz und ggf. der Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung (Beatmung). Der Schweregrad 5 bezeichnet den Tod der Patient\*innen durch die CIP. Nach vollständigem Abklingen der Beschwerden, kann die Immuntherapie bei Patient\*innen mit milden Symptomen (Grad 1 und 2) wieder aufgenommen werden. Eine Re-Exposition bei überstandener CIP Grad 3 sollte individuell nach klinischem Verlauf und anderen Therapieoptionen entschieden werden. Nach einer CIP Grad 4 sollte auf weitere ICI-Gaben verzichtet werden, da das Risiko einer erneuten Nebenwirkung mit schwerem Verlauf hoch ist (57, 71).

### **1.9 Zielsetzung der Arbeit**

Die CIP ist eine ernstzunehmende Nebenwirkung der noch relativ neuen Checkpoint-Inhibitoren, die bisher nur in wenigen Studien beschrieben ist. Die entsprechenden Fallzahlen, die sich auf die CIP bei Patient\*innen mit NSCLC beschränken, sind zudem

sehr klein. Zu den Zielen dieser Arbeit gehörte die Inzidenzbestimmung der CIP in einer großen Kohorte, die sich aus Patient\*innen mit NSCLC und Immuntherapie in drei großen Lungentumorzentren Berlins zusammensetzt. Weiterhin sollten CIP-spezifische Charakteristika anhand des zeitlichen Auftretens im Verlauf, den Befunden in der CIP-Diagnostik, der Behandlung und dem Outcome näher charakterisiert werden. Zudem lag ein Schwerpunkt auf der Ermittlung von Risikofaktoren, die zum Auftreten einer CIP bei Patient\*innen mit NSCLC führen können.

## **2 Methodik**

### **2.1 Erfassung der Patient\*innendaten**

Für diese retrospektive Kohortenstudie wurden Patient\*innen aus drei Lungentumorzentren in Berlin rekrutiert (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Lungenklinik Heckeshorn im Helios Klinikum Emil von Behring, Evangelische Lungenklinik).

Die Auswahl der Patient\*innen in allen Einrichtungen erfolgte unter Zuhilfenahme der Datenbank Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS), in der alle Patient\*innen mit dem Diagnoseschlüssel C nach ICD10 „bösartige Neubildung“ eingetragen werden, die in den jeweiligen Institutionen diagnostiziert oder behandelt wurden. Zur Ermittlung der Patient\*innen mit Lungenkarzinom, wurde zunächst nach dem Diagnosecode C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ selektiert. Unter den identifizierten Patient\*innen wurden dann diejenigen erfasst, die in den Jahren 2015 bis 2019 mit einem Checkpoint-Inhibitor behandelt wurden. Das hieraus resultierende Patient\*innenkollektiv stellt die Grundgesamtheit der Patient\*innen in dieser Studie dar. Für die Ermittlung der Patient\*innen mit CIP wurde im Klinikinformationssystem (KIS) SAP der ICD10-Code J70 „Krankheiten der Atmungsorgane durch sonstige exogene Substanzen“ abgefragt und mit den bereits erfassten Patient\*innen mit NSCLC und Immuntherapie abgeglichen. Darüber hinaus wurden alle Patient\*innenakten vom bereits ermittelten Gesamtkollektiv zusätzlich angesehen, um tatsächlich alle Patient\*innen mit CIP unter Immuntherapie zu erfassen.

Die Identifikation von Patient\*innen-, tumor- und behandlungs-spezifischer Daten erfolgte über das KIS. Für die Charakterisierung der Gesamtkohorte wurden Alter, Geschlecht, ECOG sowie das Sterbedatum erfasst. An tumorspezifischen Daten wurden das Datum und Stadium bei Erstdiagnose sowie die TNM-Klassifikation dokumentiert. Weiterhin wurden Histologie-Typen, etwaige Treibermutationen sowie die PD-L1-Expression, das initiale Konzept (kurativ/palliativ), Metastasenanzahl und -lokalisierung dokumentiert. Als Spezifikationen der Immuntherapie wurden Therapiebeginn, Substanz sowie Therapielinie, etwaige Unterbrechungen (mit Datum, zeitlicher Dauer und Grund), bestes Ansprechen sowie ein eventuelles Rezidiv bzw. Progression der Erkrankung erfasst. Darüber hinaus wurden Daten zur Bestrahlung mit dazugehörigen Lokalisationen, Dosis und Bestrahlungszeitraum ermittelt.

An spezifischen CIP-Merkmalen wurden das Datum des Auftretens klinischer Symptome und radiologischer Befunde mit spezifischen CT-morphologischen Mustern erfasst. Ebenso dokumentiert wurden Befunde im Rahmen der Diagnosestellung erfolgter Bronchoskopien, ggf. inklusive bronchoalveolärer Lavage (BAL). Weiterhin wurden gepaarte Lungenfunktionsbefunde zu Beginn der Immuntherapie sowie bei Diagnosestellung der CIP, der Schweregrad der CIP nach CTCAE, Behandlungsbeginn und Substanz mit Immunsuppressiva, das Outcome und ein eventueller Abbruch der Immuntherapie bestimmt.

Das radiologisch beste Ansprechen auf die Immuntherapie wurde nach den „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST-Kriterien) beurteilt (72). Dabei gibt es vier verschiedene Stufen, in die das beste Ansprechen eingeteilt wird, komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) und primär progrediente Erkrankung (PD). CR beschreibt die bestmögliche Situation, nämlich das komplette Verschwinden aller im Erstbefund definierten Target-Läsionen, sowie die Reduktion aller pathologischen Lymphknoten auf kleiner als 10mm in ihrer kurzen Achse. Die PR ist charakterisiert durch eine 30-prozentige Reduktion der Summe der Durchmesser aller Target-Läsionen, bezogen auf die Größe aller Target-Läsionen des Erstbefundes. PD ist definiert als eine Zunahme um mindestens 20% in der Summe der Durchmesser aller Target-Läsionen, sowie eine absolute Zunahme um mindestens 5mm. Ebenso ist das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen als Progression zu werten. Die SD charakterisiert sich durch die nicht ausreichende Zunahme der Target-Läsionen, um zu

einer PD gezählt zu werden, sowie die nicht ausreichende Reduktion der Target-Läsionen für die Einordnung in eine PR. Als Referenz dient die kleinste Summe der Durchmesser im gesamten Beobachtungszeitraum.

Patient\*innendaten wurden in allen drei Einrichtungen für Patient\*innen mit CIP erfasst, zudem wurde ein Kontrollsatz aus der Charité-Kohorte für Charité-Patient\*innen mit ICI ohne CIP dokumentiert.

Im Antrag EA2/060/20 erfolgte die Zustimmung der Ethik-Kommission der Charité zur Erhebung der Patient\*innendaten. Die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin, zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurde beachtet.

## **2.2 Statistische Analyse**

Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels IBM SPSS® Statistics (Version 27) und wurden vom Institut für Biometrie überprüft. Mittels deskriptiver Statistik wurden die Häufigkeiten berechnet. Für nominale Variablen wurden die Anzahl (n) und die prozentuale Häufigkeit, für kontinuierliche Variablen der Median inklusive des 95%-Konfidenzintervalls (95% KI) verwendet. Zur Ermittlung von Zusammenhängen zwischen den Merkmalen, wie etwa Geschlecht der Patient\*innen, initiales Therapiekonzept und verwendeter ICI, und dem Auftreten einer CIP, sowie dem Herausarbeiten signifikanter Unterschiede wurde für kategoriale Variablen der Pearson Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Er wurde auch für die Erhebung von Zusammenhängen zwischen den Merkmalen, wie beispielsweise radiologischer Befund bei Bestrahlung und Zeit zwischen klinischen Symptomen bis zur Behandlung der CIP, und Verlauf der CIP verwendet. Er ist ebenso relevant zur Ermittlung der Stärke und Richtung der Zusammenhänge (73). Bestand eine erwartete Häufigkeit kleiner 5, so wurde der exakte Test nach Fisher berechnet. Das Signifikanzniveau  $p$  wurde ab einem Wert von  $p < 0,05$  als signifikant eingeteilt. Für die Ermittlung der Zusammenhänge zwischen einer abhängigen binären Variable und einer oder mehreren unabhängigen Variablen wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Diese Analyse wurde für die Erhebung von Zusammenhängen zwischen den einzelnen Merkmalen der Patient\*innen verwendet. Die Nachverfolgung der Kohorte erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode, anhand derer die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bestimmt werden konnte. Zur Ermittlung der Nachverfolgungszeit

wurde die reverse Kaplan-Meier-Methode angewendet. Um herauszufinden, ob die Vitalkapazität (VC) und Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid (DLCO) in der Lungenfunktionstestung sich prätherapeutisch von der Testung nach dem Ereignis CIP unterscheiden, wurde der t-Test für gepaarte Stichproben angewendet. Dieser testet, ob sich die Mittelwerte von zwei abhängigen Stichproben unterscheiden (74). Für die weitergehende Testung, ob sich die Differenz zwischen der VC zu Therapiebeginn und nach dem Auftreten der CIP (VC-Delta) und die Differenz der DLCO zu Therapiebeginn und nach der Diagnose CIP (DLCO-Delta) in Abhängigkeit des Schweregrades der CIP voneinander unterscheiden, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dieser testet, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind (75). Weiterhin wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen der Dauer der Steroidgabe, abhängig vom Schweregrad der CIP und der Steroiddosis abhängig vom CIP-Schweregrad herauszuarbeiten. Zusätzlich wurden Landmark-Analysen durchgeführt, um potentielle Verzerrungen der Überlebensdaten auszuschließen, da die Patient\*innen eine ausreichend lange Überlebenszeit aufweisen müssen, um überhaupt eine CIP entwickeln zu können.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Baseline-Charakteristika**

Insgesamt konnten 1376 Patient\*innen in den drei Lungentumorzentren (Charité n=431, Lungenklinik Heckeshorn n=492, Evangelische Lungenklinik Berlin N=453) in der Zeit von 2015 bis 2020 ermittelt werden, die eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten haben. Der Altersmedian bei Beginn der Immuntherapie lag bei 66,0 Jahren (65,0-66,0 Jahre, 95% KI) und 71,6% der Patient\*innen hatten einen guten bis sehr guten ECOG von 0 bis 1. Häufigste Tumorentitäten mit insgesamt 87,5% der Fälle waren das Adenokarzinom (n= 806, 58,6%) und das Plattenepithelkarzinom (n=398, 28,9%). Bei 126 Patient\*innen (25,7%) lag initial ein kuratives Konzept vor. Am häufigsten erhielten die Patient\*innen Pembrolizumab (56,7%), gefolgt von Nivolumab (28,9%) und Atezolizumab (10,8%). Dabei wurden die ICI selten adjuvant (2,3%) gegeben, sondern häufig in erster Linie (48,4%) oder  $\geq$  zweiter Linie (49,3%). 37,7% der Patient\*innen erfuhren unter der Therapie eine partielle (PR) oder komplette Remission (CR). Etwa Zweidrittel der Patient\*innen wurden zusätzlich bestrahlt, davon 27% in kurativer

Intention. Häufigste Form der kurativen Bestrahlung war die Radiochemotherapie (75,9%). Von allen Patient\*innen, die eine Bestrahlung erhalten haben, wurde mehr als die Hälfte am Thorax bestrahlt und hiervon wiederum etwas mehr als ein Drittel an der Lunge.

Insgesamt entwickelten 79 Patient\*innen (28 Fälle an der Charité, 41 Fälle in der Lungenklinik Heckeshorn, 10 Fälle in der Evangelischen Lungenklinik) eine CIP, entsprechend einer Inzidenz von 5,7%. Die CIP trat im Median 4,0 Monate (2,8-4,7 Monate, 95% KI) nach Beginn der Immuntherapie auf. Es waren insgesamt mehr Männer als Frauen (73,4% vs. 26,6%,  $p=0,054$ , Chi-Quadrat-Test) betroffen. Der ECOG lag initial bei 41,8% der CIP-Patient\*innen im guten bis sehr guten Bereich von 0 oder 1. Der Anteil bei den Patient\*innen ohne CIP war mit 78,9% höher. Insgesamt war der Unterschied im ECOG zwischen beiden Gruppen signifikant ( $p<0,001$ , Chi-Quadrat-Test).

In beiden Gruppen war Pembrolizumab der am häufigsten gegebene Antikörper, gefolgt von Nivolumab. Bei den Patient\*innen mit CIP findet sich Durvalumab als dritthäufigster gegebener Antikörper (10,1%) im Gegensatz zu Atezolizumab in der Gruppe der Patient\*innen ohne CIP (9,4%). Lediglich 1,2% der Patient\*innen ohne CIP haben Durvalumab als ICI bekommen. Der Unterschied der gegebenen Substanzen ist höchstsignifikant ( $p<0,001$ , Exakter Test nach Fisher), ebenso wie die Therapielinie ( $p=0,002$ , Chi-Quadrat-Test). In der Gruppe der Patient\*innen mit CIP wurde der ICI häufiger adjuvant gegeben (12,7% vs. 3,5%). Ebenso signifikant ist der Unterschied zwischen der Gruppe der adjuvant therapierten Patient\*innen und denen mit ICI in erster Linie oder höher (32,3% vs. 5,13%;  $p<0,001$ , Chi-Quadrat-Test). Im Vergleich zwischen den therapienaiven Patient\*innen, die den ICI adjuvant oder in erster Linie bekommen haben, zu den Patient\*innen mit ICI in zweiter Linie oder darüber, ergab sich ein geringeres Signifikanzniveau (7,32% vs. 4,12%;  $p=0,014$ ).

Das beste Ansprechen auf die Immuntherapie zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Patient\*innen mit CIP und ohne CIP ( $p<0,001$ , Chi-Quadrat-Test). Bei 53,1 % der Patient\*innen mit CIP gab es ein gutes bis sehr gutes Ansprechen auf die Immuntherapie (CR  $n=2$ , 2,5%; PR  $n=40$ , 50,6%). Im Vergleich zur Gruppe mit einem schlechteren Ansprechen entwickelten diese Patient\*innen häufiger eine CIP (22,7% vs. 12,1%;  $p=0,03$ , Chi-Quadrat-Test).

Im Unterschied zu den Patient\*innen ohne CIP, hatten fast die Hälfte der CIP-Patient\*innen initial ein kuratives Konzept erhalten (43% vs. 22,8%,  $p < 0,001$ , Exakter Test nach Fisher). Fast Dreiviertel aller CIP-Patient\*innen wurden bestrahlt, in der Nicht-CIP-Kohorte waren es weniger als Zweidrittel (73,4% vs. 64,3%,  $p = 0,122$ , Chi-Quadrat-Test). Dabei haben etwas weniger als die Hälfte der CIP-Patient\*innen (44,8%) eine kurative Therapie erhalten. Bei den Patient\*innen ohne CIP lag der Anteil bei weniger als einem Viertel (23,2%). Bestrahlte Patient\*innen mit kurativer Dosis bekamen eher eine CIP, als diejenigen mit palliativer Dosis (30,2% vs. 13,6%,  $p = 0,002$ , Exakter Test nach Fisher). Bei den bestrahlten Patient\*innen konnte zusätzlich festgestellt werden, dass die Patient\*innen, die an der Lunge bestrahlt wurden, häufiger eine CIP entwickelten als Patient\*innen ohne Lungen-Bestrahlung (36,1% vs. 12,8%;  $p < 0,001$ , Exakter Test nach Fisher). Alle Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 Baseline-Charakteristika

<b>Merkmal</b>	<b>Alle Patienten (n=1376)</b>	<b>Patienten mit CIP (n=79)</b>	<b>Patienten ohne CIP Charité (n=403)</b>	<b>p-Werte Patienten mit CIP/ohne CIP (Charité)</b>
Alter bei Beginn der Immuntherapie, Jahre, Median (95% KI)	66,0 (65,0-66,0)	65,0 (62,0-67,0)	64,0 (62,0-65,0)	p=0,977
Geschlecht, n (%)				p=0,054
weiblich	512 (37,2)	21 (26,6)	156 (38,7)	
männlich	864 (62,8)	58 (73,4)	162 (40,2)	
<b>Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS), n (%)</b>	n=490			p<0,001
0	171 (34,9)	15 (19,0)	156 (38,7)	
1	180 (36,7)	18 (22,8)	162 (40,2)	
2	57 (11,6)	5 (6,3)	52 (12,9)	
≥ 3	8 (1,6)	0 (0)	8 (1,9)	
Not evaluable	74 (15,1)	41 (51,9)	25 (6,2)	
Histologie, n (%)				p=0,061
Adenokarzinom (ADC)	806 (58,6)	41 (51,9)	246 (61,0)	
Adenosquamoses Karzinom (ASQ)	24 (1,7)	1 (1,3)	12 (3,0)	
Großzelliges Karzinom (LCC)	21 (1,5)	0 (0)	3 (0,7)	
Not otherwise specified (NOS)	67 (4,9)	9 (11,4)	25 (6,2)	
Plattenepithelkarzinom (SCC)	398 (28,9)	27 (34,2)	98 (24,3)	
Kleinzelliges Karzinom (SCLC)	53 (3,9)	1 (1,3)	19 (4,7)	
Großzellig-neuroendokrines Karzinom (LCNEC)	7 (0,5)	0 (0)	0 (0,0)	
Programmed Death-Ligand1 (PD-L1) Expression (% positive Tumorzellen), Median (95% KI)	n=490 50,0 (40,0-60,0)	50,0 (30,0-70,0)	50,0 (40,0-60,0)	p=0,279
0 %, n (%)	114 (23,3)	16 (20,3)	97 (24,1)	
1 - 49 %, n (%)	118 (24,1)	20 (25,3)	94 (23,3)	
≥ 50 %, n (%)	187 (38,2)	36 (45,6)	149 (37,0)	
Unbekannt, n (%)	71 (14,5)	7 (8,9)	63 (15,6)	
Initial kuratives Konzept, n (%)	126 (25,7)	34 (43,0)	92 (22,8)	p<0,001
Metastasierungsorte, n (%)	n=490			p=0,274

0	130 (26,5)	28 (35,4)	102 (25,3)	
1	135 (27,6)	21 (26,6)	112 (27,8)	
2	111 (22,7)	14 (17,7)	94 (23,3)	
≥ 3	114 (23,3)	16 (20,3)	95 (23,6)	
Substanzen, n (%)				p<0,001
Atezolizumab	148 (10,8)	3 (3,8)	38 (9,4)	
Durvalumab	31 (2,3)	8 (10,1)	5 (1,2)	
Ipilimumab	3 (0,2)	0 (0)	0 (0,0)	
Nivolumab	397 (28,9)	24 (30,4)	107 (26,6)	
Nivolumab, Ipilimumab	16 (1,2)	1 (1,3)	10 (2,5)	
Pembrolizumab	780 (56,7)	43 (54,4)	243 (60,3)	
Pembrolizumab, Ipilimumab	1 (0,1)	0 (0)	0 (0,0)	
Linie, n (%)				p=0,002
adjuvant	31 (2,3)	10 (12,7)	14 (3,5)	
1. Linie	666 (48,4)	41 (51,9)	234 (58,1)	
≥ 2. Linie	679 (49,3)	28 (35,4)	155 (38,4)	
Bestes Ansprechen, n (%)	n=490			p<0,001
Komplette Remission (CR)	6 (1,2)	2 (2,5)	4 (1,0)	
Partielle Remission (PR)	179 (36,5)	40 (50,6)	138 (34,2)	
Stabile Erkrankung (SD)	96 (19,6)	20 (25,3)	72 (17,9)	
Progrediente Erkrankung (PD)	93 (19,0)	12 (15,2)	78 (9,4)	
nicht evaluierbar	116 (23,7)	5 (6,3)	111 (27,5)	
Bestrahlung, n (%)	n=490			p=0,122
ja	322 (65,7)	58 (73,4)	259 (64,3)	
nein	168 (34,3)	21 (26,6)	144 (35,7)	
Dosis, n (%)	n=322	n=58	n=259	p=0,002
kurativ	87 (27,0)	26 (44,8)	60 (23,2)	
palliativ	235 (73,0)	32 (55,2)	199 (76,8)	
Art kurativer Therapie, n (%)	n=87	n=26	n=60	p=0,106
Adjuvant	3 (3,4)	0 (0)	2 (3,3)	
Operation + Radiotherapie	0 (0,0)	0 (0)	2 (3,3)	

Radiochemotherapie (RCT)	66 (75,9)	18 (69,2)	45 (75,0)	
Stereotaktische Bestrahlung (SABR)	8 (9,2)	3 (11,6)	5 (8,3)	
nicht evaluierbar	10 (11,5)	5 (19,2)	1 (1,7)	
Thorakale Bestrahlung, n (%)	n=322	n=58	n=259	p=0,005
ja	187 (58,1)	45 (77,6)	137 (52,9)	
nein	135 (41,9)	13 (22,4)	128 (47,1)	
Bestrahlung der Lunge, n (%)	n=187	n=45	n=137	p=0,009
ja	72 (38,5)	26 (57,8)	43 (31,4)	
nicht evaluierbar (nur Angabe Thorax)	49 (26,2)	9 (20,0)	39 (28,5)	
Nein – Ort:	66 (35,3)	10 (22,2)	55 (40,1)	
Mediastinum	19 (28,8)	6 (60,0)	14 (28,0)	
Knochen (OSS):	n=39	n=4	n=36	
Brustwirbelsäule (BWS)	26 (66,7)	2 (20,0)	25 (50,0)	
Clavicula	1 (2,6)	0 (0)	1 (2,0)	
Rippen	7 (17,9)	1 (10,0)	5 (10)	
Skapula	4 (10,3)	1 (10,0)	4 (8,0)	
Sternum	1 (2,6)	0 (0)	1 (2,0)	

### 3.2 Charakteristika CIP

Die Zeit von Beginn der Immuntherapie bis zum Auftreten klinische Symptome einer CIP differierte von der Zeit bis zum Auftreten radiologischer Befunde im Median um einen Monat. Die klinischen Symptome traten früher auf und waren bei 74,7% der Patient\*innen (n=59) vorhanden. Mehr als die Hälfte der CIPs waren leichtgradig entsprechend Grad 1 oder 2 (n=48, 60,8%), eine CIP Grad 3 kam bei weniger als ein Drittel (n=23, 29,1%) der Patient\*innen vor und 10,1 % der Fälle wiesen eine CIP Grad 4 oder 5 auf. Das Verteilungsmuster der CIP in der Computertomographie unterscheidet sich abhängig vom Schweregrad der CIP (Abbildung 2). Das Muster der kryptogen organisierenden Pneumonie (COP), Hypersensitivitätspneumonitis, Bronchiolitis und nicht-spezifischer interstitieller Pneumonie (NSIP) trat vor allem in den leicht bis mittelschweren (Grad 1 bis 3) CIPs auf, während sich das Muster der akuten interstitiellen Pneumonie (AIP) beziehungsweise des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) vor allem im schwergradigen Bereich wiederfindet. Vergleicht man den Ausgang der CIP mit dem radiologischen Befund, so haben Patient\*innen mit einem AIP-/ARDS-Muster häufiger einen schlechteren Verlauf als Patient\*innen mit einem anderen computertomographischen Verteilungsmuster (70,0% vs. 5,8%,  $p < 0,001$ , Chi-Quadrat-Test).

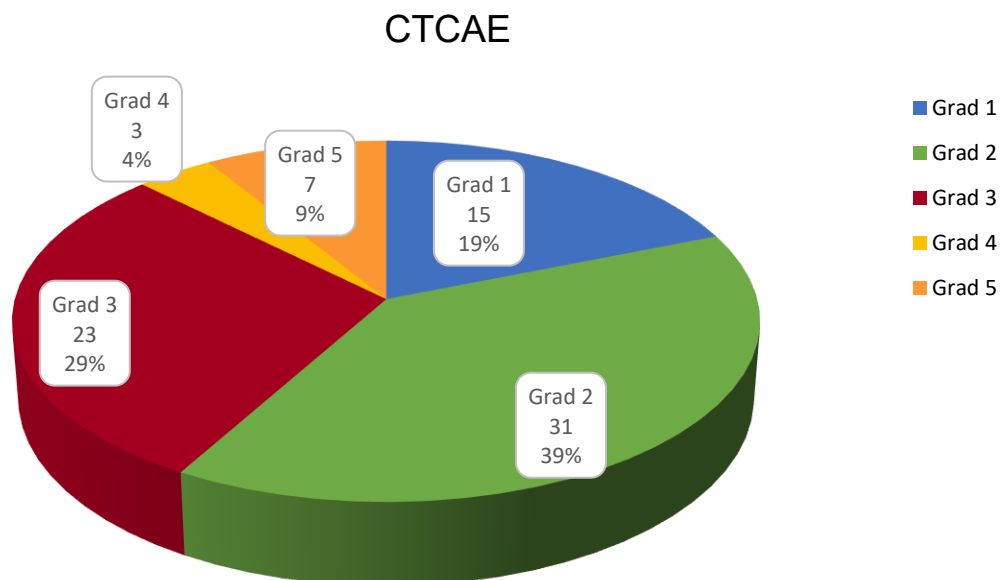


Abbildung 8 Prozentuale Verteilung der Schweregrade innerhalb der CIPs

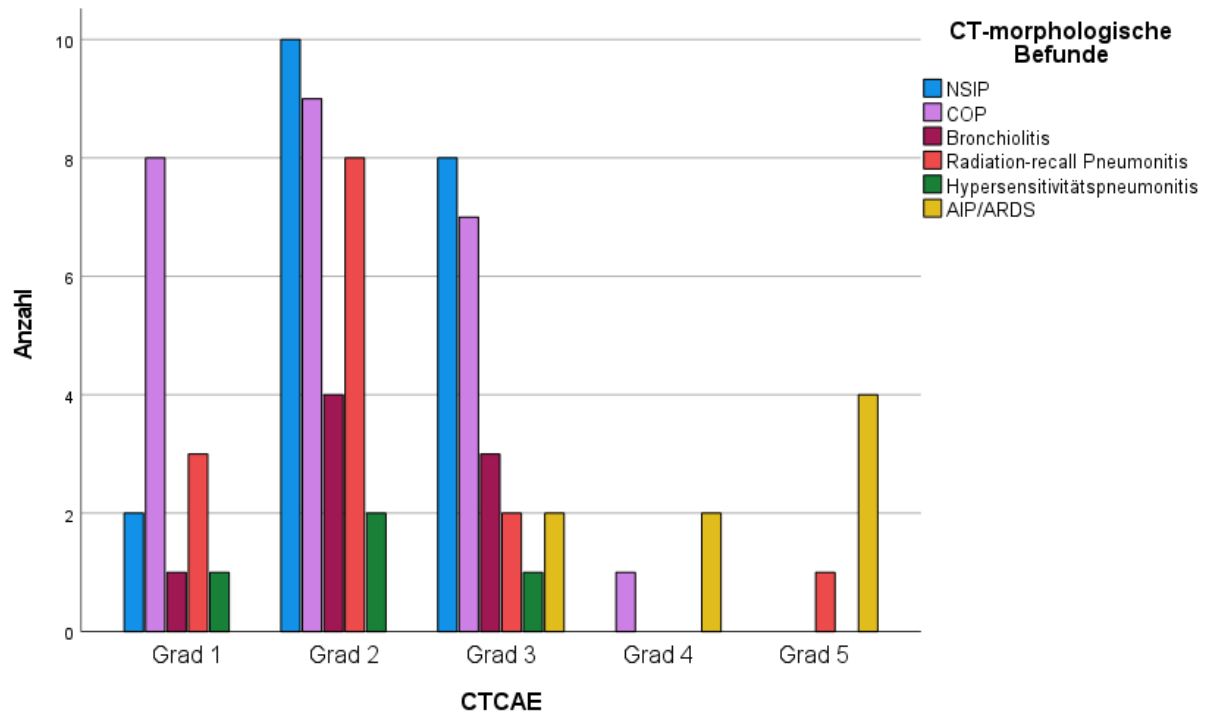


Abbildung 9 Verteilungsmuster in der Computertomographie in Abhängigkeit vom Schweregrad der CIP

Die Zeit, die im Median vom Auftreten klinischer Symptome bis zur Behandlung der CIP verging, lag bei 5 Tagen ((3,0-8,0, 95% KI;  $p=0,980$ , Chi-Quadrat-Test). 89,9 % der Patient\*innen erhielten eine Behandlung der CIP, 91,5% davon mit Steroiden und 8,5% zusätzlich mit Infliximab. Dabei wurde die Kombinationstherapie von Steroiden und Infliximab vor allem bei schwereren Verläufen der CIP angewendet, bei CIP Grad 1-2 erfolgte die Behandlung ausschließlich mit Steroiden. Die Steroid-Behandlungsdauer der Grad 1–2 CIPs lag im Median bei 58 Tagen (44,0-70, 95% KI) und bei den CIP Grad 3 und höher im Median bei 75 Tagen (41,0-97,5, 95% KI), zeigte aber keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,538$ , Mann-Whitney-U-Test). Im Median betrug die Startdosis zu Therapiebeginn bei CIP Grad 1 und 2 40,0mg (40,0-60,0mg, 95% KI) und bei CIP Grad 3-5 60,0mg (60,0-100,0mg, 95% KI,  $p=0,001$ , Mann-Whitney-U-Test). Bezogen auf die initiale Steroiddosis in mg/kg Körpergewicht (KG) lag diese im Median bei den CIP Grad 1 und 2 bei 0,6mg/kg KG (0,53-0,75mg/kg KG, 95% KI) und bei den CIP Grad 3-5 bei 0,86mg/kg KG (0,6-1,0mg/kg KG, 95% KI,  $p=0,022$ , Mann-Whitney-U-Test).

In knapp Dreiviertel der Fälle ( $n=59$ , 74,7%) heilte die CIP vollständig aus, während bei 8 Patient\*innen (10,1%) die Symptome anhielten. 11 Patient\*innen (13,9%) sind an der CIP verstorben, was einer Letalität von 13,9% entspricht. Bei 65,8% der Patient\*innen

wurde aufgrund der CIP die Immuntherapie abgebrochen. In Tabelle 7 sind die CIP-spezifischen Merkmale aufgelistet.

Tabelle 7 CIP-Charakteristika

<b>Merkmal</b>	<b>Alle Patient*innen (n=79)</b>
Einteilung der CIP nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), n (%)	
1	15 (19,0)
2	33 (41,8)
3	23 (29,1)
4	3 (3,8)
5	5 (6,3)
Radiologische Muster in der Computertomographie, n (%)	
Kryptogene organisierende Pneumonitis (COP)	25 (31,6)
Hypersensitivitätspneumonitis	4 (5,1)
Bronchiolitis	8 (10,1)
Nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)	20 (25,3)
Akute interstitielle Pneumonie (AIP)/ adult respiratory distress syndrome (ARDS)	8 (10,1)
Radiation-recall Pneumonitis	14 (17,7)
Behandlung CIP, n (%)	
ja	71 (89,9)
nein	8 (10,1)
Behandlung mit, n (%)	
Steroiden	65 (91,5)
Steroide, Infliximab	6 (8,5)
Outcome, n (%)	
Restitutio	59 (74,7)
Anhaltend	8 (10,1)
Tod	11 (13,9)
Nicht evaluierbar	1 (1,3)
Abbruch Immuntherapie, n (%)	
ja	52 (65,8)
nein	26 (32,9)
Nicht evaluierbar	1 (1,3)

Der Großteil der Patient\*innen (n=70, 88,6%) hat nur ein irAE ausgebildet. Wenn insgesamt mehrere irAEs, bei einem Patienten/einer Patientin auftraten, war in 92,4% der Fälle (n=73) die CIP an erster Stelle. Als weitere irAEs kamen Hepatitiden (n=4) und in jeweils einem Fall eine Autoimmunhämolytische Anämie, Hyperthyreose, Hypothyreose, Kolitis und Nephritis (jeweils n=1) vor.

Das mediane OS nach Diagnosestellung des NSCLC für Patient\*innen die bereits mindestens drei Monate überlebt hatten, lag bei 18,1 Monaten (9,9-26,3 Monate, 95% KI) für Patient\*innen mit CIP und bei 22,6 Monaten (18,0-27,3 Monate, 95% KI,  $p=0,993$ ) für Patient\*innen ohne CIP. Bei den Patient\*innen, die bereits mindestens 6 oder 12 Monate überlebt hatten, verhielten sich die Kaplan-Meier-Kurven sehr ähnlich und unterschieden sich nur in geringem Maße. Nach 48 Monaten lebte noch über die Hälfte der Patient\*innen. Die Entwicklung einer CIP hat bei diesen Patient\*innen keinen entscheidenden Einfluss mehr auf das Gesamtüberleben.

In Abbildung 10 sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patient\*innen mit und ohne CIP dargestellt, die bereits drei (A), sechs (B) und zwölf (C) Monate überlebt haben.

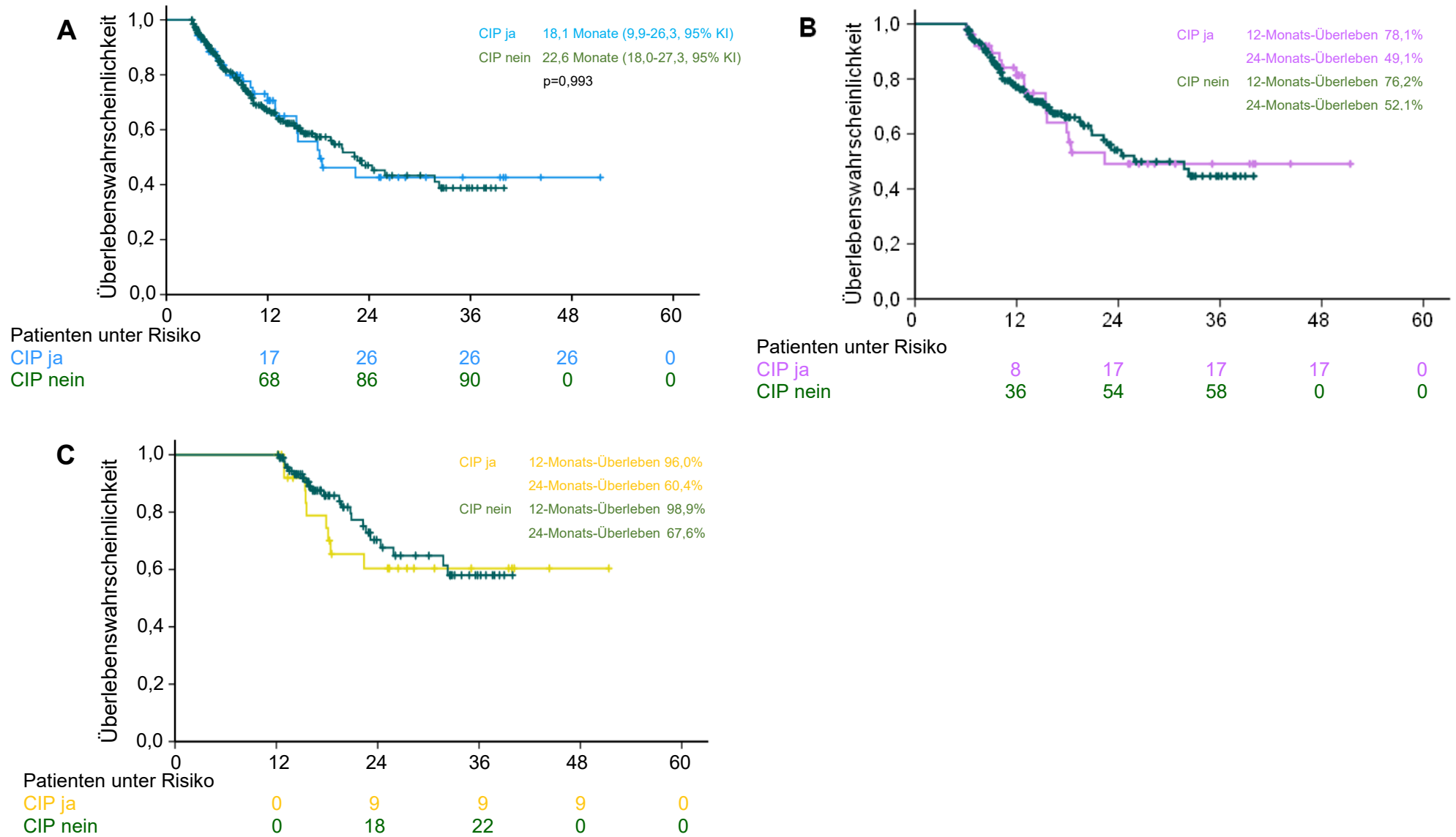


Abbildung 10 Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patient\*innen mit und ohne CIP für **A** ≥3 Monate **B** ≥6 Monate und **C** ≥12 Monate

Von den 79 Patient\*innen mit CIP wurden 31 Patient\*innen (39,2%) bei Diagnosestellung bronchoskopiert. Die Gesamtzellzahl in der BAL lag dabei im Median bei  $2,2 \times 10^6/L$  (1,4-5,95, 95% KI). Die größte Zellpopulation in der BAL machten Lymphozyten mit im Median 25,0% (22,0-33,0%, 95%KI) aus, gefolgt von Neutrophilen Granulozyten mit 10,5% (6,0-16,0%, 95% KI). Die Eosinophilen stellten die kleinste Zellpopulation mit im Median 2,0% (1,0-3,0%, 95% KI). Die in 24 Fällen bestimmte CD4/CD8-Ratio betrug im Median 0,8% (0,5-1,7%, 95% KI). In Tabelle 6 sind die Bronchoskopie-Befunde aufgelistet.

Bei 66 Patient\*innen (83,5%) wurde prätherapeutisch eine Lungenfunktion durchgeführt und bei 51 Patient\*innen (64,6%) bei der Diagnose CIP. Dabei lag die prätherapeutische Vitalkapazität (VC) im Median bei 78,8%/Soll und bei Diagnose CIP bei 69,5%/Soll ( $p=0,002$ , t-Test bei gepaarten Stichproben). Bezogen auf den Schweregrad der CIP, lag der p-Wert bei der CIP Grad 1-2 bei 0,030 (t-Test bei gepaarten Stichproben) und bei der CIP Grad 3-5 bei  $p=0,018$  (t-Test bei gepaarten Stichproben). Im Median betrug die Differenz der VC zu Therapiebeginn und bei Diagnose CIP (VC-Delta) bei CIP Grad 1-2 4,4%/Soll (1,0-18,0, 95% KI) und bei CIP Grad 3-5 7,65%/Soll (2,0-11,0, 95% KI) ( $p=0,346$ , Mann-Whitney-U-Test). Die DLCO lag prätherapeutisch im Median bei 61,5%/Soll und bei Diagnose CIP bei 40,6%/Soll ( $p<0,001$ , t-Test bei gepaarten Stichproben). Im Vergleich mit den Schweregraden der CIP, war der Unterschied der DLCO bei CIP Grad 1-2 und Grad 3-5 ebenso höchstsignifikant mit einem p-Wert von jeweils  $p<0,001$  (t-Test bei gepaarten Stichproben). Die Differenz der DLCO zu Therapiebeginn und bei Diagnose CIP (DLCO-Delta) lag im Median bei CIP Grad 1-2 bei 15,9 (9,0-26,0, 95% KI) und bei CIP Grad 3-5 bei 16,5 (8,5-24,0, 95% KI) ( $p=0,678$ , Mann-Whitney-U-Test). In Tabelle 8 sind die Lungenfunktionsbefunde aufgelistet. Tabelle 9 zeigt die gepaarten Lungenfunktionswerte (prätherapeutisch und bei Diagnose CIP) inklusive der p-Werte von VC- und DLCO-Delta, aufgeteilt nach dem Schweregrad der CIP.

Für die sekundäre Analyse sind die ermittelten Werte der Lungenfunktion und Bronchoskopie nur deskriptiv zu verstehen.

Tabelle 8 Lungenfunktions- und Bronchoskopie-Befunde der CIP-Patient\*innen

<b>Merkmal</b>	<b>Alle Patient*innen (n=79)</b>
Bronchoskopie, n (%)	
ja	31 (39,2)
nein	48 (60,8)
Befund der Bronchoalveolären Lavage (BAL), Median (95% KI)	
Gesamtzellzahl (10 <sup>6</sup> /L) n=31	2,2 (1,4-5,95)
Lymphozyten (%) (n=30)	25,0 (22,0-33,0)
Neutrophile (%) (n=30)	10,5 (6,0-16,0)
Eosinophile (%) (n=30)	2 (1,0-3,0)
CD4/CD8 Ratio (n=24)	0,8 (0,5-1,7)
Lungenfunktion, Median (95% KI)	
Prätherapeutisch:	
Vitalkapazität (VC) (%/Soll) n=66	78,8 (74,3-83,2)
Diffusionskapazität (DLCO) (%/Soll) n=49	61,5 (55,6-67,4)
Bei Diagnose CIP:	
VC (%/Soll) n=51	69,5 (64,7-74,0)
DLCO (%/Soll) n=49	40,6 (36,3-44,7)
Gepaarte Lungenfunktionen	
VC	n=47
DLCO	n=35

Tabelle 9 gepaarte Lungenfunktionswerte der CIP-Patient\*innen

<b>Merkmal</b>	<b>N=35</b>
Lungenfunktion gepaart, Median (95% KI)	
Prätherapeutisch:	
Vitalkapazität (VC) (%/Soll)	74,4 (71,0-82,0)
Diffusionskapazität (DLCO) (%/Soll)	56,0 (49,0-61,0)
Bei Diagnose CIP:	
VC (%/Soll)	65,0 (61,0-69,0)
DLCO (%/Soll)	41,0 (28,8-47,7)
Gepaarte Lungenfunktionen	<b>p-Wert</b>
VC	0,004
CIP Grad 1-2	0,030
CIP Grad 3-5	0,018
DLCO	0,001
CIP Grad 1-2	<0,001
CIP Grad 3-5	<0,001

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Im untersuchten Kollektiv betrug die Inzidenz der CIP 5,7% und manifestierte sich im Median nach 4 Monaten (2,0-4,0 Monate, 95% KI) ab Beginn der Immuntherapie. Unter diesen Patient\*innen wiesen 15 Patient\*innen (19%) eine CIP Grad 1 auf und 33 Patient\*innen eine CIP Grad 2. Eine CIP Grad 3 wurde bei 23 Patient\*innen (29,1%) diagnostiziert, sowie bei 3 Patient\*innen (3,8%) eine CIP Grad 4. Fünf Patient\*innen (6,3%) sind an der CIP verstorben, was einem Grad 5 entspricht. Bei 71 Patient\*innen (89,9%) wurde eine Therapie zur Behandlung der CIP eingeleitet. Davon erhielten 65 Patient\*innen (91,5%) Steroide und 6 Patient\*innen (8,5%) zusätzlich Infliximab. Bei 59 Patient\*innen (74,7%) heilte die CIP nach der Behandlung vollständig aus. Bei 8 Patient\*innen (10,1%) hielten die Symptome weiterhin an und 11 Patient\*innen (13,9%) verstarben. Bei einem/r Patient\*in konnte das Outcome nach der Therapie nicht ermittelt werden.

### 4.2 Vergleich mit anderen Studien

Die ermittelte Inzidenz dieser Studie liegt etwas unterhalb der bisher publizierten Daten, die zwischen 3% bis 19% variieren (36, 61, 64, 76, 77). Hervorzuheben ist, dass die Patient\*innenkollektive der zum Vergleich herangezogenen Studien sehr klein sind und nur zwischen 164 und 209 Patient\*innen mit NSCLC umfassen (36, 61, 64, 77). Das größte Kollektiv wird von Khunger et al. in einer großen Meta-Analyse beschrieben (n=5038), von denen 2,89% eine CIP entwickelten (76). Diese breite Inzidenzspanne spiegelt einerseits die verschiedenen Patient\*innengruppen wider. Andererseits drückt sie auch die damit verbundene klinische Schwierigkeit aus, die CIP klar zu diagnostizieren und von anderen Diagnosen zu unterscheiden. Relevante Differenzialdiagnosen umfassen Infektionen, Tumorprogress, Strahlenpneumonitis und kardiale Dekompensation. In einem Fallbericht eines klinisch symptomlosen Melanom-Patienten wurde eben diese Schwierigkeit hervorgehoben, bei der sich eine CIP initial radiologisch als Lungenmetastasen darstellte (78). Die CIP ist nach wie vor eine Ausschlussdiagnose, da es bisher keine klaren Kriterien gibt, sie eindeutig zu identifizieren. Die in dieser Untersuchung aufgezeigten Charakteristika sollen einen

genaueren Einblick geben und helfen, eben diese Kriterien zur genaueren Diagnosestellung zu finden.

Im hier untersuchten Patient\*innenkollektiv trat die CIP im Median 4 Monate (2,0-4,0 Monate, 95% KI) nach Beginn der Immuntherapie auf und damit etwas später, als in anderen publizierten Studien. Naidoo et al. und Suresh et al. beschreiben eine mediane Zeit bis zum Auftreten der CIP von 2,8 bzw. 2,7 Monaten (36, 61). Betrachtet man allerdings das 95% KI, so trat die CIP im hier vorliegenden Kollektiv mit spätestens nach 4 Monaten insgesamt früher auf, im Vergleich mit den Studien von Naidoo et al. (19,2 Monate) (61), Suresh et al. (6,1 Monate) (36) und Cho et al. (32,4 Monate) (64). Dies könnte Ausdruck des bereits großen Bewusstseins der CIP in den untersuchten Lungentumorzentren sein, mit einer größeren Aufmerksamkeit für klinische Symptome der CIP.

In der bisherigen Literatur werden Risikofaktoren für die Entwicklung einer CIP bereits viel diskutiert, sind aber noch unzureichend untersucht. Sowohl der histologische Typ, als auch Geschlecht, Raucherstatus und pulmonale Komorbiditäten scheinen eine Rolle zu spielen (36, 76, 79). Lungenveränderungen bei COPD, interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) und Infektionen tragen ebenfalls zur CIP bei, was durch eine verminderte FVC und DLCO zu Beginn dargestellt wird. Dies deutet auf eine hohe Prävalenz von vorbestehenden Lungenerkrankungen in unserer Studie hin. Es ist denkbar, dass die CIP möglicherweise häufiger bei Patienten mit von vornherein reduzierter Lungenfunktion diagnostiziert wird, die somit anfälliger für einen zusätzlichen funktionellen Abbau sind. Tatsächlich zeigten unsere Daten jedoch höhere FVC-Werte in der CIP-Kohorte und keine wesentlichen Unterschiede für die DLCO. Lungenfunktionstests, die während der CIP durchgeführt wurden, zeigten ein restriktives Muster mit signifikant reduzierter FVC und veränderter DLCO. Da die Ausgangs-Diffusionskapazität invers mit der Schwere der CIP korrelierte, könnte dies eine nützliche und leicht durchzuführende Untersuchung zur Beurteilung von Patienten mit hohem Risiko sein.

In der zu dieser Untersuchung zugehörigen 2023 veröffentlichten Publikation, war die pulmonale Bestrahlung einziger unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer CIP (80). Die Dosis scheint bei der Bestrahlung ebenso eine Rolle zu spielen, da mehrheitlich

kurativ Bestrahlte eine CIP entwickelten. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in anderen Studien wider (79, 81).

Die CIP verläuft mehrheitlich mild. So ist der prozentuale Anteil der leichten Verläufe mit 60,8% CIPs Grad 1 und 2 in dieser Studie vergleichbar mit anderen großen Studien. Naidoo et al. beschreiben in ihrer Studie viele CIPs Grad 1-2 mit 73% (61). Die Anteile der CIPs Grad 1-2 in den Studien von Cho et al. und Chao et al. liegen ähnlich zu dieser Studie bei 68% bzw. 65% (64, 77). Hingegen beschreiben Suresh et al. in ihrer Studie lediglich einen Anteil von 35,8% der CIPs Grad 1 und 2 (36). Auch hier spiegeln sich die unterschiedlichen Kollektive in den Daten wider. Die Diagnose einer CIP bei milden Verläufen setzt ein hohes Maß an Bewusstsein dafür und die Sicherheit in der Diagnosestellung voraus. Ein deutlich schwererer Verlauf mit CIP Grad 3-4 wurde insgesamt weniger häufig gesehen mit 32,9% in dieser Studie und 25% bzw. 31,8% in den Studien von Naidoo et al. und Cho et al. (61, 64). In der Studie von Suresh et al. ist der Anteil mit 48,6% deutlich höher (36). Dies könnte daran liegen, dass hier insgesamt weniger milde Verläufe detektiert wurden und Patient\*innen erst mit einer gewissen Symptomatik die Diagnose CIP gestellt bekommen haben. Ebenso darauf schließen lässt der vergleichsweise hohe Anteil an CIP Grad 5 (12,8%) (36), welcher in der hier vorliegenden Studie bei 6,3% liegt und bei Naidoo et al. sogar nur bei 2% (61).

Bei 89,9% der Patient\*innen des hier vorliegenden Kollektivs wurde eine CIP-Therapie eingeleitet. Davon haben alle Patient\*innen Steroide erhalten und 8,5% eine zusätzliche immunsuppressive Therapie mit Infliximab. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Suresh et al., bei denen 100% der Patient\*innen mit Steroiden behandelt wurden und 7,7% zusätzlich Infliximab erhielten (36). In der Studie von Naidoo et al. wurden lediglich 65,1% der Patient\*innen mit Steroiden behandelt, davon 11,6% zusätzlich mit Infliximab (61). Cho et al. verzeichneten, dass 77,3% der Patient\*innen ausschließlich mit Steroiden behandelt wurden (64). Die gegebene Steroiddosis lag in dieser Studie bei CIP Grad 1-2 bei 0,6mg/kg (Median 40mg, 40-60mg 95% KI) und CIP Grad 3-5 bei 0,86mg/kg (Median 60mg, 60-80mg 95% KI). Bei Suresh et al. wurden mindestens 1 mg/kg angewendet (36). Die Patient\*innen in der Studie von Naidoo et al. haben im Median 50mg (20-80mg 95% KI) Steroide als Startdosis erhalten (61). Cho et al. verzeichneten eine Steroiddosis von 0,8mg/kg (64). Hierbei sei anzumerken, dass alle gegebenen Steroiddosen im unteren Bereich der derzeitigen Empfehlungen der ESMO (82), ASCO (65) und SITC (83) liegen.

Diese Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen und sind nicht Ergebnis prospektiv erhobener Daten. In der Anwendung zusätzlicher Immunsuppression wie Infliximab oder Mykophenolatmofetil sind sich die von der ESMO, ASCO und SITC herausgegebenen Richtlinien zwar einig, dennoch ist die bisherige Datenlage sehr schwach und basiert hauptsächlich auf der Behandlung anderer steroid-refraktärer irAEs (84), die weitere Forschung unabdingbar machen (65, 70, 82, 83). Die Nutzung obliegt zumeist lokaler Expertise und klinischen Standards. Des Weiteren ist die Nutzung zusätzlicher immunsuppressiver Therapie umstritten, da die Patienten hierunter schneller zu versterben scheinen (84). Dies könnte aber ebenso lediglich Ausdruck einer schwereren Verlaufsform sein. Um die Nutzung immunsuppressiver Therapie besser einschätzen zu können, sind weitere Studien hierzu unerlässlich.

Bei 34,2% der Patient\*innen dieser Studie wurde die ICI-Therapie wieder aufgenommen. In der Studie von Cho et al. war dies bei 31,8% (64) der Patient\*innen der Fall und bei Naidoo et al. bei 27% (61). Die bisherigen Leitlinien empfehlen für die CIP Grade 1 und 2 eine Wiederaufnahme (65, 82, 83). Bei Grad 3 kann dies ebenso erfolgen, mit erhöhter Überwachung dieser Patient\*innen, da die CIP zu einer hohen Rezidivrate neigt (71, 83). Patient\*innen mit überstandener CIP Grad 4 sollten daher keiner weiteren ICI-Therapie ausgesetzt werden. Da sich dies um eine lebensbedrohliche Situation handelt, könnte ein Rezidiv letal enden. In allen drei Studien erfolgte bei weniger Patient\*innen eine Wiederaufnahme der ICI-Therapie, als bei denen die eine CIP Grad 1-2 durchgemacht haben. Die Angst vor einer schwergradigeren CIP oder dem generellen Wiederauftreten könnte hier eine entscheidende Rolle in der Entscheidungsfindung gespielt haben.

Der Vergleich des Outcomes in den verschiedenen Studien ist erschwert, da jede Studie ihre eigenen Outcome Kriterien und Kategorien festlegt. Dennoch ist zu sehen, dass ein Großteil der Patient\*innen sowohl in dieser Untersuchung (74,7%) als auch in den anderen Studien von Suresh, Naidoo und Cho (56,3%, 88%, 50%) sich von der CIP vollständig erholt bzw. sich die Symptome verbessert haben (36, 61, 64). Ebenso ist aber auch hervorzuheben, dass der Anteil an Patient\*innen die an der CIP verstorben sind, mit 13,9% in dieser Studie und 18,2% bei Cho et al. (64) sehr hoch ist. Suresh et al. und Naidoo et al. beschreiben in ihren Studien lediglich das Outcome „verschlechtert“ welches jeweils bei 17,9% und 12% liegt (36, 61). Die verschiedenen Studien zeigen, dass das Entwickeln einer CIP prognostisch ungünstig ist und zu einem kürzeren

Überleben der Patient\*innen führt (81). Jedoch lässt sich ebenso feststellen, dass Patient\*innen, die eine CIP überleben, auch insgesamt eine längere Überlebensdauer aufweisen (85, 86). Bisherige Studien beim malignen Melanom haben gezeigt, dass die Entwicklung eines irAEs mit einem besseren Outcome assoziiert ist (86). Ebenso weisen Studien beim NSCLC auf diesen Umstand hin, wohingegen das Entwickeln einer CIP hierbei nicht als prolongierender Faktor in Erscheinung getreten ist (87, 88). Der Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines irAEs und einem besseren Outcome könnte unter anderem an einer insgesamt besseren Immunantwort dieser Patient\*innen liegen. Die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht ganz verstanden und bedürfen weiterer prospektiver Studien und Untersuchungen.

### **4.3 Limitationen**

Diese Studie weist Limitationen auf. Die CIP ist eine Ausschlussdiagnose und es existieren noch keine einheitlichen Leitlinien zur Diagnosestellung. Unterschiede in der Interpretation von klinischen und radiologischen Befunden könnten zu Uneinheitlichkeit in der Diagnose führen. Dies könnte zu Über- oder Unterdiagnostik in den einzelnen Zentren geführt haben und erschwert die Vergleichbarkeit. Auch die Abgrenzung zur Strahlenpneumonitis stellt weiterhin ein Hindernis bei der Diagnosestellung dar, da diese sich ähnlich wie die CIP darstellt und fehlgedeutet werden kann.

Obwohl es sich bei der hier untersuchten Kohorte um eine polyzentrische Auswahl handelt, kann eine Auswahlverzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die untersuchten Zentren sind auf Berlin beschränkt und spiegeln nur eine gewisse Region wider. Weiterhin kann aufgrund des retrospektiven Designs nicht ausgeschlossen werden, dass eine Überrepräsentation hochgradiger CIP vorliegt, da oligo- oder asymptomatische Patienten möglicherweise übersehen wurden. Auch lagen die angewendeten Steroiddosen im unteren Bereich der von den Leitlinien empfohlenen Werte, was potenziell zu höherer Toxizität und Mortalität geführt haben könnte. Eine ausreichende Evidenz zur zusätzlichen Anwendung von Infliximab ist in der bisherigen Literatur nicht gegeben und könnte zu einem ähnlichen Effekt vor allem auf schwergradige CIP geführt haben.

Dennoch liefert diese Studie belastbare Daten zu einer großen Kohorte von Patient\*innen mit einer langen Nachbeobachtungszeit und bietet detaillierte Einblicke in die aktuelle diagnostische und therapeutische Praxis im täglichen Ablauf.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Das Fehlen einheitlicher Leitlinien zur Diagnosestellung erfordert verstärkte Anstrengungen zur Entwicklung standardisierter Diagnosekriterien für die CIP. Dies könnte dazu beitragen, die Konsistenz der Diagnosestellung zu verbessern und die Vergleichbarkeit von Studien zu erleichtern, um ein besseres Verständnis der CIP zu entwickeln. Ebenso sollten Patient\*innen auf die Symptome einer CIP sensibilisiert werden, um eine zeitnahe Therapie zu gewährleisten. Hierbei könnten z.B. auch Apps oder elektronische Hilfsgeräte helfen, in denen die Patient\*innen ihre alltägliche körperliche Leistungsfähigkeit und etwaige Symptome notieren. Durch die Erfassung verschiedener Kriterien wäre dann bei Vorliegen von Merkmalen, die auf eine CIP-hindeuten, eine direkte Anbindung an eine Sprechstunde denkbar.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Ferlay J EM, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed at: August 2021].
2. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe ed. Berlin: Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2021.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 020/007OL 2018 [Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>, accessed at: 28.04.2023].
4. Krebsforschungszentrum D. Tabakatlas Deutschland 2020. 2020.
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S, Committee EG. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v1-v27.
6. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(3):494-503.
7. Lorenzo Bermejo J, Hemminki K. Familial lung cancer and aggregation of smoking habits: a simulation of the effect of shared environmental factors on the familial risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(7):1738-40.
8. Timofeeva MN, Hung RJ, Rafnar T, Christiani DC, Field JK, Bickeboller H, Risch A, McKay JD, Wang Y, Dai J, Gaborieau V, McLaughlin J, Brenner D, Narod SA, Caporaso NE, Albanes D, Thun M, Eisen T, Wichmann HE, Rosenberger A, Han Y, Chen W, Zhu D, Spitz M, Wu X, Pande M, Zhao Y, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Krokan HE, Gabrielsen ME, Skorpen F, Vatten L, Njolstad I, Chen C, Goodman G, Lathrop M, Benhamou S, Vooder T, Valk K, Nelis M, Metspalu A, Raji O, Chen Y, Gosney J, Liloglou T, Muley T, Dienemann H, Thorleifsson G, Shen H, Stefansson K, Brennan P, Amos CI, Houlston R, Landi MT,

- Transdisciplinary Research in Cancer of the Lung Research T. Influence of common genetic variation on lung cancer risk: meta-analysis of 14 900 cases and 29 485 controls. *Hum Mol Genet.* 2012;21(22):4980-95.
9. Frank Griesinger GA, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi., Wolfgang Hilbe HH, Rudolf Maria Huber, Sonja Loges, Christoph Pöttgen, Ron, Pritzkeleit MR, Niels Reinmuth, Martin Sebastian, Cornelius Waller, Jürgen Wolf, Martin, Wolf BW. *Onkopedia Leitlinien, Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V; 2021.*
  10. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. *Lung Cancer. Med Clin North Am.* 2019;103(3):463-73.
  11. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, Auberger J, Nevinny-Stickel M, Sterlacci W, Tzankov A, Jamnig H, Kohler K, Zabernigg A, Frotscher J, Oberaigner W, Fiegl M. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer.* 2015;87(2):193-200.
  12. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S, Committee EG. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
  13. D'Arcangelo M, Cappuzzo F. K-Ras Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: Prognostic and Predictive Value. *ISRN Mol Biol.* 2012;2012:837306.
  14. Wagner BJ, Buettner R. Immunohistochemische und molekularpathologische Diagnostik von Lungenkarzinomen. *Der Pathologe.* 2020;41(1):3-13.
  15. Nobre AR, Albergaria A, Schmitt F. p40: a p63 isoform useful for lung cancer diagnosis - a review of the physiological and pathological role of p63. *Acta Cytol.* 2013;57(1):1-8.
  16. Qian HH, Xu TS, Cai XQ, Ji TL, Guo HX. Prognostic value of TTF-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2015;451(Pt B):208-14.
  17. Oktay E, Oflazoglu U, Varol Y, Tanriverdi O, Mermur N, Arda HU, Demir L, Keskin O, Ahmadli T, Somali I, Oztop I, Meydan N. The prognostic role of thyroid transcription factor-1 in lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(4):737-44.
  18. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1134-49.

19. Holdenrieder S, Stieber P. Synaptophysin. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 2246-.
20. Van Acker HH, Capsomidis A, Smits EL, Van Tendeloo VF. CD56 in the Immune System: More Than a Marker for Cytotoxicity? *Front Immunol*. 2017;8:892.
21. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
22. Kramer S, Wirtz H. [Molecule pathology in the treatment of lung cancer- Interdisciplinary view of the importance in thoracic surgery]. *Chirurg*. 2022;93(5):485-9.
23. Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA, Jr. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2016;388(10048):1012-24.
24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
25. Mischel AM, Rosielle DA. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status #434. *J Palliat Med*. 2022;25(3):508-10.
26. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(6):1782-8.
27. Lim E, Batchelor T, Dunning J, Shackcloth M, Anikin V, Naidu B, Belcher E, Loubani M, Zamvar V, Harris R, Dabner L, McKeon H, Paramasivan S, Realpe A, Elliott D, De Sousa P, Stokes E, Wordsworth S, Blazeby J, Rogers C. Video-Assisted Thoracoscopic or Open Lobectomy in Early-Stage Lung Cancer. *N Engl J Med Evidence*. 2022;1.
28. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623-40.
29. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2692-9.

30. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, Kubik A, Krepela E, Fiala P, Pecen L. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004;46(1):87-98.
31. Curran WS, Charles & Langer, Corey. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III NSCLC: RTOG 9410. *J Clin Oncol*. 2003;22.
32. Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):8.
33. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Jr., Wu YL, Paz-Ares L. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*. 2017;389(10066):299-311.
34. Gardner A, Ruffell B. Dendritic Cells and Cancer Immunity. *Trends Immunol*. 2016;37(12):855-65.
35. Cao J, Yan Q. Cancer Epigenetics, Tumor Immunity, and Immunotherapy. *Trends Cancer*. 2020;6(7):580-92.
36. Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, Kelly RJ, Hann CL, Levy B, Feliciano JL, Brahmer JR, Feller-Kopman D, Lerner AD, Lee H, Yarmus L, D'Alessio F, Hales RK, Lin CT, Psoter KJ, Danoff SK, Naidoo J. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1930-9.
37. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207-12.
38. Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, Baker J, Jeffery LE, Kaur S, Briggs Z, Hou TZ, Futter CE, Anderson G, Walker LS, Sansom DM. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*. 2011;332(6029):600-3.
39. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *Embo j*. 1992;11(11):3887-95.
40. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V,

- Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000;192(7):1027-34.
41. Velu V, Titanji K, Zhu B, Husain S, Pladevega A, Lai L, Vanderford TH, Chennareddi L, Silvestri G, Freeman GJ, Ahmed R, Amara RR. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature*. 2009;458(7235):206-10.
  42. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, Pluzanski A, Arrieta O, Frontera OA, Chiari R, Butts C, Wojcik-Tomaszewska J, Coudert B, Garassino MC, Ready N, Felip E, Garcia MA, Waterhouse D, Domine M, Barlesi F, Antonia S, Wohlleber M, Gerber DE, Czyzewicz G, Spigel DR, Crino L, Eberhardt WEE, Li A, Marimuthu S, Brahmer J. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723-33.
  43. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crino L, Blumenschein GR, Jr., Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
  44. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Jr., Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
  45. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinaravar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR, Group OAKS. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-65.

46. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, Investigators K-. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
47. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, Ozguroglu M, Zou W, Sandler A, Enquist I, Komatsubara K, Deng Y, Kuriki H, Wen X, McClelland M, Mocchi S, Jassem J, Spigel DR. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-39.
48. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, Bondarenko I, Ozguroglu 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. 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.* 2021;397(10274):592-604.
49. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC, Investigators K-. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.
50. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Domine M, Hochmair MJ, Powell SF, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Kurata T, Gray JE, Schwarzenberger P, Jensen E, Pietanza MC, Rodriguez-Abreu D. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992-8.
51. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazieres J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodriguez-Cid J, Okamoto I, Lee S, Ramlau R, Vladimirov V, Cheng Y, Deng X, Zhang Y, Bas T, Piperdi B, Halmos B. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in

- Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-69.
52. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, Kopp HG, Daniel D, McCune S, Mekhail T, Zer A, Reinmuth N, Sadiq A, Sandler A, Lin W, Ochi Lohmann T, Archer V, Wang L, Kowanetz M, Cappuzzo F. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924-37.
  53. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodriguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M, Group IMS. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-301.
  54. Paz-Ares L, 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, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Perol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198-211.
  55. 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, investigators P. 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*. 2023;41(6):1213-27.
  56. 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. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2022;28(11):2374-80.

57. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-68.
58. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbone F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016;54:139-48.
59. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, Committee EG. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv119-iv42.
60. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest.* 2018;154(6):1416-23.
61. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, Chaft JE, Segal NH, Callahan MK, Lesokhin AM, Rosenberg J, Voss MH, Rudin CM, Rizvi H, Hou X, Rodriguez K, Albano M, Gordon RA, Leduc C, Rekhman N, Harris B, Menzies AM, Guminski AD, Carlino MS, Kong BY, Wolchok JD, Postow MA, Long GV, Hellmann MD. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-17.
62. Criece CP, Baur X, Berdel D, Bosch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jorres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schurmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T, Worth H. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie.* 2015;69(3):147-64.
63. Suresh K, Psoter KJ, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, Kelly RJ, Hann CL, Levy B, Feliciano JL, Brahmer JR, Feller-Kopman D, Lerner AD, Lee H, Yarmus L, Hales RK, D'Alessio F, Danoff SK, Naidoo J. Impact of Checkpoint Inhibitor Pneumonitis on Survival in NSCLC Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):494-502.
64. Cho JY, Kim J, Lee JS, Kim YJ, Kim SH, Lee YJ, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, Lee CT, Park JS. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint

- inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;125:150-6.
65. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Davies MJ, Ernstoff MS, Fecher L, Ghosh M, Jaiyesimi I, Mammen JS, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Reichner CA, Seigel C, Song JM, Spira A, Suarez-Almazor M, Swami U, Thompson JA, Vikas P, Wang Y, Weber JS, Funchain P, Bollin K. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-126.
  66. Ziegeltrum J, Galster M, Meyer C, Horneber M. Strahlentherapie-assoziierte Pneumonitiden. *Im Fokus Onkologie*. 2021;24(3):28-32.
  67. Teng F, Li M, Yu J. Radiation recall pneumonitis induced by PD-1/PD-L1 blockades: mechanisms and therapeutic implications. *BMC Med*. 2020;18(1):275.
  68. Cousin F, Desir C, Ben Mustapha S, Mievis C, Coucke P, Hustinx R. Incidence, risk factors, and CT characteristics of radiation recall pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitor in lung cancer. *Radiother Oncol*. 2021;157:47-55.
  69. Health UDo, Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0. Published November 27, 2017.
  70. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leigh NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA, National Comprehensive Cancer N. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68.
  71. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, Cengizalp G, Vozy A, Laparra A, Varga A, Hollebecque A, Champiat S, Marabelle A, Massard C, Lambotte O. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1310-7.
  72. 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. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
73. UZH UZ. Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse) [Available from: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/zusammenhaenge/pearsonzush.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/pearsonzush.html)], accessed at: 01.06.2023].
74. UZH UZ. t-Test für abhängige Stichproben [Available from: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/ttestabh.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/ttestabh.html)], accessed at: 01.06.2023].
75. UZH UZ. Mann-Whitney-U-Test [Available from: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/mann.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/mann.html)], accessed at: 01.06.2023].
76. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, Pennell NA, Velcheti V. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*. 2017;152(2):271-81.
77. Chao Y, Zhou J, Hsu S, Ding N, Li J, Zhang Y, Xu X, Tang X, Wei T, Zhu Z, Chu Q, Neal JW, Wu JT, Song Y, Hu J. Risk factors for immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(2):295-306.
78. Safa H, Bhosale P, Weissferdt A, Oliva ICG. Difficulties in differentiating between checkpoint inhibitor pneumonitis and lung metastasis in a patient with melanoma. *Immunotherapy*. 2020;12(5):293-8.
79. Voong KR, Hazell SZ, Fu W, Hu C, Lin CT, Ding K, Suresh K, Hayman J, Hales RK, Alfaifi S, Marrone KA, Levy B, Hann CL, Ettinger DS, Feliciano JL, Peterson V, Kelly RJ, Brahmer JR, Forde PM, Naidoo J. Relationship Between Prior Radiotherapy and Checkpoint-Inhibitor Pneumonitis in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(4):e470-e9.
80. Frost N, Unger K, Blum TG, Misch D, Kurz S, Luders H, Olive E, Raspe M, Hilbrandt M, Koch M, Bohmer D, Senger C, Witzenrath M, Grohe C, Bauer T, Modest DP, Kollmeier J. Management, risk factors and prognostic impact of checkpoint-inhibitor pneumonitis (CIP) in lung cancer - A multicenter observational analysis. *Lung Cancer*. 2023;179:107184.

81. Liu X, Hao N, Yang S, Li J, Wang L. Predictive factors and prognosis of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer patients. *Front Oncol.* 2023;13:1145143.
82. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217-38.
83. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, Gerber DE, Hamad L, Hansen E, Johnson DB, Lacouture ME, Masters GA, Naidoo J, Nanni M, Perales MA, Puzanov I, Santomaso BD, Shanbhag SP, Sharma R, Skondra D, Sosman JA, Turner M, Ernstoff MS. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021;9(6).
84. Balaji A, Hsu M, Lin CT, Feliciano J, Marrone K, Brahmer JR, Forde PM, Hann C, Zheng L, Lee V, Illei PB, Danoff SK, Suresh K, Naidoo J. Steroid-refractory PD-(L)1 pneumonitis: incidence, clinical features, treatment, and outcomes. *J Immunother Cancer.* 2021;9(1).
85. Ono K, Ono H, Toi Y, Sugisaka J, Aso M, Saito R, Kawana S, Aiba T, Odaka T, Matsuda S, Saito S, Narumi A, Ogasawara T, Shimizu H, Domeki Y, Terayama K, Kawashima Y, Nakamura A, Yamanda S, Kimura Y, Honda Y, Sugawara S. Association of immune-related pneumonitis with clinical benefit of anti-programmed cell death-1 monotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2021;10(14):4796-804.
86. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):886-94.
87. Wang D, Chen C, Gu Y, Lu W, Zhan P, Liu H, Lv T, Song Y, Zhang F. Immune-Related Adverse Events Predict the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:631949.
88. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):87.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Kristina Unger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Checkpoint-Inhibitor assoziierte Pneumonitis beim Lungenkarzinom: Inzidenz, Risikofaktoren und Management – eine Analyse aus drei Berliner Lungenkrebszentren (Checkpoint inhibitor-associated pneumonitis in lung cancer: incidence, risk factors and management - an analysis from three Berlin lung cancer centers) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung

Kristina Unger hatte folgenden Anteil an der unten genannten Publikation:

Publikation 1:

Nikolaj Frost, Kristina Unger, Torsten Gerriet Blum, Daniel Misch, Sylke Kurz, Heike Lüders, Elisabeth Olive, Matthias Raspe, Moritz Hilbrandt, Myriam Koch, Dirk Böhmer, Carolin Senger, Martin Witzenrath, Christian Grohé, Torsten Bauer, Dominik P Modest und Jens Kollmeier, „Management, risk factors and prognostic impact of checkpoint-inhibitor pneumonitis (CIP) in lung cancer – A multicenter observational analysis“, Lung Cancer, 2023

Beitrag im Einzelnen:

Kristina Unger hat alle Daten erhoben, die für diese Publikation verwendet wurden. Die gesamte statistische Auswertung der Publikation erfolgte auf Grundlage der von ihr erhobenen Daten. Abschließend hat Kristina Unger die Publikation vor der Veröffentlichung gegengelesen.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## Publikationsliste

Titel: Management, risk factors and prognostic impact of checkpoint-inhibitor pneumonitis (CIP) in lung cancer – A multicenter observational analysis

Journal: Lung Cancer

Datum: 30. März 2023

Autoren: Nikolaj Frost, Kristina Unger, Torsten Gerriet Blum, Daniel Misch, Sylke Kurz, Heike Lüders, Elisabeth Olive, Matthias Raspe, Moritz Hilbrandt, Myriam Koch, Dirk Böhmer, Carolin Senger, Martin Witzenrath, Christian Grohé, Torsten Bauer, Dominik P Modest und Jens Kollmeier.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Nikolaj Frost für die Überlassung dieses spannenden Themas, seinen hilfreichen Anregungen und seine konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit. Ebenso danke ich ihm für seine tatkräftige Unterstützung, die wertvollen Anregungen und die freundliche Betreuung.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter, die mich in all meinem Tun liebevoll unterstützt und begleitet hat. Auch danke ich meinem Vater herzlich für seine Unterstützung während meines Studiums, für die Rückenstärkung und stetige Motivation.

Zuletzt danke ich meiner Freundin Dr. Cyprienne Geilen und ihrem Vater Prof. Dr. Dr. Christoph Geilen für ihren unermüdlichen Glauben an mich während des Studiums, mich stets ermutigt und mir zur Seite gestanden haben.



**Name, Vorname:** Unger, Kristina  
**Emailadresse:** kristina.unger@charite.de  
**Matrikelnummer:** 224161  
**PromotionsbetreuerIn:** Prof. Dr. Martin Witzernath  
**Promotionsinstitution / Klinik:** Medizinische Klinik m.S.  
Infektiologie und Pneumologie

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Kristina Unger innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- *Termin 1: 09.08.2023*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Keine Empfehlung zum statistischen Testen bei Table 1
- Erläuterung des multiplen Testproblems
- Interpretation von Kaplan-Meier Kurven
- Zur Ermittlung von möglichen Risikofaktoren auf CIP könnte eine logistische Regression verwendet werden

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 09.08.2023

Name der Beraterin: Lorena Hafermann

**Lorena  
Hafermann**

Digital unterschrieben von  
Lorena Hafermann  
Datum: 2023.08.09 16:26:36  
+02'00'

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

**CHARITÉ**  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin