

Aus dem Zentrum für Pathologie der Universität zu Köln  
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Büttner

**Die Auswirkungen von *TERT*-Amplifikationen auf  
*EGFR* L858R mutierte Adenokarzinome der Lunge  
- eine hypothesengenerierende Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Steffen Hamm  
aus Waldbröl

promoviert am 23. Juni 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. A. M. Schultheis

2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. L. Nogová

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Prof. Dr. med. Anne Maria Schultheis, welche als Betreuerin meine Arbeit gelesen, sowie Korrekturvorschläge gemacht hat. Die gesamte Arbeit wurde jedoch durch mich allein verfasst. Die Vorschläge dienten der Überarbeitung einiger Passagen.

Herrn Pierce Heiden, welcher mich im Rahmen der statistischen Beratung vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln zu Fragen des Auswahlverfahren der Statistischen Tests beraten und mir bei Einzelfragen bei der Bedienung des Statistik Programms SPSS geholfen hat.

Frau Lisanne Hamm, die mich bei Fragen zu Word beraten und die Rechtschreibung korrigiert hat.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Das Studiendesign und die Idee kamen von meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. med. Anne Maria Schultheis und wurden von ihr entwickelt und von mir zu geringen Teilen ergänzt.

Anfangs legten wir die zu sammelnden Grunddaten fest.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Grunddaten wurden ohne meine Mitarbeit von anderen auf der Internetseite cBioPortal for Cancer Genomics ([www.cbioportal.org](http://www.cbioportal.org)) veröffentlicht und sind allgemein zugänglich.

Der Datensatz für die statistische Auswertung wurde durch mich aus mehreren Studien der Internetseite cBioPortal for Cancer Genomics zusammengetragen und in einer Excel Tabelle zusammengeführt.

Die von mir ermittelten Daten aus der Excel-Tabelle wurden anschließend in das statistische Auswertungsprogramm SPSS überführt.

Es erfolgte eine statistische Beratung durch Herrn Pierce Heiden (Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln) zur Beratung und zur Beantwortung von Fragen bezüglich des Auswahlverfahrens der statistischen Tests.

Daraufhin folgte die Durchführung und Auswertung der Daten meinerseits mit Hilfe von SPSS, wobei Herr Pierce Heiden mir in einzelnen Fällen bei Problemen mit SPSS beratend zur Seite stand.

Die ausgewerteten Daten bzw. die Ergebnisse wurden mit meiner Betreuerin Dr. med. Anne Maria Schultheis und Herrn Pierce Heiden nochmals durchgesprochen und erörtert.

Das Schreiben der Dissertation erfolgte selbständig, wobei Frau Dr. med. Anne Maria Schultheis als meine Betreuerin meine Arbeit gelesen sowie Korrekturvorschläge gemacht hat.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

# Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Reinhard Büttner als Direktor des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Universität zu Köln für die Ermöglichung meiner Dissertation bedanken.

Ein riesengroßes Lob und ein ganz besonderes Dankeschön gilt Prof. Dr. Anne Maria Schultheis, die mich in jeder Phase des Promotionsprozesses sowohl in persönlichen als auch in wissenschaftlichen Fragen tatkräftig und zeitlich sehr flexibel unterstützt hat. Danke für die herausragende und freundliche Betreuung, die Geduld, die konstruktive Kritik und die hilfreichen Anregungen bei der Verfassung meiner Promotion.

Des Weiteren danke ich Herrn Pierce Heiden für die statistische Beratung.

Ein großer Dank gilt auch den fleißigen Menschen, die die Daten auf der Internetseite cBioPortal for Cancer Genomics eingetragen haben, sowie den Patienten, die diese zu Verfügung gestellt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Christel und Willi, die mich zeitlebens unterstützt und mir das Studium und die Promotion mit ermöglicht haben, mir immer zu Seite standen und mich gefördert haben. Zudem danke ich meiner Frau Lianne und meinen Töchtern für die liebevolle Unterstützung, die Ablenkung, die Begleitung und dass sie mich in jeder Lebenslage zu unterstützen wissen. Zudem möchte ich auch meinen Geschwistern Sophia und Mathias danken, dass sie immer für mich da waren, sowie meine Schwiegereltern Claudia und Ralf.

Ein großer Dank geht zudem an meine lieben Freunde, die mir mit viel Zuspruch aber auch erholsamer Freizeitgestaltung durch das Studium und die Promotion geholfen haben.

Die Arbeit widme ich allen Lungenkrebskranken.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>9</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>11</b>
2.1 Allgemeine Einleitung	11
2.2 Adenokarzinome der Lunge	12
2.2.1. Epidemiologie (Deutschland)	12
2.2.2. Ätiologie	13
2.2.3. Früherkennung	13
2.2.4. Symptome	14
2.2.5. Diagnostik	14
2.2.6. Therapie	17
2.2.7. Prognose	17
2.3 Genomische Instabilität und Immuncheckpoint Inhibitoren	18
2.4 Molekulare Zielstruktur: EGFR	19
2.4.1. Funktion und Aufbau von EGFR	19
2.4.2. EGFR im Zusammenhang mit der Therapie von Adenokarzinomen der Lunge	20
2.5 Molekulare Zielstruktur: TERT	21
2.5.1. Funktion und Aufbau der Telomerase	21
2.5.2. TERT im Zusammenhang mit Krebs	23
2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	25
2.6.1. Fragestellung	25
2.6.2. Ziel der Arbeit	25
2.6.3. Arbeitshypothesen	25
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>26</b>
3.1 Patientenselektion	26
3.2 Datenerhebung	28
3.3 Statistische Analyse	29

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>
4.1	Deskriptive Statistik	30
4.1.1.	Verteilung der <i>TERTamp</i> und der <i>TERTwt</i> Fälle	30
4.1.2.	Verteilung der Geschlechter	33
4.1.3.	Alter bei Erstdiagnose	34
4.1.4.	Pathologisches Stadium	35
4.1.5.	Histologien/ Subtypen	35
4.1.6.	Raucherstatus und Rauchjahre (PackYears)	37
4.1.7.	Rezidivfreie Zeit und Rezidivstatus	38
4.1.8.	Gesamtüberleben und Überlebensstatus	40
4.1.9.	Mutation Count	41
4.1.10.	Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous	41
4.1.11.	Count of Copy Number Variations (CNVs)	41
4.2	Gruppenvergleich <i>TERTamp</i> vs. <i>TERTwt</i>	42
4.2.1.	Geschlecht	42
4.2.2.	Alter bei Erstdiagnose	44
4.2.3.	Pathologisches Stadium	46
4.2.4.	Histologie/ Subtyp	47
4.2.5.	Raucherstatus	50
4.2.6.	PackYears	51
4.2.7.	Rezidivfreie Zeit (in Monaten) und Rezidivstatus	52
4.2.8.	Die Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten)	55
4.2.9.	Gesamtüberleben (in Monaten) und Überlebensstatus	57
4.2.10.	Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten)	60
4.2.11.	Mutation Count	62
4.2.12.	Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous	63
4.2.13.	Count of Copy Number Variations (CNVs)	65
4.3	Mutationen und Copy Number Alterations	67
4.3.1.	<i>RICTOR</i> -Amplifikation	71
4.4	Deskriptive Analyse der Auswirkungen der <i>TP53</i> -Mutation	72
4.4.1.	Vorkommen der <i>TP53</i> -Mutation in <i>TERTwt</i> und <i>TERTamp</i>	72
4.4.2.	Gruppenvergleich <i>TP53mut</i> vs. <i>TP53wt</i> in der Gesamtzahl aller Fälle:	73
4.5	Gruppenvergleich <i>TP53mut</i> vs. <i>TP53wt</i> in der <i>TERTamp</i> vs. <i>TERTwt</i> Gruppe	75
4.5.1.	Raucherstatus	75
4.5.2.	PackYears	78
4.5.3.	Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten)	81
4.5.4.	Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten)	83

4.5.5.	Mutation Count	86
4.5.6.	Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous	89
4.5.7.	Count of Copy Number Variations (CNVs)	92
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>96</b>
5.1	Einordnung der Studie anhand Methodik, deskriptiver Statistik und Limitierungen	97
5.2	Forschungsfrage und Unterfrage	100
5.2.1.	Vergleich Kohorte <i>TERT</i> wt mit <i>TERT</i> amp	100
5.2.2.	Mutationen und CNAs	105
5.3	Fazit	108
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>110</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>122</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	122
7.2	Tabellenverzeichnis	123
7.3	Gruppenvergleich <i>TP53</i> mut vs. <i>TP53</i> wt in der Gesamtzahl aller Fälle	127
7.3.1.	Geschlecht	127
7.3.2.	Alter bei Erstdiagnose	128
7.3.3.	Pathologisches Stadium	129
7.3.4.	Histologien/ Subtypen	130
7.3.5.	Raucherstatus und Packyears	133
7.3.6.	Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten)	135
7.3.7.	Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten)	137
7.3.8.	Mutation Count	138
7.3.9.	Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous	140
7.3.10.	Count of Copy Number Variations (CNVs)	142
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN:</b>	<b>144</b>
8.1	Fortune Journals: Journal of Cancer Science and Clinical Therapeutics	144

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CIN	Chromosomale Instabilität
CNAs	copy number alterations / Alteration der Kopienzahl
CNVs	count of copy number variations/ Anzahl der Kopienzahlvarianten
CT	Computertomographie
DDR	DNA damage response / DNA- Schadensantwort
diff.	Differenziert
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGF	epidermal growth factor / Epidermaler Wachstumsfaktor
EGFR	epidermal growth factor receptor / Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
evtl.	eventuell
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
männl.	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
MSK	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NSCLC	non small cell lung cancer / Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OV	overall survival / Gesamtüberleben
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SCLC	small cell lung cancer/ Kleinzelliges Lungenkarzinom
Tab.	Tabelle
TERC	Telomerase RNA Template Component / Telomerase-RNA-Komponente
TERT	Telomerase-Reverse-Transkriptase
<i>TERT</i> amp	<i>TERT</i> amplifizierte Adenokarzinome mit EGFR L856R Mutation
<i>TERT</i> wt	<i>TERT</i> Wildtyp im EGFR L856R mutierten Adenokarzinom
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TMB	tumor mutational burden/ Tumormutationslast
<i>TP53</i> mut	<i>TP53</i> -Mutation
<i>TP53</i> wt	<i>TP53</i> -Wildtyp
UICC	The Union of International Cancer Controll
usw.	und so weiter
weibl.	weiblich
WHO	World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation

## 1. Zusammenfassung

Lungenkrebs stellt weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache dar. Beim *EGFR*-mutierten Lungenkrebs, einem molekularen Subtyp des Lungenkrebses, stellen *EGFR*-Tyrosinkinaseinhibitoren eine erfolgreiche zielgerichtete Therapiestrategie mit verbesserten Überlebensraten dar. Trotz eines initialen erfolgreichen Ansprechens kommt es nach einer gewissen Zeit zur Resistenzentwicklung und zu Rezidiven. Verantwortlich dafür sind komplexe (epi)genetische Veränderungen. Dazu trägt unter anderem die genomische/ chromosomale Instabilität bei, die zur Unfähigkeit, die strukturelle und numerische Integrität unseres Genoms aufrechtzuerhalten, führt. Genauso tragen synergistische Mutationen dazu bei. Die Telomerase reverse transcriptase (*TERT*) könnte dabei eine Schlüsselrolle spielen, da *TERT* die Aufrechterhaltung der Telomerenlänge und damit die Stabilität der Chromosomen gewährleistet.

Wir haben uns gefragt, welche Rolle *TERT*-Amplifikation in *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen der Lunge spielen. Dazu führten wir eine explorative statistische Re-Analyse von neun öffentlich zugänglichen Studien der Internetseite cBioPortal for Cancer Genomics durch.

Wir konnten zeigen, dass *TERT*-Amplifikationen mit höheren Kopienzahlvarianten (CNVs) einhergehen, die möglicherweise auf ein höheres Maß an genomischer/ chromosomaler Instabilität hinweisen. Zudem trat die *RICTOR*-Amplifikation signifikant häufiger in *TERT* amplifizierten Adenokarzinomen auf.

Limitierend wirkt sich in der Methodik die Auswahl der Patienten aus, durch die es zu einer Fehlgewichtung der einzelnen Studien kam, insbesondere der Vergleichsgruppen. Zudem enthält unser Studienkollektiv signifikant mehr Frauen, sowie statistisch signifikant häufiger trat das pathologische Stadium 1 auf. Limitierend kommt hinzu, dass es keine Angaben zur Therapie bei den einzelnen Fällen gab und die Kohorte mit 134 Fällen klein ist. Die Ergebnisse sind somit in ihrer Aussagekraft begrenzt, weshalb Folgestudien zur Verifizierung nötig sind.

Unsere retrospektive und hypothesengenerierende Studie offenbart eine hypothetische Abfolge von Ereignissen, die zur Entstehung eines aggressiveren Subtyps des *EGFR*-mutierten Adenokarzinoms der Lunge und zu möglichen Arzneimittelresistenzen führen könnte. Dabei kommt es zur genomischen/ chromosomalen Instabilität, die durch eine erhöhte Telomerase Aktivität aufgrund der *TERT*-Amplifikation verursacht und/ oder begleitet wird, wobei die erhöhte Telomerase Aktivität wahrscheinlich stabilisierend auf die genomisch/ chromosomalen instabilen Zellen wirkt. Dieser Zustand der genomischen/ chromosomalen Instabilität scheint die Entstehung neuer genetischer Mutationen, einschließlich Amplifikationen wie *RICTOR*, zu begünstigen, die wiederum mit Arzneimittelresistenzen assoziiert sind.

## 2. Einleitung

### 2.1 Allgemeine Einleitung

Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) kommt in Deutschland nach wie vor eine große Bedeutung zu. Lungenkrebs ist beim Mann das zweithäufigste Karzinom und das dritthäufigste Karzinom der Frau. Die 5- Jahres- Prävalenz liegt bei 39.453 bei Frauen und bei 54.029 bei Männern (Stand 2019). Die Neuerkrankungen für das Jahr 2019 lagen bei Frauen bei 23.546 und bei Männern bei 35.675.<sup>1</sup>

Das Erkrankungsalter liegt im Durchschnitt zwischen 68 und 70 Jahren.<sup>2</sup>

Meist wird Lungenkrebs aufgrund von fehlenden Frühbeschwerden erst spät oder zufällig entdeckt, sodass sich der Tumor bei Therapiebeginn schon oft in fortgeschrittenen Stadien befindet.<sup>1</sup> Daher ist die Diagnose mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert, mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 15 Prozent bei Männern und 21 Prozent bei Frauen.

Historisch wird das Lungenkarzinoms in zwei Gruppen eingeteilt: das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC= non small cell lung cancer) und das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC= small cell lung cancer). Lange wurde basierend auf dieser Unterscheidung auch die Wahl der Therapie getroffen.<sup>2</sup>

Die wissenschaftliche Forschung konzentrierte sich in den letzten Jahren auf die Identifizierung von Genen und Mutationen, die Einfluss auf die Tumorentstehung haben, um zielgerichtete Therapien zu entwickeln, die mit einer besseren Prognose einhergehen. Es wurden wichtige Onkogene, Tumorsuppressorgene und DNA-Reparaturgene identifiziert und zielgerichtet Medikamente entwickelt.<sup>3-7</sup>

Mit dem Beginn dieser breitflächigen Sequenzierung von Tumoren wurde auch die Diagnose des Lungenkarzinoms entsprechend angepasst. Heute wird das Lungenkarzinom vor allem entsprechend molekularer Marker unterteilt und therapiert.<sup>2</sup>

Ein Paradebeispiel für eine erfolgreiche zielgerichtete Therapiestrategie ist *EGFR* (Epidermal Growth Faktor Receptor-Gen), welches für eine Rezeptor Tyrosinkinase kodiert.<sup>8</sup> Eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren führt zu einem Gesamtüberlebensvorteil von fast einem Jahr im Gegensatz zu reiner Chemotherapie.<sup>9</sup>

Trotz initialen erfolgreichen Ansprechens kommt es bei zielgerichteten Therapien nach einer gewissen Zeit zur Resistenzentwicklung. Sowohl für die Entstehung als auch für das Voranschreiten von Tumoren sind nicht nur einzelnen Gene oder Mutationen verantwortlich, sondern spielen komplexe (epi)genetische Veränderungen ebenfalls eine Rolle. Dabei rückt die Chromosomale Instabilität (CIN) in den Fokus der Untersuchungen.<sup>3-7</sup> Chromosomale Instabilität beschreibt eine anhaltende, hohe Rate von Chromosomenanomalien, die karyotypische Veränderungen umfasst, einschließlich Änderungen der Chromosomenzahl

sowie grobe strukturelle Anomalien wie Transversionen und Translokationen. Sie ist ein dynamischer und fortschreitender Prozess und führt zu einer zunehmenden Zell- zu Zell Variabilität des Chromosomeninhalts, was Auswirkungen auf den Phänotyp des Tumors und somit auf die Therapie haben kann.<sup>10-12</sup>

Ein wesentlicher Mechanismus der Entstehung von chromosomaler Instabilität ist die Dysfunktion von Telomeren. TERT (Telomerase reverse transcriptase) ist die katalytische Untereinheit der Telomerase. Telomerasen verhindern die bei der Replikation entstehende Verkürzungen der Telomere, die als Schutz der Chromosomenenden dienen. Telomerasen werden beim Menschen durch das Silencing von TERT herunterreguliert, sodass die meisten menschlichen somatischen Zellen mit Ausnahmen bestimmter Stammzellen einer programmierten Telomerverkürzung unterliegen. Der zunehmende Verlust bzw. die Verkürzung der Telomere führt zu einem unzureichenden Schutz der Chromosomenenden und zur Einleitung der Apoptose. Die Unterdrückung von TERT und die daraus resultierende Proliferationsbarriere sind ähnlich eines Tumorsuppressors.<sup>4</sup> Jiang et al. konnten zeigen, dass im papillären Schilddrüsenkarzinom, Urothelkarzinomen oder Gliomen des ZNS TERT-Reaktivierung mit *high-stage* Erkrankungen oder aggressivem Tumorverhalten assoziiert waren.<sup>11</sup> In der Literatur bisher erstaunlicherweise wenig untersucht ist die Frage, welche Rolle TERT in Adenokarzinomen der Lunge spielt.

## **2.2 Adenokarzinome der Lunge**

### **2.2.1. Epidemiologie (Deutschland)**

Die Neuerkrankungen an bösartigen Lungentumoren lag 2019 in Deutschland bei 59.221 (23.546 Frauen und 35.675 Männer).<sup>1</sup> Jährlich erkrankten in etwa 14.500 Frauen und 25.900 Männer in Deutschland erstmals an einem NSCLC.<sup>2</sup>

Die altersspezifische Inzidenz steigt bis zur achten Lebensdekade an (Altersmedian= 69). Vor dem 50. Lebensjahr erkranken nur 2%.<sup>2</sup>

Lungenkrebs ist beim Mann das zweithäufigste Karzinom und das dritthäufigste Karzinom der Frau. Die 5- Jahres- Prävalenz lag bei 39.453 bei Frauen und bei 54.029 bei Männern (Stand 2019). Das Adenokarzinom der Lunge stellte dabei mit ungefähr 42% den häufigsten histologischen Subtyp dar.<sup>1,13</sup> Der Anteil von Adenokarzinomen von allen bösartigen Neubildungen lag bei Frauen mit 48% höher als bei Männern mit 40%.<sup>1</sup>

In 2019 sind in Deutschland 16.999 Frauen und 27.882 Männer an Lungenkrebs verstorben.<sup>1</sup> Es zeigt sich ein rückläufiger Trend für Lungenkrebs bei den altersspezifischen Erkrankungsraten bei Männern in allen Altersgruppen und bei Frauen in den jüngeren Altersgruppen. Bei den mittleren bis älteren Frauen ist noch mit einem Anstieg zu rechnen. Dieser Trend spiegelt in gewisser Weise den gesellschaftlichen geschlechtsspezifischen

Trend beim Rauchverhalten wider, sodass langfristig auch mit einem Rückgang bei den Frauen gerechnet wird.<sup>1,2</sup>

Weltweit ist Lungenkrebs die häufigste Krebsform mit starken regionalen Unterschieden. In den „entwickelten Ländern“ (Europa, Nordamerika) treten mehr Fälle auf, wobei die Erkrankungshäufigkeit abnimmt. In den „Entwicklungsländern“ (insb. Südafrika, Südamerika) verhält es sich umgekehrt. Innerhalb von Ländern schwankt die Verteilung teilweise groß, was mit Umweltbedingungen wie Luftverschmutzung, regional unterschiedlichem Rauchverhalten und beruflicher Exposition gegenüber Kanzerogenen zu tun hat.<sup>14</sup>

### **2.2.2. Ätiologie**

Risikofaktoren sind schlechter sozioökonomischer Status (Ausbildung, Einkommen),<sup>15-17</sup> Rauchen, Passivrauchen,<sup>18-20</sup> Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlung,<sup>21-23</sup> allgemeine Luftverunreinigungen/Feinstaub,<sup>24-26</sup> Dieselmotoremissionen,<sup>27</sup> künstliche Mineralfasern,<sup>28</sup> polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK),<sup>29-31</sup> Chromate,<sup>31</sup> Nickel, metallisch und Nickelverbindungen,<sup>32</sup> Arsen,<sup>33</sup> Dichlordimethylether,<sup>34</sup> Beryllium,<sup>35</sup> Cadmium<sup>35</sup> und Wolfram- und kobalthaltige Hartmetallstäube.<sup>36</sup> Chronische Infektionen gelten als exogene Risikofaktoren.<sup>37</sup>

Patienten mit positiver Lungenkrebsanamnese bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko an Lungenkrebs zu erkranken.<sup>2</sup>

Die wichtigste präventive Maßnahme ist das Vermeiden von Tabakrauchen bzw. die Beendigung. Bei Patienten mit Lungenkarzinom sollte der Tabakkonsum regelmäßig erfragt und dokumentiert werden.<sup>38,39</sup> Der Einhaltung der gesetzlichen Arbeitsschutzvorschriften und Verordnungen zum Schutz vor Gefahrenstoffen, sowie Reduktion von Luftschadstoffen sollte Folge geleistet werden.<sup>2</sup> Es sollte Wert auf gesunde Ernährung<sup>40-44</sup> und körperliche Aktivität<sup>2</sup> gelegt werden.

Eine medikamentöse Primär- oder Sekundärprävention kann bislang außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.<sup>2</sup>

### **2.2.3. Früherkennung**

Die Prognose von Lungenkrebs ist Stadien abhängig mit einer kurativen operativen Lokalthherapie im Frühstadium, was eine Früherkennung theoretisch möglich macht. Jedoch werden die meisten Fälle spät diagnostiziert. In den Studien, die ein Vorteil bei bestimmten Patientenkollektiven zeigen konnten, wurde die Gesamtsterblichkeit durch das Lungenkrebs-Screening nicht beeinflusst. Die Notwendigkeit eines Früherkennungsprogramms wird deshalb kontrovers diskutiert.<sup>2,45-50</sup> Bei asymptomatischen Risikopatienten für ein Lungenkarzinom soll eine Früherkennung mittels Thoraxübersichtsaufnahmen allein oder in Kombination mit zytologischen Sputumuntersuchungen nicht erfolgen. Unter bestimmten Bedingungen kann Patienten eine Früherkennung mittels Low-Dose-CT jährlich angeboten werden, dabei spielt

das Alter und die Raucheranamnese die Hauptrolle und bestimmte Risikofaktoren wie zum Beispiel eine positive Familienanamnese.<sup>2,45,46</sup>

#### **2.2.4. Symptome**

Frühsymptome fehlen häufig, sodass Symptome erst bei fortschreitender Erkrankung auftreten.<sup>1</sup> Lokal tumorbedingte Symptome sind Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptysen, blutig tingiertes Sputum beim Husten, obere Einflusstauung, Dysphagie, Stridor, Heiserkeit, Armschwäche durch Infiltration des Plexus brachialis und Horner Syndrom bei Infiltration des Ganglion stellatum. Metastasen bedingt werden Schmerzen, Schwindel, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Lymphknotenschwellung, Ikterus und andere Symptome registriert. Zu den allgemeinen Symptomen zählen Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber, Nachtschweiß und seltener paraneoplastische Syndrome.<sup>2,47,51,52</sup>

#### **2.2.5. Diagnostik**

Die Diagnostik besteht aus Bildgebung und Probegewinnung mittels Feinnadelpunktion oder Biopsie zur Sicherung der Diagnose, sowie einer Laboruntersuchung zur weiteren Abklärung der Symptome und zum Ausschluss anderer Ursachen. Darauf folgt die gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) unter Berücksichtigung der klinischen Symptome zur prognostischen Abschätzung, zur Therapieplanung und aus Gründen der Qualitätssicherung bei allen Patienten. Auf die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) kann bei Patienten, bei denen aufgrund eines schlechten allgemeinen Zustandes keine tumorspezifische Therapie mehr möglich ist, verzichtet werden. Eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane soll als initiales radiologisches Verfahren eingesetzt werden.

Die Methode der ersten Wahl bei Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom stellt das CT (Computertomographie) Thorax/ Oberbauch mit Kontrastmittel dar, alternativ eine Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie mit diagnostischem CT, oder alternativ zum CT eine MRT (Magnetresonanztomographie) Thorax/ Oberbauch mit Kontrastmittel. Nach der Bildgebung und abhängig von der Zugänglichkeit der Raumforderung folgt eine Biopsie oder Feinnadelpunktion entweder per endoskopischer Bronchoskopie oder transthorakal.<sup>2,45,53,54</sup>

Außerdem folgt ein Labor mit Blutbild, Elektrolyten, Nierenparameter, Leberparameter, LDH, Gerinnung und ggf. anderen Parametern.<sup>2</sup>

Die Ausbreitungsdiagnostik richtet sich nach den Symptomen und der Bildgebung. Sie umfasst eine Sonographie des Oberbauchs, die Erhebung des mediastinalen Lymphknotenstatus, ein Ganzkörper-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie mit diagnostischem CT bei kurativem Ansatz, ein MRT des Schädels zur Diagnostik zerebraler Metastasen bzw. ein CT (falls ein MRT nicht vorhanden ist). Weitere Methoden wie Pleurapunktion,

Videothorakoskopie und Knochenzintigrafie können ggf. bei Kontraindikationen gegen erstgenannte Verfahren oder bestimmten Symptomen ergänzt werden.<sup>2,45,53-61</sup>

**Klassifikation:**

Seit dem 01.01.2017 ist die neue Stadieneinteilung nach IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)/ UICC(The Union of International Cancer Control) 8 gültig:<sup>2</sup>

**Tabelle 1: TNM-Stadien nach IASLC<sup>62</sup>**

Kategorie	Stadium	Bedingung	
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ	
	T1	größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom	
	T1a	größter Durchmesser ≤1 cm	
	T1b	größter Durchmesser >1 und ≤2 cm	
	T1c	größter Durchmesser >2 und ≤3 cm	
	T2	größter Durchmesser >3 und ≤4 cm <u>oder</u>	
	T2a		Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina
			Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u>
			tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2b	größter Durchmesser >4 und ≤5 cm	
	T3		größter Durchmesser >5 aber ≤7 cm <u>oder</u>
			Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u>
zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor			
T4		größter Durchmesser >7 cm <u>oder</u> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina <u>oder</u>	
		zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	
N (Lymphknoten)	N0	keine Lymphknotenmetastasen	
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten	
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten	

	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen
		Pleura mit knotigem Befall
		maligner Pleuraerguss
		maligner Perikarderguss
	M1b	isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen	

**Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8<sup>62,63</sup>**

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Die aktuelle histologische Klassifikation richtet sich nach der WHO (World Health Organisation) / IARC.

### **Molekularbiologie/ Immunhistologie:**

Bei Patienten in operablen Stadien sollten die therapierelevanten Mutationen bestimmt werden (*ALK*-Translokation, *EGFR*-Exon 18-21 Mutationen). Bei Patienten in Stadium 4 soll vor medikamentöser Erstlinientherapie die Diagnostik folgender Mutationen erfolgen: *ALK*-Translokationen, *BRAF*-V600E Mutation, *EGFR*-Exon 18-21 Mutationen, *HER2*-Mutationen, *KRAS*-G12C Mutation, *c-MET* Exon 14 Skipping Mutationen, *NTRK*-Translokationen, *RET*-Translokationen, *ROS1* Translokationen. Nicht für alle diese Aberrationen gibt es zielgerichtete Erstlinientherapien.<sup>2,45,64,65</sup> Immunhistologisch wird auf PD-L1-Expression getestet, um das Ansprechen auf eine Therapie mit gegen PD-1 oder PD-L1 gerichteten monoklonalen Antikörpern zu überprüfen.<sup>63,66,67</sup>

### **2.2.6. Therapie**

Die Behandlung von Adenokarzinomen der Lunge ist komplex und umfasst umfangreiche Leitlinien. Zudem werden viele Patienten in Studien behandelt. Grundsätzlich sollten die Patienten in interdisziplinären Tumorkonferenzen besprochen werden, um Befunde zu erörtern und unter Konsensbildung zur bestmöglichen Therapie zu gelangen. Gegebenenfalls sollte der Einschluss in geeignete Studien geprüft werden, was über regionale und überregionale Studienkoordinationszentren möglich ist.<sup>2,45,68</sup> Die Therapie von Adenokarzinomen der Lunge erfolgt Stadien abhängig und nach der Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität des Patienten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt.<sup>45,69</sup> Vereinfacht dargestellt beinhalten kurative Therapieansätze in frühen Stadien die Operation des Tumors, ggf. adjuvante Chemotherapie und Strahlentherapie.<sup>45,68</sup> Die Mehrheit der Patienten ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jedoch nicht mehr kurativ behandelbar. Zur Behandlung fortgeschrittener oder metastasierter Tumore kommen zielgerichtete Therapien zum Einsatz, die sich nach den histologischen, immunologischen und genetischen Markern richten. Adenokarzinome mit *EGFR*-Mutationen stellen eine eigene Identität dar und können mit zielgerichteten Medikamenten behandelt werden (siehe Kapitel 2.4. Molekulare Zielstruktur: *EGFR*).<sup>2,8,45,68,70,71</sup>

### **2.2.7. Prognose**

Bei Erstdiagnose eines Adenokarzinoms der Lunge lag bei 58% (Stand 2017-2019) ein Tumorstadium 4 vor, was mit einer Fernmetastasierung einhergeht und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist.<sup>2</sup> Die relative 5 Jahres-Überlebensrate für NSCLC als Schätzer lag (2017-2019) mit 21,7 % um knapp 4% höher als noch vor 10 Jahren (17,9%). Die Überlebensraten von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen waren fast identisch. Bei Adenokarzinomen war die relative 5 Jahres-Überlebensrate ungleich verteilt, wobei die

Frauen eine höhere Rate aufwiesen (27,4% vs. 21,0%).<sup>2</sup> Die Prognose ist somit trotz neuer Therapieformen in den meisten Fällen schlecht.

### **2.3 Genomische Instabilität und Immuncheckpoint Inhibitoren**

Die Unfähigkeit die strukturelle und numerische Integrität unseres Genoms aufrechtzuerhalten ist ein Markenzeichen von Krebs und beschreibt die genomische und chromosomale Instabilität.<sup>12,72-74</sup> Die genomische Instabilität kann sowohl strukturelle als auch numerische Veränderungen des Genoms umfassen. Strukturelle Anomalien umfassen Mutationen und chromosomale Umlagerungen, während numerische Anomalien den Zuwachs oder Verlust ganzer Chromosomen beinhalten, was auch als chromosomale Instabilität bezeichnet wird und zu Aneuploidie führt. Genomische Instabilität bei Krebs kann durch verschiedene Mechanismen verursacht werden, z. B. durch Keimbahn- oder somatische Defekte bei der DNA-Reparatur,<sup>72,73,75</sup> durch onkogen-induzierten Replikationsstress,<sup>72</sup> fehlerhafte mitotische Chromosomensegregation,<sup>76</sup> Kollisionen zwischen der Replikations- und der Transkriptionsmaschinerie<sup>77</sup> oder durch genotoxische Anti-Krebs-Behandlung.<sup>78</sup> Genomische Instabilität erleichtert den Erwerb von onkogenen Merkmalen, was es Tumorzellen ermöglicht sich zu teilen und zu metastasieren.<sup>79-82</sup> Defekte bei der Aufrechterhaltung des Genoms machen Tumorzellen allerdings anfällig für die Erkennung durch das Immunsystem, da dabei Signale frei werden, die die Aktivierung des Immunsystem auslösen.<sup>73,83-86</sup> Um dieser Aktivierung zu entgehen, nutzen Tumorzellen Immuncheckpoints aus, die unter physiologischen Bedingungen die Aktivierung des Immunsystems begrenzen und das Immunsystem in Homöostase halten. Mit Hilfe der Immuncheckpoints regulieren die Tumorzellen das Immunsystem herunter, um ihm zu entgehen.<sup>73,86</sup> Um diesem Effekt entgegenzuwirken, wurden Immuncheckpoint-Inhibitoren entwickelt, die zu einem Durchbruch in der Krebsbehandlung führten.<sup>87</sup> Die Immuncheckpoint-Inhibitoren führen zu dauerhaften Effekten bei allen Tumortypen, insbesondere bei Krebsarten mit hoher Tumormutationslast (TMB).<sup>88</sup> Paradoxerweise sind die klinischen Ansprechraten bei Patienten mit genomisch instabilen Tumoren, mit hoher erwarteter Immunität, wie Tumoren mit Defekten von DNA-Reparaturgenen, begrenzt.<sup>73,89,90</sup>

Ein weiterer noch nicht sehr lange bekannter Aspekt der genomischen Instabilität ist die Chromothripsis, ein Mutationsprozess, ausgelöst durch ein einmaliges Ereignis in der Zelle, der zu einer Vielzahl von genomischen Umlagerungen und alternierenden CNAs (Copy number alterations / Alteration der Kopienzahl)

führt. Er wurde erstmals 2011 beschrieben.<sup>91</sup> Diverse Studien deuten mittlerweile daraufhin, dass der Prozess der Chromothripsis mit aggressiven Tumoren und mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Möglicherweise eignet er sich auch als prognostischer oder prädiktiver Marker.<sup>91-98</sup> Normalerweise führt eine schwere chromosomale Instabilität zum Zelltod. Einige Tumore scheinen die anhaltende chromosomale Instabilität jedoch zu überleben, was zu einer

abnormalen Chromosomenzahl und Heterogenität der Tumorzellen führt. Dies ist möglicherweise ein Grund für die Arzneimittelresistenzen und die schlechtere Prognose.<sup>99,100</sup> Ein Mechanismus, wie genomisch instabile Tumore der Immunabwehr entgehen, ist ihre genomische Instabilität selbst. Die erhöhte Häufigkeit, mit der (Fragmente von) Chromosomen verloren und hinzugewonnen werden, beschleunigt die Formung des Karyotyps von Tumorzellen, bei der Gene, die die Beseitigung durch das Immunsystem fördern, verloren gehen und Gene, die immunogene Merkmale unterdrücken, hinzugewonnen werden.<sup>73,80,101</sup> Ziel zukünftiger Forschung muss es sein, besser zu verstehen, wie genomische Instabilität zu Entzündungssignalen führt, welche Folgen diese für die Krebszelle und ihre Umgebung haben und wie sich genomisch instabile Krebsarten den Immunantworten entziehen. Das Verständnis könnte auch die Krebsimmuntherapie verbessern.<sup>73</sup>

## **2.4 Molekulare Zielstruktur: EGFR**

EGFR (epidermal growth factor receptor/ Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor) ist ein transmembran Rezeptor für diverse Wachstumsfaktoren, insbesondere für den Epidermal-Growth-Factor (EGF).

Der EGFR reguliert Schlüsselprozesse der Zellbiologie, einschließlich Proliferation, Überleben und Differenzierung während der Entwicklung, Gewebemöostase und Tumorentstehung.<sup>102</sup> Die mutationsbedingte Überexpression der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR TK) und deren Aktivierung spielen eine wichtige Rolle bei der Zellproliferation und der epithelialen Tumorentstehung. Eine Reihe von Inhibitoren, die auf die intrazelluläre Tyrosinkinase (TK)-Domäne des EGFR abzielen, wurden entwickelt und in der klinischen Praxis eingesetzt. Obwohl diese Inhibitoren die Tumorzellproliferation sicher und wirksam hemmen und bei einigen Patienten das Überleben verlängern, kommt es über die Zeit bei vielen Patienten zu einer erworbenen Resistenz.<sup>8,103,104</sup>

### **2.4.1. Funktion und Aufbau von EGFR**

EGFR, auch HER1/erbB1, ist eines der vier Mitglieder der HER-Rezeptorfamilie, die aus EGFR/HER1/erbB1, HER2/erbB2, HER3/erbB3 und HER4/erbB4 besteht. Es gibt 11 Arten von Wachstumsfaktoren in der HER-Familie, die grob unterteilt werden können in die Wachstumsfaktoren, die spezifisch an EGFR binden (EGF, TGF- $\alpha$ , Amphiregulin (AR)), die an EGFR und HER4 binden (BTC, HBEGF, epidermale Regulatoren) und die an HER3 und HER4 (Neuregulin) binden.<sup>8,105,106</sup>

Darüber hinaus ist EGFR eine Rezeptortyrosinkinase (RTK). Im cytoplasmatischen Teil der intrazellulären C-Terminus-Region ist die Kinase Domäne mit ATP-Bindungsstelle.

Der extrazelluläre Teil ist die Ligandenbindungsstelle am N-Terminus, eine hydrophobe Transmembrandomäne. Kommt es zu einer Aktivierung durch EGF ähnlicher Liganden wird die Rezeptor Dimerisierung initiiert, und es kommt zur Autophosphorylierung eigener

Tyrosinreste, wodurch eine nachgeschaltete Signalkaskade abläuft.<sup>8,71,106,107</sup> Über die Kaskade werden Schlüsselprozesse der Zellbiologie, einschließlich Proliferation, Überleben, Differenzierung während der Entwicklung und Gewebemöostase reguliert.<sup>70,102</sup>

Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) ist einer der wichtigsten Liganden des EGFR, der hauptsächlich auf parakrine Weise produziert wird und wichtig für die oben genannten Prozesse ist.<sup>108</sup>

## **2.4.2. EGFR im Zusammenhang mit der Therapie von Adenokarzinomen der Lunge**

Adenokarzinome zählen zu den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC), bei denen Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) Treibermutationen darstellen. Die Blockade von EGFR führt in NSCLC zu einem guten Ansprechen, sodass das Fortschreiten der Erkrankung für eine gewisse Zeit hinausgezögert werden kann, sodass eine Untersuchung auf mögliche therapierelevante Treibermutationen als Routineuntersuchung gilt.<sup>2,8,45,109-111</sup> Für die gezielte Behandlung einer Mutation des EGFR wurden zwei wichtige Ansätze entwickelt, die sich in klinischen Versuchen bewährt haben: monoklonale Antikörper (mAbs) und Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib usw. und mAbs wie Panitumumab und Cetuximab sind inzwischen für die Behandlung einer Vielzahl von Krebsarten im Handel erhältlich.<sup>112</sup>

Sensibilisierende *EGFR*-Mutationen betreffen ungefähr 10% der Patienten in Deutschland, wohingegen sie bei asiatischen Patienten mit bis zu 50% auftraten.<sup>70,113-115</sup>

Mutationen treten meist innerhalb des *EGFR*-Exons 18-21 auf, die für die EGFR-Kinasedomäne kodieren. 80-90 % der Mutationen sind eine Deletion in Exon 19 oder eine Substitution von Leucin durch Arginin (*EGFR* L858R) in Exon 21 des *EGFR*-Gens.<sup>9,70,116-118</sup>

Eine abweichende EGFR-Aktivierung aufgrund von Einzel-Nukleotid-Substitutionen in den Exons 18-21, In-Frame-Duplikationen/Insertionen in Exon 20 oder kurze In-Frame-Deletionen in Exon 19, kann eine Reihe von nachgeschalteten pro-onkogenen Signalwegen einschließlich JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, PLC/PKC/NFκB und MEK/ERK aktivieren. Diese Signalwege unterstützen und fördern das Überleben der Krebszellen, ihre Vermehrung und Gewebedifferenzierung.<sup>107</sup>

Mit einigen Ausnahmen gelten die meisten Mutationen der Exons 18,19 und 21 als empfindlich gegenüber einer EGFR-TKI-Therapie, die die erste Behandlungslinie darstellt. Während Mutationen im Exon 20 in der Regel resistent gegen Erstgenerations EGFR-TKI sind.<sup>70,119-129</sup>

Mittlerweile gibt es drei Generationen von EGFR-TKIs, die auf die häufigsten somatischen *EGFR*-Mutationen abzielen.<sup>71,130</sup> Die TKIs der ersten Generation (Gefitinib, Erlotinib) binden reversibel an das aktive Zentrum der EGFR-TK-Domäne um die ATP-Bindung zu verhindern. Sie stellten einen Meilenstein in der Therapie von *EGFR*-mutierten Adenokarzinomen bzw. NSCLC dar. Trotzdem kommt es zu Resistenzen. Die T790M-Mutation ist bei den TKIs der

ersten Generation in 50% der Fälle bei einer erworbenen Resistenz ursächlich.<sup>131,132</sup> Es konnte gezeigt werden, dass eine EGFR-TKI-Behandlung zu *de novo* T790M-Mutationen führen kann.<sup>133</sup> TKIs der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) binden irreversibel an den mutierten und Wild-Typ EGFR, sowie an ähnliche Rezeptoren wie HER2, um eine nachhaltigere EGFR-Hemmung zu gewährleisten.<sup>134,135</sup> Es kommt jedoch auch bei den TKIs der zweiten Generation zum Auftreten von Resistenzen durch erworbene Mutationen einschließlich der T790M-Mutation.<sup>71</sup>

Osimertinib, der TKI der dritten Generation, bindet selektiv und kovalent an den C797-Rest von EGFR, der am Rand der ATP-Bindungstasche der TK-Domäne liegt. Dies führt zur Unterdrückung aktivierender Mutationen, bei gleichzeitiger Schonung des Wild-Typs EGFR.<sup>71,136</sup> Osimertinib wird zur Behandlung bei Patienten mit T790M Resistenz gegen TKIs der ersten und zweiten Generation empfohlen.<sup>2,45,137</sup> Aber auch unter Osimertinib kommt es zu Resistenzen, zum Beispiel durch eine Mutation C797S auf Exon 20.<sup>138</sup>

Zusätzlich zu *EGFR*-abhängigen Mutationen können alternative *EGFR*-unabhängige Bypass-Signalwege aktiviert werden. Daher werden Kombinationsstrategien, die sowohl auf onkogene Mutationen von EGFR als auch auf *EGFR*-unabhängige Bypass-Signalwege abzielen, in vielen Fällen angewendet, um den Erwerb von Resistenzen bis zu einem gewissen Grad zu verzögern.<sup>139</sup>

## **2.5 Molekulare Zielstruktur: TERT**

Die Telomerase-Reverse-Transkriptase (TERT) ist die katalytische Untereinheit der Telomerase, die die Telomere bzw. Chromosomenenden verlängert.<sup>140</sup> Das *TERT*-Gen liegt beim Menschen auf dem Chromosom 5p15.33, ist 42 kB lang und besteht aus 15 Introns und 16 Exons mit einem 260 bp langen Promotorkern.<sup>141</sup> Die Reverse-Transkriptase-Domäne wird von 5-9 Exons kodiert.<sup>142</sup>

Ohne die Verlängerung der Chromosomenenden kommt es bei Zellen ab einer bestimmten Länge zum Teilungsstopp. Stammzellen nutzen den Mechanismus der Chromosomenenden-Verlängerung, um „unsterblich“ zu werden. Aber auch Tumorzellen nutzen diesen Mechanismus für sich.<sup>11</sup> Die Expression von TERT wird in Tumoren durch genetische und epigenetische Veränderungen reguliert, die die Telomerase Aktivität beeinflussen.<sup>140</sup>

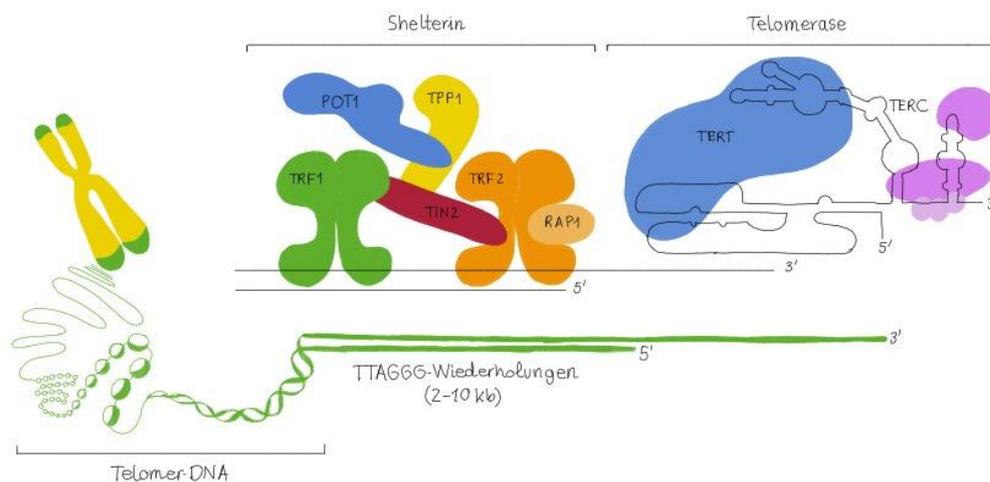
### **2.5.1. Funktion und Aufbau der Telomerase**

Telomere sind DNA-Wiederholungen an den Enden von linearen Chromosomen, die auch oft als Chromosomenenden bezeichnet werden. Die Telomere vom Menschen bestehen aus einer langen doppelsträngigen Anordnung von TTAGGG-Wiederholungen und werden durch die Telomerase, ein Ribonukleinprotein mit reverser Transkriptase, repliziert. Die Regulierung der Telomerenlänge und die Verkappung der Chromosomenenden sind für die Stabilität des Genoms von wesentlicher Bedeutung.<sup>143</sup> Telomere lösen bei den Zellen zwei zentrale

Probleme, die mit linearen Chromosomen einhergehen. Zum einen schützen sie die Chromosomenenden vor fehlerhaftem Abbau durch die Exonuklease und der DNA-Schadensantwort (DDR), da es ansonsten zur genomischen Instabilität kommen würde. Die DDR impliziert in diesem Zusammenhang die Gesamtheit aller zellulären Mechanismen, die bei DNA-Schäden zum Tragen kommen.

Zum anderen löst die Telomerase das Problem der Telomerenverkürzung, auch das Telomeren-End-Problem genannt, indem sie die Telomere verlängert. Der Vorgang der Telomerenverkürzung beschreibt, dass sich Telomere bei jeder Zellteilung verkürzen, da die DNA-Polymerase am Folgestrang nicht mehr ansetzen kann. Menschliche Telomere verkürzen sich um etwa 50 Basenpaare pro Zellzyklus, bis sie sich schließlich nach diversen Zellteilungen um so viel verkürzt haben, dass sich die Chromosomen nicht mehr schützen können. Die ungeschützten Chromosomenenden geben dann das Signal, dass sich die Zelle nicht mehr teilt, womit die Zelle in die G<sub>0</sub>-Phase übergeht. Die Verkürzung der Telomere führt somit zu einem Zellalterungsprozess, der zu einer sich nicht mehr teilungsfähigen Zelle führt. Auf der anderen Seite wirkt dieser Prozess aber gleichzeitig einer unkontrollierten Zellteilung entgegen, die insbesondere mit Tumorwachstum assoziiert ist. Sowohl zu lange als auch zu kurze Telomere können zu genomischen Instabilität führen und möglicherweise eine Onkogenese fördern.<sup>144-149</sup>

### Abbildung 1: Zusammensetzung und Struktur der menschlichen Telomere



(Adaptiert aus Maciejowski J, de Lange T. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20(4): 259; Figure 1. Composition and structure of the human telomere system).<sup>4</sup>

Die Funktion der Telomerase ist abhängig von drei Faktoren: Erstens der telomerischen DNA, zweitens dem Shelterin-Komplex und drittens dem Telomerase Komplex (siehe Abb. 1).<sup>4</sup>

Die telomerische DNA stellt die doppelsträngige Anordnung von TTAGGG-Wiederholungen an den Enden der Chromosomen dar, die in einem einzelsträngigen 3' Überhang von 50-300 Nukleotiden gipfelt. Dieser 3' Überhang bildet durch das Eindringen in die doppelsträngige Anordnung von TTAGGG-Wiederholungen eine T-Loop-Struktur, die eine Sekundärstruktur der DNA darstellt, die die Telomerenenden vor dem Abbau von Exonukleasen in Kombination mit dem Shelterin-Komplex schützt. Die Länge der telomerischen DNA kann durch die Telomerase aufrechterhalten werden.<sup>4,150-155</sup>

Der Shelterin-Komplex besteht aus sechs Proteinen: telomere repeat factor 1 und 2 (TRF1, TRF2), protection of telomeres 1 (POT1), TRF1-interacting nuclear protein 2 (TIN2), tripeptidyl peptidase I (TPP1) und repressor/activator protein 1 (RAP1).<sup>152,156-159</sup> Der Shelterin-Komplex spielt eine grundlegende Rolle beim Schutz der Chromosomenenden und bei der Regulierung der Telomerlänge.<sup>143</sup> Der Shelterin-Komplex unterdrückt die DNA-Schadensantwort (DDR) an den Telomeren, wodurch die Aktivierung von Kinasen verhindert wird, die zu einem Zellzyklusstopp führen würde. Zudem stellt der Shelterin-Komplex sicher, dass die Telomere nicht vom DNA-Doppelstrang zur Reparatur bearbeitet werden, die zu Endfusionen der Chromosomen führen könnten. Der Shelterin-Komplex ist auch an der Bildung der lassoartigen T-Loop-Struktur beteiligt.<sup>4,150,151,153,154</sup>

Der Telomerase Komplex besteht aus zwei Kernkomponenten: der Telomerase Reverse Transkriptase (TERT) und der Telomerase-RNA-Komponente (TERC= Telomerase RNA Template Component). Dazu kommen mehrere akzessorischen Proteine (siehe Abb.1). Die Telomerase ist eine Reverse Transkriptase, die telomerische DNA de novo synthetisiert, wobei sie integrale RNA als Vorlage nutzt und das 3'-Ende des Chromosoms als Primer verwendet. TERT ist der katalytische Subkomplex der Telomerase. Bei TERC handelt es sich um eine RNA-Sequenz, die als Vorlage für die Synthese von Telomeren durch TERT dient.

Die akzessorischen Proteine Dyskerin, das Nukleolarprotein 10 (NOP10), das Nicht-Histon-Protein 2 (NHP2), GAR1 und das Telomerase-Cajal-Body-Protein 1 (TCAB1), die mit der Telomerase assoziiert sind, tragen zur Biogenese und zum Transport der Telomerase innerhalb des Zellkerns bei.<sup>4,160-170</sup>

### **2.5.2. TERT im Zusammenhang mit Krebs**

TERT spielt eine Schlüsselrolle bei der Krebsentstehung, da durch die Aufrechterhaltung der Telomerenlänge die Stabilität der Chromosomen gewährleistet und es den Zellen dadurch ermöglicht, der Seneszenz bzw. der biologischen Alterung zu entgehen.<sup>140,155</sup> Durch die Stummschaltung von *TERT* kommt es zu einer Herunterregulation der Telomerase Aktivität in somatischen Zellen.<sup>140,171</sup> Eine Expression hingegen von exogenem TERT führt zur Aktivierung der Telomerase, wobei die Expression von TERC diese Aktivierung limitieren kann. Durch die Aktivierung kommt es dann zur Aufrechterhaltung der Telomerenlänge bzw. zu Aufhebung der Seneszenz, was einer „Unsterblichkeit“ nahekommt.<sup>164,172-176</sup>

Durch Mausexperimente, bei denen genetisch veränderte Mäuse einen Telomerasemangel bei intaktem p53-Signalweg hatten, konnte die These erhärtet werden, dass kurze Telomere die Tumorbildung begrenzen.<sup>177-181</sup>

Kim et al. zeigten, dass das Enzym Telomerase in den meisten Tumorzellen aktiv war, wohingegen es in den normalen Geweben inaktiv war, was die Bedeutung von TERT in der Tumorentstehung unterstreicht und darauf hindeutet, dass der Telomer-Tumorsuppressor-Weg in den meisten Krebsarten ausgeschaltet wird.<sup>182</sup> Weitere Studien sprechen auch dafür, dass eine Amplifikation von *TERT* und anderen Mutationen die Telomeraseaktivität erhöhen und somit einen selektierten Phänotyp darstellen.<sup>4</sup> Peifer et al. konnten zeigen, dass *TERT*-Rearrangements in ihrer Fallserie nur in Hochrisiko-Neuroblastomen auftraten und eine eigene Untergruppe von Hochrisiko-Neuroblastomen mit besonders schlechtem Outcome darstellten. Trotz großer struktureller Unterschiede der Rearrangements führten alle zu einer transkriptionellen Hochregulierung von *TERT*.<sup>183</sup> Die höchste Mutationsrate des *TERT*-Promotors (bis zu 80-90%) wurde bei malignen Melanomen, myxoiden Liposarkomen, Urothelkarzinomen, Glioblastomen und Medulloblastomen beobachtet.<sup>184-193</sup> Lungenkrebs, Magenkrebs, Brustkrebs, Prostatakrebs und Nierenkrebs, sowie fast alle hämatologischen Malignome wiesen die Mutation nicht auf oder hatten eine geringe Mutationsrate (<10%).<sup>184,185,189,190,193-195</sup> Bei Schilddrüsenkarzinomen, hepatozellulären Karzinomen, Karzinomen der oberen Harnwege, Kopf-/Hals Karzinomen, klarzelligem Ovarialkarzinomen und anderen trat eine mittlere Mutationsrate von 10-50% auf.<sup>184-186,189,190,193,196-200</sup> Bei *TERT* amplifizierten Tumoren zeigten sich erhöhte TERT-mRNA-Werte, erhöhte *TERT*-Expression und Telomerase Aktivität, sowie genomisch instabilere Tumore, die mit einem schlechteren Überleben assoziiert waren.<sup>188,190,200-202</sup> Alidousty et al. konnte beweisen, dass es sich bei *ALK*-translozierten Adenokarzinomen der Lunge mit *TERT*-Amplifikation um einen eigenen molekularen Subtyp von Lungenkrebs handelt, der mit einer besonders hohen Anzahl an Amplifikationen und Deletionen einherging. Es zeigten sich signifikant instabile Genome und ein Trend zu schlecht differenzierteren Karzinomen mit vergleichsweise schnelleren Rückfällen unter Behandlung.<sup>203</sup>

Zusammenfassend zeigt sich bei diversen Krebsarten während der Karzinogenese, dass die Telomerase durch die Expression von TERT reaktiviert wird. Die Reaktivierung spielt eine Schlüsselrolle bei der Krebsentstehung, da durch die Aufrechterhaltung der Telomerenlänge die Stabilität der Chromosomen gewährleistet wird und der Abbau, sowie die Seneszenz abgewendet wird. *TERT*-bedingte Veränderungen wurden als Prognosefaktoren ausgemacht, die mit einem schlechteren Behandlungsergebnis einhergehen.<sup>140,189,193,204</sup>

## 2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

### 2.6.1. Fragestellung

Die Dissertation fokussierte sich auf folgende Fragestellungen:

#### Hauptfrage:

Welche Charakteristika haben *EGFR* L858R mutierte Adenokarzinome der Lunge im Vergleich zu *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen mit *TERT*-Amplifikation?

#### Unterfrage:

Führen *TERT*-Amplifikationen in *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen zu einer höheren Rate an genomischer/ chromosomaler Instabilität?

### 2.6.2. Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es durch eine explorative Reanalyse von Studien neue Erkenntnisse zur Auswirkung von *TERT*-Amplifikation in Adenokarzinomen mit *EGFR*-Mutation der Lunge zu generieren.

Um konsistente Vergleiche zu gewährleisten, konzentriert sich die Arbeit ausschließlich auf *EGFR* L858R mutierte Adenokarzinome der Lunge und *TERT*-Amplifikationen. Es werden bewusst allen anderen *EGFR*-Mutationen und *TERT*-Aberrationen ausgeschlossen.

Es sollen umfassende genetische und klinische Daten erfasst werden, um einen Vergleich zu gewährleisten und Hypothesen zu generieren.

### 2.6.3. Arbeitshypothesen

Die Amplifikation von *TERT* in *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen (*TERTamp*) führt zu einer höheren Rate von genomischer/ chromosomaler Instabilität im Gegensatz zum Wildtyp, den *EGFR* L858R mutierte Adenokarzinome ohne *TERT*-Amplifikation (*TERTwt*) darstellen.

Indizien dafür wären, dass die genomische/ chromosomale Instabilität sich durch eine höhere Mutationszahl (Mutation Count), eine höhere Tumormutationslast (TMB) und durch eine höhere Anzahl der Kopienzahlvarianten (CNVs) zeigt.

Zudem wäre ein geringes Gesamtüberleben, sowie frühere und häufigere Rezidive zu erwarten.

Es wäre möglich, dass auch mehr Tumore im jüngeren Alter durch die genomische/ chromosomale Instabilität entstehen.

Außerdem wäre zu erwarten, dass in der *TERTamp* Kohorte mehr Patienten ein schlechteres bzw. fortgeschritteneres Tumorstadium haben.

Auch beim Rauchen würde man erwarten, dass es eher Mutationen begünstigt und zu genomische/ chromosomale Instabilität beiträgt.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patientenselektion

Wir führten eine Reanalyse von neun öffentlich zugänglichen Studien über die Internetseite cBioPortal for Cancer Genomics zum Thema Lungenkrebs mit umfassenden genetischen und klinischen Daten durch.

Bei der Website cBioPortal for Cancer Genomics ([www.cbioportal.org](http://www.cbioportal.org)) handelt es sich um eine öffentlich zugängliche Seite, die vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) entwickelt wurde und vom Zentrum für Molekulare Onkologie am MSK gehostet wird. Auf dieser Seite haben wir unter den Stichworten „lung“ + „adeno“ nach Studien mit Adenokarzinomen der Lunge gesucht. Diese haben wir nach „EGFR“ und „TERT“ abgefragt und untersucht, ob diese Studien *TERT* amplifizierte Adenokarzinome mit *EGFR* L858R Mutation enthalten. Alle Studien die *TERT* amplifizierte Adenokarzinome mit *EGFR* L858R Mutation hatten, wurden in die Studie vorläufig eingeschlossen. Zwei Studien wurden aufgrund derselben Fällen wie bereits eine andere zu analysierende Studie im Verlauf ausgeschlossen (Lung Adenocarcinoma (TCGA, Firehose Legacy), Lung Adenocarcinoma (TCGA, Nature 2014). Des Weiteren wurde die Studie Lung Adenocarcinoma (OncoSG, Nat Genet 2020) aufgrund eines asiatischen Patientenkollektives ausgeschlossen.

Einschlusskriterien für die Studien:

- Adenokarzinome der Lunge mit *EGFR* L858R Mutation und *TERT*-Amplifikation
- Erstdiagnose
- Primarius
- Studienveröffentlichung ≥ 2012 Jahr
- Ethnizität Mitteleuropäisch/ Nord-Amerikanisch

Daraus ergaben sich neun Studien, die am Ende eingeschlossen wurden:

Lung Adenocarcinoma (Broad, Cell 2012)

Lung Adenocarcinoma (CPTAC, Cell 2020)

Lung Adenocarcinoma (MSK, 2021)

Lung Adenocarcinoma (MSK, J Thorac Oncol 2020)

Lung Adenocarcinoma (MSK, NPJ Precision Oncology 2021)

Lung Adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas)

Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017)

Lung Adenocarcinoma (MSK Mind, Nature Cancer 2022)

MSK MetTropism (MSK, Cell 2021)

Aus diesen neun Studien wurden zwei Kohorten erstellt:

Eine Gruppe mit *EGFR* L858R mutierten Lungenadenokarzinomen mit *TERT*-Amplifikation (*TERTamp*). Diese Gruppe umfasste alle *TERTamp* Fälle aller neun Studien und hatte eine Fallzahl von 45 Patienten.

Die Vergleichsgruppe wurde, wenn möglich, aus 10 zufälligen Patienten je Studie mit *EGFR* L858R mutierten Lungenadenokarzinomen ohne *TERT*-Amplifikation (*TERTwt*) erstellt, was eine Kohorte von insgesamt 89 Patienten ergab. Als Ausnahme gilt die MSK MetTropism (MSK, Cell 2021) Studie, in der aufgrund der großen Fallzahl der *TERTamp* Fälle (n= 21) auch einundzwanzig *TERTwt* Fälle eingeschlossen wurden, um die Vergleichsgruppe an die Höhe der Fallzahl anzupassen.

### 3.2 Datenerhebung

Zu den eingeschlossenen Patienten wurden folgende Daten, sofern vorhanden, im Zeitraum von Januar 2023 bis März 2023 von der Internetseite cBioPortal for Cancer Genomics ([www.cbioportal.org](http://www.cbioportal.org)) erhoben und in eine Exceltabelle erfasst:

- Studie
- Patienten-ID
- Age at Diagnosis (Alter bei Diagnose)
- Gender (Geschlecht): männlich/ weiblich
- Pathologic Stage (Pathologisches Stadium): aus den klinischen Daten oder gegebenenfalls auch aus den histologischen/ pathologischen Befunden entnommen (Stage 1-4)
- Histology/ Subtype (Histologie/ Subtyp): gemäß Angabe, nicht in vorab definierte Kategorien eingeteilt.
- Smoking-History (Raucherstatus): Nie-Raucher/ Raucher/ Ex-Raucher  
Definition der Kategorien:  
Nie-Raucher = Person die in ihrem Leben nicht länger als 6 Monate geraucht hat.  
Raucher = Person, die zum Zeitpunkt der Erhebung aktiv raucht oder weniger als 6 Monate mit dem Rauchen aufgehört hat.  
Ex-Raucher: Person, die länger als 6 Monate geraucht hat und zum Zeitpunkt der Erhebung länger als 6 Monate nicht mehr raucht.
- Pack Years (Packungsjahre)  
Definition: Anzahl der Packungsjahre= pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen (Packung= 20 Zigaretten) x Anzahl der Raucherjahre
- Relapse Free Status in Months (rezidivfreie Zeit in Monaten)
- Relapse Status (Rezidivstatus): Rezidiv/ kein Rezidiv
- Overall Survival (OV) in Months (Gesamtüberleben in Monaten)
- Overall Survival Status (Überlebensstatus): lebend / verstorben
- Mutation Count (Mutationszahl)
- Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous ("Tumormutationslast")
- Count of Copy Number Variations (CNVs) (Anzahl der Kopienzahlvarianten)
- *TERT*amp Status: ja/ nein

Zudem wurden die Mutationen und Copy Number Alterations von jedem Patienten in die Tabelle eingefügt, wobei bei beiden nur diejenigen übernommen wurden, die einen biologischen Effekt haben bzw. als onkogen /wahrscheinlich onkogen oder zu einer wahrscheinlichen Resistenz führen. Diese waren auf der Internetseite cBioPortal for Cancer Genomics durch eine blaue Schießscheibe gekennzeichnet, die die entsprechende Terminologie erklärt.

### 3.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde das Statistik Programm IBM SPSS Statistics (Lizenz: IBM SPSS Statistics Version 29.0.0.0 (241)) verwendet. Bei der Erfassung der Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Median, Standard-Abweichung, Varianz, Schiefe, Standardfehler der Schiefe, Kurtosis, Standardfehler der Kurtosis, Spannweite, Minimum und Maximum verwendet.

Ferner wurde mit Hilfe von Histogrammen, dem Kolomogorov-Smirnov Test (Signifikanz bei p-Wert  $\leq 0,05$ ) und Shapiro-Wilk Test (Signifikanz bei p-Wert  $\leq 0,05$ ) analysiert, ob die Daten annähernd normalverteilt sind.

Zum Vergleich der beiden Kohorten (*TERTamp* vs. *TERTwt*) wurden Mittelwert, Median, Standard-Abweichung, Minimum und Maximum Varianz, Spannweite, Interquartilbereich, Schiefe und Kurtosis der jeweiligen Kohorte verglichen. Zudem wurden teilweise zur übersichtlicheren Darstellung Diagramme verwendet.

Die Gruppen wurden mittels statistischen Testverfahren miteinander verglichen.

Bei einer quantitativen Zielgröße und normalverteilten Daten wurde der T-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet, bei nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test (=Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben) angewandt.

Bei einer qualitativen Zielgröße mit nominalen/ordinalen Daten mit größer gleich zwei Kategorien wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet und bei binären Daten der Chi-Quadrat-Test und/oder der exakte Fischer-Test. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  (zweiseitig) für alle statistischen Testverfahren benutzt. Zur Analyse des Gesamtüberlebens und der rezidivfreien Zeit wurde die Kaplan-Meier-Methode zusammen mit dem Log Rank-Test genutzt.

Die einzelnen Mutationen und die Copy Number Alterations wurden mit Hilfe des exakten Fisher-Tests analysiert (Signifikanz bei p-Wert  $\leq 0,05$ ).

## 4. Ergebnisse

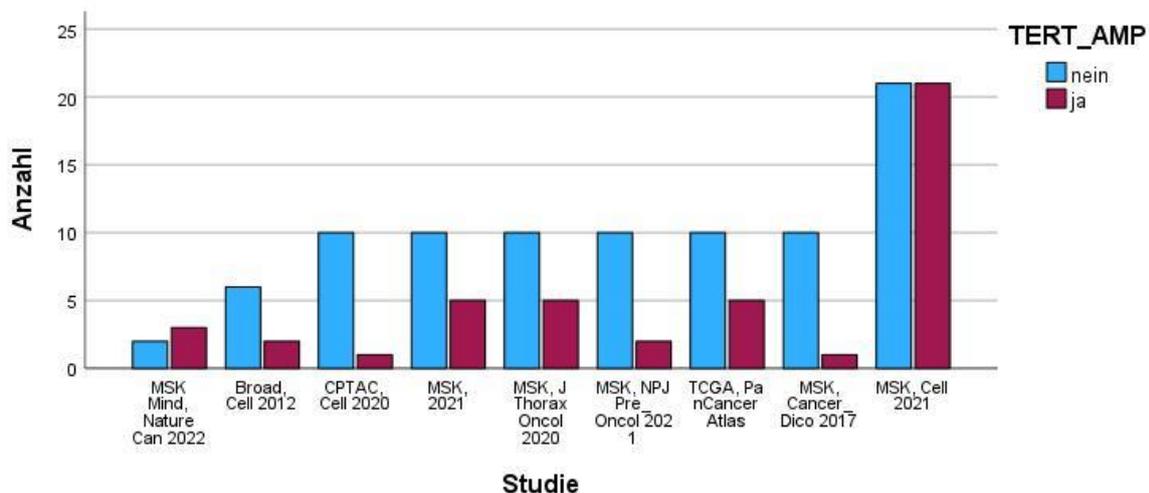
### 4.1 Deskriptive Statistik

Neun Studien wurden in die Reanalyse eingeschlossen, die in Tabelle 3 dargestellt sind. In diesen Studien gab es 28805 Personen, von denen 4901 Personen ein primäres Adenokarzinom hatten. Von den 4091 primären Adenokarzinomen hatten 486 eine *EGFR* L858R Mutation, was 11,9 % ausmacht (486/4901). *TERT* amplifizierte Adenokarzinome mit *EGFR* L858R Mutation, also *TERT*amp kamen 45-mal vor, womit *TERT*amp in *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen mit einer Wahrscheinlichkeit von 9,2% (45/486) auftrat. *TERT*amp mit *EGFR* L858R Mutation trat in primären Adenokarzinomen mit einer Wahrscheinlichkeit von 1% auf (45/4091).

#### 4.1.1. Verteilung der *TERT*amp und der *TERT*wt Fälle

Die Verteilung der *TERT*amp und der *TERT*wt Fälle ist in Tabelle 4 und Abbildung 2 dargestellt. Die Verteilung in den einzelnen Studien war ungleichmäßig, womit die Gewichtung in der Gesamtstudie nicht einheitlich war. Es stach insbesondere die MSK MetTropism (MSK, Cell 2021) Studie mit einem Anteil von 31,3% aus allen Fällen hervor, sowie mit 47% (21/45) aller *TERT*amp Fälle und 24% (21/89) aller *TERT*wt Fälle (siehe Tab. 4, Abb. 2).

Abbildung 2: Balkendiagramm\* *TERT*amp und *TERT*wt Fälle je Studie



**Tabelle 3: Allgemeine Studiendaten**

Studie	Ein- schluss	Per- sonen	Primäre Adeno- karzinome	<i>TERT</i> amp	<i>TERT</i> wt	<i>TERT</i> wt analysiert	<i>TERT</i> amp/ Primäre Adeno- karzinome
Lung Adeno- carcinoma (Broad, Cell 2012)	ja	183	183	2	6	6	1,09%
Lung Adeno- carcinoma (CPTAC, Cell 2020)	ja	110	110	1	15	10	0,91%
Lung Adeno- carcinoma (MSK, 2021)	ja	93	93	5	14	10	8,93%
Lung Adeno- carcinoma (MSK, J Thorac Oncol 2020)	ja	604	604	5	77	10	0,83%
Lung Adeno- carcinoma (MSK, NPJ Precision Oncology 2021)	Ja	426	426	2	53	10	0,47%
Lung Adeno- carcinoma (MSK, Science 2015)	Nein						
Lung Adeno- carcinoma (OncoSG, Nat Genet 2020)	Nein	302	302	11	52	10	3,64%
Lung Adeno- carcinoma (TCGA, Firehose Legacy)	Nein						
Lung Adeno- carcinoma (TCGA, Nature 2014)	Nein						

Lung Adeno- carcinoma (TCGA, PanCancer Atlas)	Ja	507	507	5	16	10	0,99%
Lung Adeno- carcinoma (TSP, Nature 2008)	Nein						
Lung Cancer in Never Smokers (NCI, Nature Genetics 2021)	Nein						
Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017)	Ja	915	452	1	41	10	0,22%
Lung Adeno- carcinoma (MSK Mind,Nature Cancer 2022)	Ja	247	99	3	2	2	3,03%
MSK MetTropism (MSK, Cell 2021)	Ja	25775	2464	21	217	21	0,85%
Gesamt (von den ein- geschlossen Studien)	9	28805	4091	45	441	89	0,92%

**Tabelle 4: Verteilung\* *TERT*amp/ *TERT*wt je Studie**

		<i>TERT</i> wt	<i>TERT</i> amp	Gesamt	
Studie	Lung Adenocarcinoma (MSK Mind,Nature Cancer 2022)	Anzahl	2	3	5
		% von Studie	40,0%	60,0%	100,0%
		% Gesamt	2,2%	6,7%	3,7%
		% der Gesamtzahl	1,5%	2,2%	3,7%
	Lung Adenocarcinoma (Broad, Cell 2012)	Anzahl	6	2	8
		% von Studie	75,0%	25,0%	100,0%
		% Gesamt	6,7%	4,4%	6,0%
		% der Gesamtzahl	4,5%	1,5%	6,0%
	Lung Adenocarcinoma (CPTAC, Cell 2020)	Anzahl	10	1	11
		% von Studie	90,9%	9,1%	100,0%

		% Gesamt	11,2%	2,2%	8,2%
		% der Gesamtzahl	7,5%	0,7%	8,2%
	Lung Adenocarcinoma (MSK, 2021)	Anzahl	10	5	15
		% von Studie	66,7%	33,3%	100,0%
		% Gesamt	11,2%	11,1%	11,2%
		% der Gesamtzahl	7,5%	3,7%	11,2%
	Lung Adenocarcinoma (MSK, J Thorac Oncol 2020)	Anzahl	10	5	15
		% von Studie	66,7%	33,3%	100,0%
		% Gesamt	11,2%	11,1%	11,2%
		% der Gesamtzahl	7,5%	3,7%	11,2%
	Lung Adenocarcinoma (MSK, NPJ Precision Oncology 2021)	Anzahl	10	2	12
		% von Studie	83,3%	16,7%	100,0%
		% Gesamt	11,2%	4,4%	9,0%
		% der Gesamtzahl	7,5%	1,5%	9,0%
	Lung Adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas)	Anzahl	10	5	15
		% von Studie	66,7%	33,3%	100,0%
		% Gesamt	11,2%	11,1%	11,2%
		% der Gesamtzahl	7,5%	3,7%	11,2%
	Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017)	Anzahl	10	1	11
		% von Studie	90,9%	9,1%	100,0%
		% Gesamt	11,2%	2,2%	8,2%
		% der Gesamtzahl	7,5%	0,7%	8,2%
	MSK MetTropism (MSK, Cell 2021)	Anzahl	21	21	42
		% von Studie	50,0%	50,0%	100,0%
		% Gesamt	23,6%	46,7%	31,3%
		% der Gesamtzahl	15,7%	15,7%	31,3%
	Gesamt	Anzahl	89	45	134
		% von Studie	66,4%	33,6%	100,0%
		% Gesamt	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	66,4%	33,6%	100,0%

#### 4.1.2. Verteilung der Geschlechter

Die Verteilung der Geschlechter in den Studien ist in Tabelle 5 dargestellt. Das weibliche Geschlecht kam statistisch signifikant häufiger vor (weiblich n= 90, 90/134= 67% vs. Männlich n= 44, 44/134= 33%; Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,001; Tab. 5). In der Studie Lung Adenocarcinoma MSK, NPJ Precision Oncology 2021 zeigten sich ungewöhnlich viele männliche Teilnehmer (n= 10, 10/12= 83%; Tab. 5).

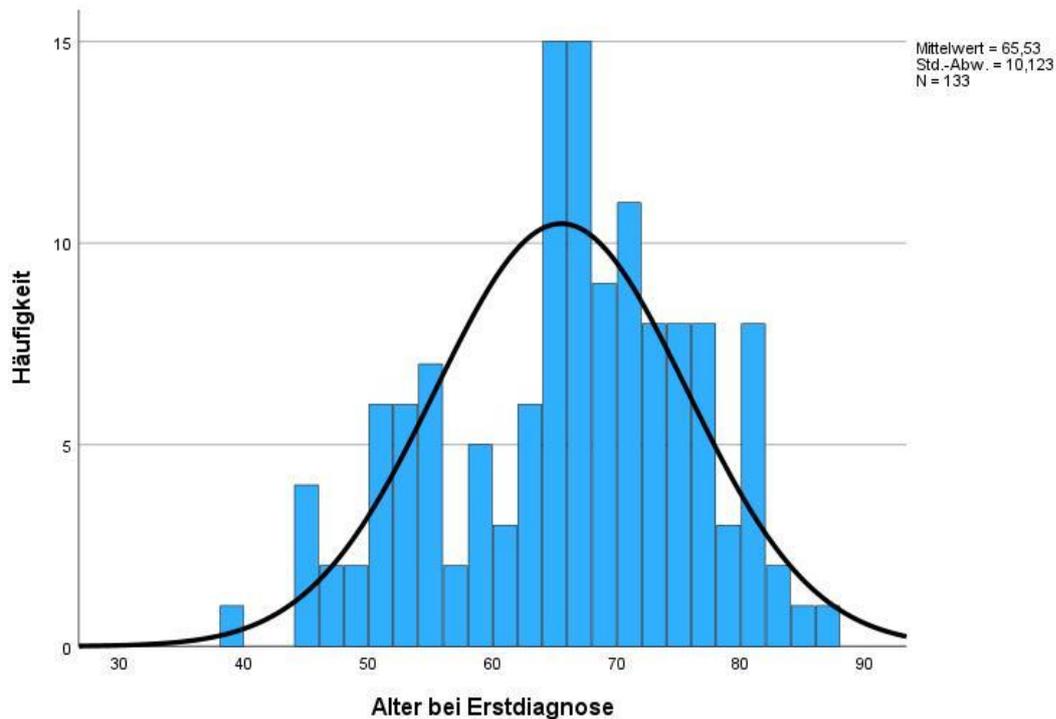
**Tabelle 5: Geschlecht, Alter und pathologisches Stadium je Studie**

Studie	Geschlecht		Alter bei Erstdiagnose in Jahren (Mittelwert)	Pathologisches Stadium			
	Weiblich	männlich		1	2	3	4
Lung Adenocarcinoma (Broad, Cell 2012)	4	4	64,4 (n= 7)	5	/	1	/
Lung Adenocarcinoma (CPTAC, Cell 2020)	5	6	63,6 (n= 11)	3	2	/	/
Lung Adenocarcinoma (MSK, 2021)	9	6	64,9 (n= 15)	/	/	/	/
Lung Adenocarcinoma (MSK, J Thorac Oncol 2020)	13	2	68,3 (n= 15)	14	/	1	/
Lung Adenocarcinoma (MSK, NPJ Precision Oncology 2021)	2	10	71,8 (n= 12)	12	/	/	/
Lung Adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas)	13	2	66,2 (n= 15)	8	6	1	/
Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017)	9	2	60,3 (n= 11)	1	/	/	10
Lung Adenocarcinoma (MSK Mind, Nature Cancer 2022)	3	2	57,8 (n= 5)	/	/	/	/
MSK MetTropism (MSK, Cell 2021)	32	10	65,7 (n= 42)	/	/	/	/
Gesamt (aller Patienten mit Daten)	90	44	65,5 (n= 133)	43	8	3	10

**4.1.3. Alter bei Erstdiagnose**

Die Angaben zum Alter bei Erstdiagnose in Jahren sind in Tabelle 5 dargestellt. Bei einem Patienten fehlte die Angabe. Es zeigte sich insgesamt ein Mittelwert von 65,53 Jahren und ein Median von 66,00 Jahren. Das Alter bei Erstdiagnose war nicht normalverteilt. (Kolmogorov-Smirnov Test p-Wert= <0,001, Shapiro-Wilk Test p-Wert= <0,021; Abb. 3).

**Abbildung 3: Balkendiagramm\* Alter bei Erstdiagnose**



#### 4.1.4. Pathologisches Stadium

Das pathologische Stadium ist in Tabelle 5 dargestellt. Es fanden sich bei 64 Patienten von 134 Angaben zum pathologischen Stadium, wobei das Stadium 1 statistisch signifikant häufiger vorkam (Stadium 1 n= 43, 43/64= 67%, Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,001; Tab. 5). Zudem stach die Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017) Studie mit 10 Patienten im pathologischen Stadium 4 hervor.

#### 4.1.5. Histologien/ Subtypen

Die Histologien/ Subtypen der einzelnen Studien sind in Tabelle 6 und Abbildung 4 dargestellt. Angaben gab es bei 60 Patienten. Azinäre Adenokarzinome zeigten sich statistisch signifikant am häufigsten (Azinäre Adenokarzinome n= 18, 18/60= 30%, Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,001; Tab. 6).

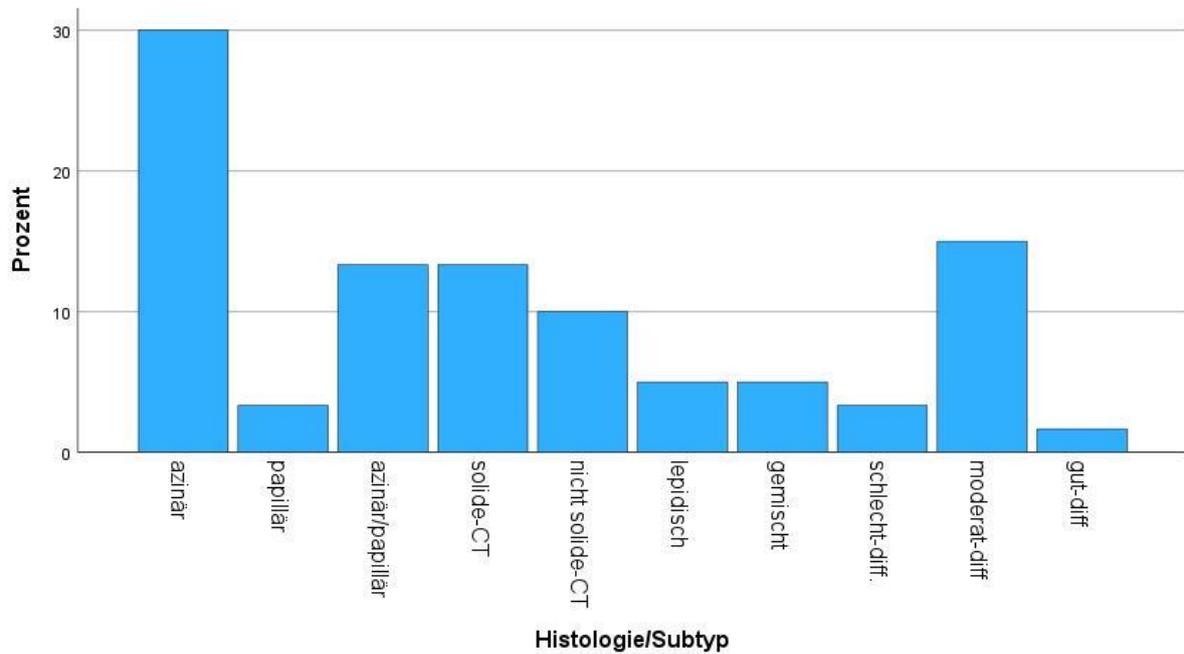
**Tabelle 6: Histologie/ Subtyp je Studie**

Studie	Histologie/ Subtyp									
	a-zi-när	Pa-pillär	azinär/pa-pillär	So-lide-CT	nicht so-lide-CT	lepi-disch	gemischt	schlecht differenziert	Mo-derat differenziert	gut differenziert
Lung Adeno-carci-	4	2	/	/	/	1	/	/	/	/

noma (Broad, Cell 2012)										
Lung Adeno- carci- noma (CPTAC, Cell 2020)	9	/	/	2	/	/	/	/	/	/
Lung Adeno- carci- -noma (MSK, 2021)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Lung Adeno- carci- noma (MSK, J Thorac Oncol 2020)	4	/	8	/	/	2	1	/	/	/
Lung Adeno- carci- noma (MSK, NPJ Precision Oncology 2021)	/	/	/	6	6	/	/	/	/	/
Lung Adeno- carci- noma (TCGA, PanCancer Atlas)	1	/	/	/	/	/	2	2	9	1
Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Lung Adeno- carci- noma (MSK Mind, Nature Cancer 2022)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
MSK Met	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tropism (MSK, Cell 2021)										
Gesamt	18	2	8	8	6	3	3	2	9	1

**Abbildung 4: Balkendiagramm\* Histologie/ Subtyp**



#### 4.1.6. Raucherstatus und Rauchjahre (PackYears)

Der Raucherstatus ist in Tabelle 7 dargestellt. Es gab Angaben von 61 Patienten. Insgesamt gab es ungefähr dieselbe Anzahl von Rauchern wie Nie-Rauchern (Raucher n= 27, 27/61= 44% vs. Nie-Raucher n= 26, 26/61= 43%). Ex-Raucher machten 13 Prozent (8/61) aus.

**Tabelle 7: Raucherstatus und Raucherjahre je Studie**

Studie	Raucherstatus			Raucherjahre (PackYears)	
	Nie-Raucher	Raucher	Ex-Raucher	Mittelwert	Median
Lung Adenocarcinoma (Broad, Cell 2012)	2	5	7	12,6 (n= 7)	10,00 (n= 7)
Lung Adenocarcinoma (CPTAC, Cell 2020)	6	5	0	3,7 (n= 10)	0,00 (n= 10)
Lung Adenocarcinoma (MSK, 2021)	/	/	/	/	/

Lung Adenocarcinoma (MSK, J Thorac Oncol 2020)	6	9	/	14,0 (n= 15)	2,14 (n= 15)
Lung Adenocarcinoma (MSK, NPJ Precision Oncology 2021)	5	7	/	17,58 (n= 12)	6,00 (n= 12)
Lung Adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas)	/	/	/	/	/
Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017)	5	/	6	/	/
Lung Adenocarcinoma (MSK Mind,Nature Cancer 2022)	2	1	2	14,4 (n= 5)	10,00 (n= 5)
MSK MetTropism (MSK, Cell 2021)	/	/	/	/	/
Gesamt (aller Patienten mit Daten)	26	27	8	12,6 (n= 49)	2,00 (n= 49)

Die Angaben zu den Rauchjahren (PackYears) sind in Tabelle 7 dargestellt. Beim Median und Mittelwert wurden die Originalangaben berücksichtigt, sodass bei Nichtrauchern, die Packungsjahre= 0 mit einbezogen wurden, sofern diese angegeben waren. Es gab Angaben zu 49 Patienten. Es zeigt sich insgesamt einen Mittelwert von 12,6 Raucherjahren und einen Median von 2,00 Raucherjahren. Die Rauchjahre (PackYears) waren nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov Test p-Wert= <0,001, Shapiro-Wilk Test p-Wert= <0,001).

#### 4.1.7. Rezidivfreie Zeit und Rezidivstatus

Die rezidivfreie Zeit (in Monaten) ist in Tabelle 8 dargestellt. Es gab Daten zu 40 Patienten. Der Mittelwert lag bei 20,3 Monaten und der Median bei 14,6 Monaten.

Der Rezidivstatus ist in Tabelle 8 dargestellt. Es gab bei 50 Patienten Angaben. 34 Patienten hatten ein Rezidiv und 16 hatten kein Rezidiv.

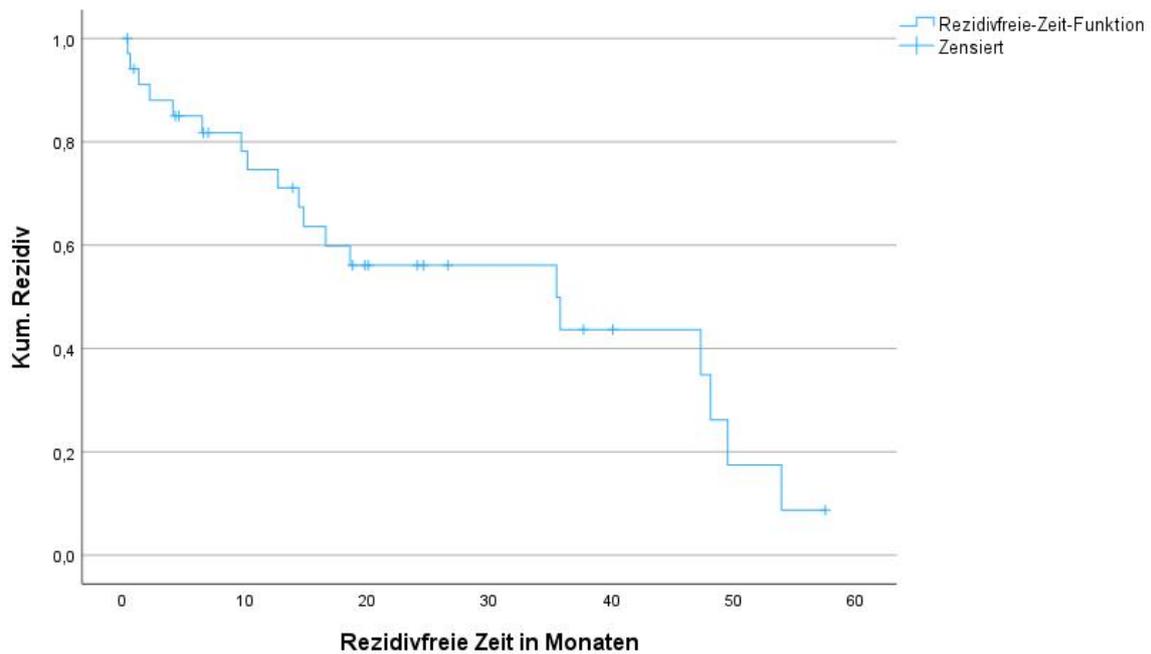
Eine Kaplan-Meier Kurve als time-to-event Analyse zeigt den Zusammenhang zwischen der Zeit und dem Rezidivstatus in Abbildung 5. Insgesamt gab es in dieser Analyse 35 Fälle von den 19 ein Rezidiv hatten und 16 zensiert wurden. Der geschätzte Mittelwert für die rezidivfreie Zeit lag bei 30.858 Monaten und der Medianwert bei 13,987.

**Tabelle 8: Rezidivfreie Zeit und Rezidivstatus, Gesamtüberleben und Überlebensstatus je Studie**

Studie	Rezidivfreie Zeit (in Monaten)		Rezidivstatus (Rezidiv ja oder nein)		Gesamtüberleben (in Monaten)		Überlebensstatus (Überlebend oder verstorben)	
	Mittelwert	Median	ja	nein	Mittelwert	Median	lebend	verstorben
Lung Adenocarcinoma	25,34 (n= 5)	14,10 (n= 5)	/	/	/	/	/	/

(Broad, Cell 2012)								
Lung Adenocarcinoma (CPTAC, Cell 2020)	/	/	/	/	/	/	/	/
Lung Adenocarcinoma (MSK, 2021)	/	/	15	0	32,60 (n= 15)	32,00 (n= 15)	1	14
Lung Adenocarcinoma (MSK, J Thorac Oncol 2020)	27,30 (n= 15)	24,60 (n= 15)	8	7	39,33 (n= 15)	44,00 (n= 15)	15	0
Lung Adenocarcinoma (MSK, NPJ Precision Oncology 2021)	/	/	/	/	/	/	/	/
Lung Adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas)	18,28 (n= 15)	14,40 (n= 15)	8	7	21,00 (n= 15)	19,00 (n= 15)	8	7
Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017)	/	/	/	/	/	/	/	/
Lung Adenocarcinoma (MSK Mind, Nature Cancer 2022)	1,08 (n= 5)	0,90 (n= 5)	4	1	9,15 (n= 2)	9,15 (n= 2)	3	2
MSK MetTropism (MSK, Cell 2021)	/	/	/	/	26,67 (n= 42)	25,00 (n= 42)	26	16
Gesamt (aller Patienten mit Daten)	20,30 (n= 40)	14,60 (n= 40)	34	16	28,45 (n= 89)	25,00 (n= 89)	53	39

**Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve: Rezidivfreie Zeit**



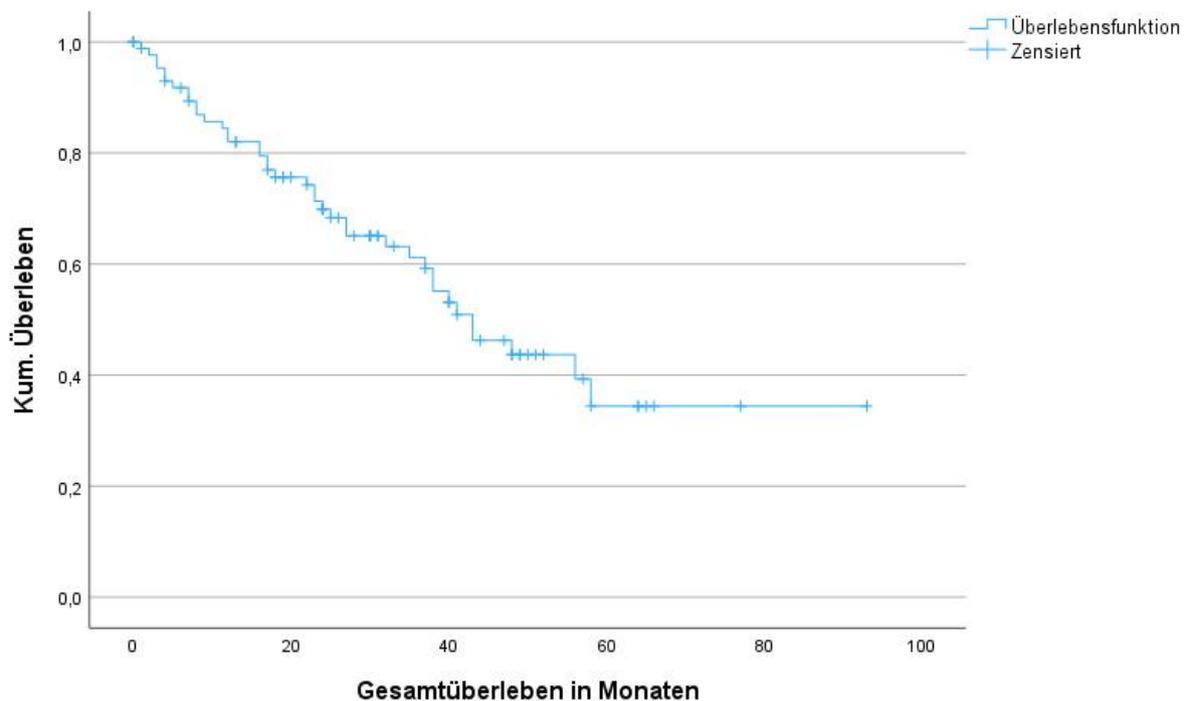
#### **4.1.8. Gesamtüberleben und Überlebensstatus**

Das Gesamtüberleben (in Monaten) ist in Tabelle 8 dargestellt. Es gab Angaben zu 89 Patienten. Der Mittelwert lag bei 28,45 Monaten und der Medianwert bei 25,00.

Der Überlebensstatus ist in Tabelle 8 angegeben. Es gab Angaben zu 92 Patienten, wobei 53 lebten und 39 verstorben sind.

Die Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 6 zeigt den Überlebensverlauf. Als Ereignis wurde der Tod definiert. Zensiert wurden alle Fälle, die in der Nachbeobachtung vor Eintritt des Todes, verloren gegangen sind (Lost to follow-up). Kaplan-Meier-Schätzer mit 89 Fällen, von den 39 verstorben sind und 50 zensiert wurden, ergab einen geschätzten Mittelwert von 50,647 Monaten und einen Median von 43,000 Monaten.

**Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben**



#### **4.1.9. Mutation Count**

Der Mutation Count (Mutationszahl) ist in Tabelle 9 aufgelistet. Es gab Angaben bei jedem Patienten (n=134). Der Mittelwert lag bei 32,46 und der Medianwert bei 6,00. Die Daten waren nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov Test p-Wert= <0,001, Shapiro-Wilk Test p-Wert= <0,001) und zeigten starke Ausreißer nach oben (5 größten Ausreißer: 1582, 187, 177, 171, 136).

#### **4.1.10. Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous**

Der Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous ("Tumormutationslast") ist in Tabelle 9 aufgelistet. Es gab Angaben bei 129 Patienten. Der Mittelwert lag bei 4,91 und der Medianwert bei 3,50. Die Daten waren nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov Test p-Wert= <0,001, Shapiro-Wilk Test p-Wert= <0,001) und zeigten starke Ausreißer nach oben (5 größten Ausreißer: 52,9, 15,5, 15,5, 12,2, 11,7).

#### **4.1.11. Count of Copy Number Variations (CNVs)**

Der Count of Copy Number Variations (CNVs) (Anzahl der "Kopienzahlvarianten") ist in Tabelle 9 aufgelistet. Es gab Angaben bei jedem Patienten (n= 134). Der Mittelwert lag bei 48,25 und der Medianwert bei 3,00. Die Daten waren nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov Test p-Wert= <0,001, Shapiro-Wilk Test p-Wert= <0,001) und zeigten starke Ausreißer nach oben (5 größten Ausreißer: 990, 724, 576, 458, 422).

**Tabelle 9: Mutation Count, Tumor Mutational Burden, Count of Copy Number Variations je Studie**

Studie	Mutation Count		Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous		Count of Copy Number Variations (CNVs)	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
Lung Adenocarcinoma (Broad, Cell 2012)	51,88 (n= 8)	54,00 (n= 8)	1,71 (n= 8)	1,80 (n= 8)	152,25 (n= 8)	68,50 (n= 8)
Lung Adenocarcinoma (CPTAC, Cell 2020)	52,73 (n= 11)	40,00 (n= 11)	1,81 (n= 11)	1,40 (n= 11)	55,64 (n= 11)	42,00 (n= 11)
Lung Adenocarcinoma (MSK, 2021)	4,80 (n= 15)	4,00 (n= 15)	4,24 (n= 15)	3,50 (n= 15)	4,00 (n= 15)	4,00 (n= 15)
Lung Adenocarcinoma (MSK, J Thorac Oncol 2020)	4,53 (n= 15)	3,00 (n= 15)	4,26 (n= 15)	2,90 (n= 15)	1,13 (n= 15)	1,00 (n= 15)
Lung Adenocarcinoma (MSK, NPJ Precision Oncology 2021)	5,33 (n= 12)	5,00 (n= 12)	5,09 (n= 12)	4,30 (n= 12)	0,42 (n= 12)	0,00 (n= 12)
Lung Adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas)	186,40 (n= 15)	59,00 (n= 15)	6,25 (n= 15)	2,00 (n= 15)	288,73 (n= 15)	239,00 (n= 15)
Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017)	5,64 (n= 11)	4,00 (n= 11)	6,09 (n= 11)	3,90 (n= 11)	2,82 (n= 11)	1,00 (n= 11)
Lung Adenocarcinoma (MSK Mind,Nature Cancer 2022)	7,60 (n= 5)	6,00 (n= 5)	/ (n= 0)	/ (n= 0)	6,20 (n= 5)	6,00 (n= 5)
MSK MetTropism (MSK, Cell 2021)	6,05 (n= 42)	6,00 (n= 42)	5,95 (n= 42)	5,37 (n= 42)	3,81 (n= 42)	2,00 (n= 42)
Gesamt (aller Patienten mit Daten)	32,46 (n= 134)	6,00 (n= 134)	4,91 (n= 129)	3,50 (n= 129)	48,25 (n= 134)	3,00 (n= 134)

## 4.2 Gruppenvergleich *TERTamp* vs. *TERTwt*

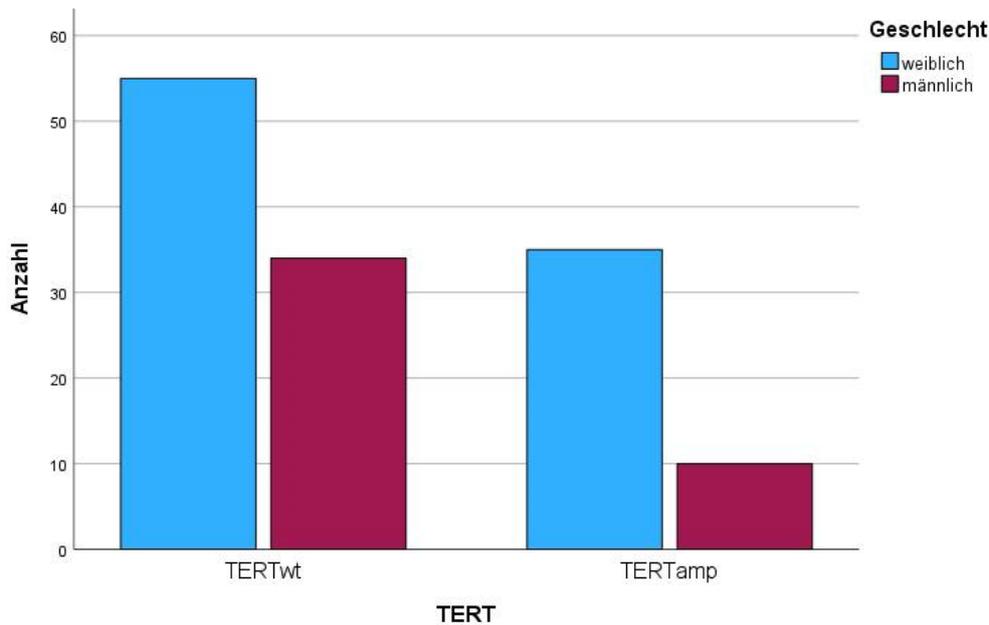
### 4.2.1. Geschlecht

Die Verteilung der Geschlechter in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in Tabelle 10 und 11 und Abbildung 7 zu sehen. Es zeigte sich eine höhere Anzahl des weiblichen Geschlechtes sowohl in der *TERTamp* als auch in *TERTwt* (Weiblich *TERTamp* n= 35, 35/45= 78% vs. Männlich *TERTamp* n= 10, 10/45= 22% // Weiblich *TERTwt* n= 55, 55/89= 62% vs. Männlich *TERTwt* 34/89= 38%). Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,080; Tab. 11).

**Tabelle 10: Kreuztabelle\* Geschlecht: TERTwt vs. TERTamp**

			Geschlecht		Gesamt
			Weibl.	männlich	
TERT	TERTwt	Anzahl	55	34	89
		Erwartete Anzahl	59,8	29,2	89,0
		% von TERT	61,8%	38,2%	100,0%
		% von Geschlecht	61,1%	77,3%	66,4%
		% der Gesamtzahl	41,0%	25,4%	66,4%
	TERTamp	Anzahl	35	10	45
		Erwartete Anzahl	30,2	14,8	45,0
		% von TERT	77,8%	22,2%	100,0%
		% von Geschlecht	38,9%	22,7%	33,6%
		% der Gesamtzahl	26,1%	7,5%	33,6%
Gesamt		Anzahl	90	44	134
		Erwartete Anzahl	90,0	44,0	134,0
		% von TERT	67,2%	32,8%	100,0%
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	67,2%	32,8%	100,0%

**Abbildung 7: Balkendiagramm\* Geschlecht: TERTwt vs. TERTamp**



**Tabelle 11: Pearson-Chi-Quadrat\* Geschlecht: *TERTwt* vs. *TERTamp***

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Pearson-Chi-Quadrat	3,461 <sup>a</sup>	1	,063	,080	,046	
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	2,774	1	,096			
Likelihood-Quotient	3,595	1	,058	,080	,046	
Exakter Test nach Fisher				,080	,046	
Zusammenhang linear-mit-linear	3,435 <sup>c</sup>	1	,064	,080	,046	,028
Anzahl der gültigen Fälle	134					

#### 4.2.2. Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in Tabelle 12-14 und Abbildung 8 zu sehen. Bei einem Patienten fehlte die Angabe. Es zeigten sich kaum Unterschiede im Mittelwert und Medianwert zwischen den Gruppen und der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test war statistisch nicht signifikant (p-Wert= 0,191; Tab. 14).

**Tabelle 12: Verarbeitete Fälle\* Alter bei Erstdiagnose: *TERTwt* vs. *TERTamp***

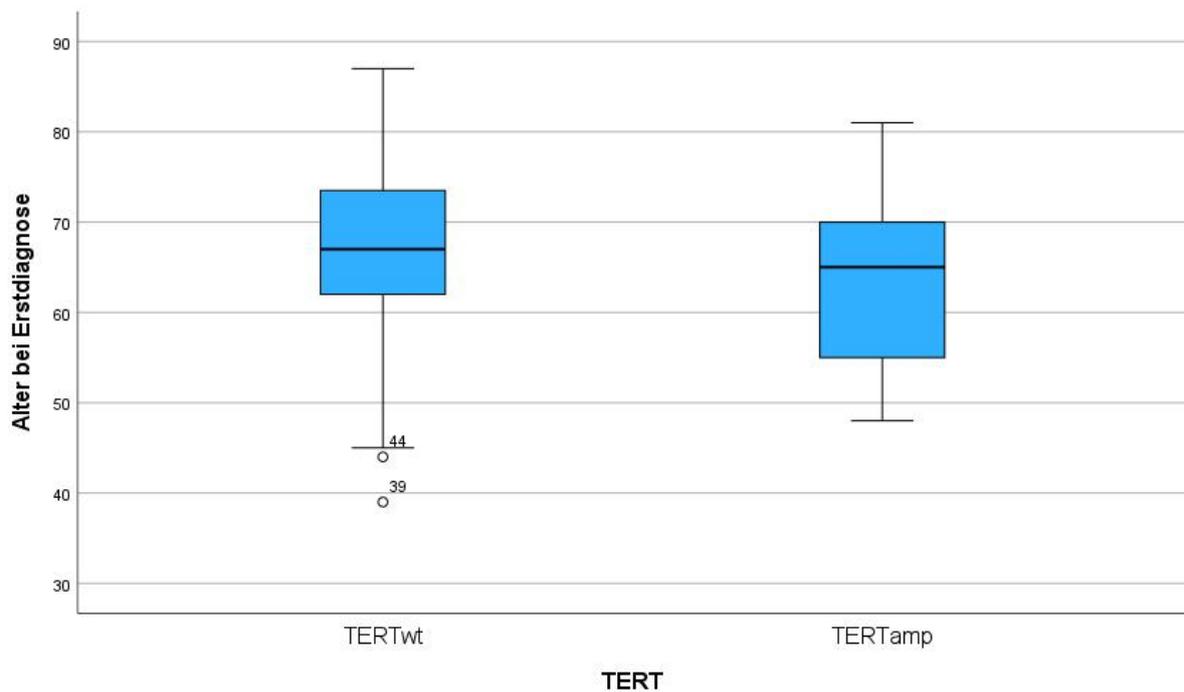
	<i>TERT</i>	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Alter bei Erstdiagnose	<i>TERTwt</i>	88	98,9%	1	1,1%	89	100,0%
	<i>TERTamp</i>	45	100,0%	0	0,0%	45	100,0%

**Tabelle 13: Deskriptive Statistik\* Alter bei Erstdiagnose: *TERTwt* vs. *TERTamp***

	<i>TERT</i>	Statistik		Standardfehler	
Alter bei Erstdiagnose	<i>TERTwt</i>	Mittelwert		66,24	1,111
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	64,03	
			Obergrenze	68,45	
		5% getrimmtes Mittel		66,54	
		Median		67,00	
		Varianz		108,575	
		Standardabweichung		10,420	
		Minimum		39	
		Maximum		87	
		Spannweite		48	

		Interquartilbereich	12	
		Schiefe	-,565	,257
		Kurtosis	-,086	,508
	<i>TERTamp</i>	Mittelwert	64,13	1,412
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	61,29
			Obergrenze	66,98
		5% getrimmtes Mittel	64,06	
		Median	65,00	
		Varianz	89,755	
		Standardabweichung	9,474	
		Minimum	48	
		Maximum	81	
		Spannweite	33	
		Interquartilbereich	17	
		Schiefe	,064	,354
		Kurtosis	-,989	,695

Abbildung 8: Boxplots\* Alter bei Erstdiagnose: *TERTwt* vs. *TERTamp*



**Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test\* Alter bei Erstdiagnose: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

	Alter bei Erstdiagnose
Mann-Whitney-U-Test	1705,000
Wilcoxon-W	2740,000
Z	-1,309
Asymp. Sig. (2-seitig)	,191
a. Gruppenvariable: <i>TERT</i>	

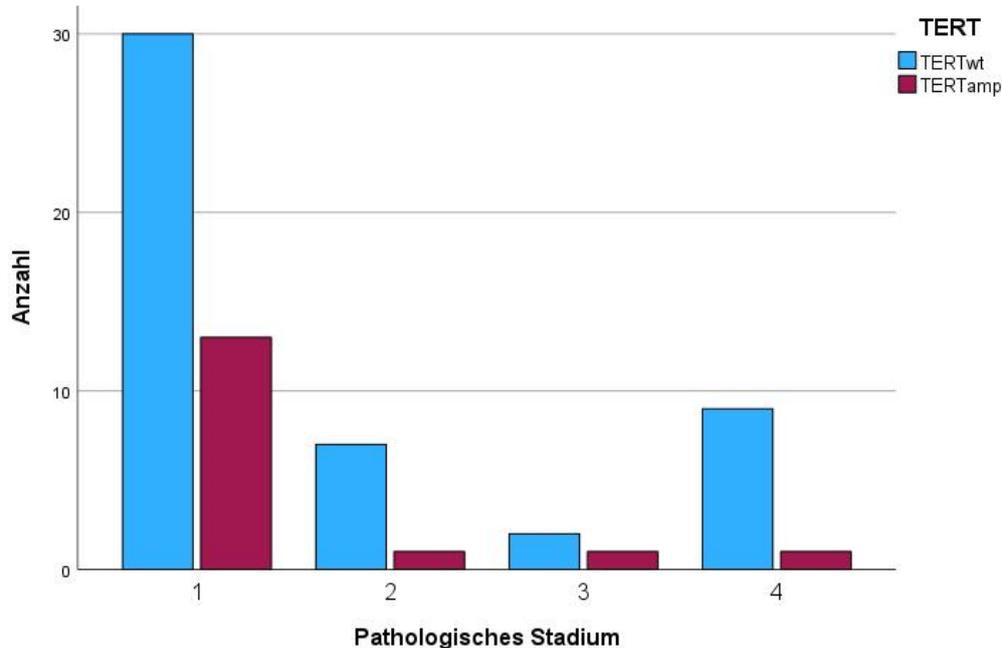
#### 4.2.3. Pathologisches Stadium

Die Kategorie des Pathologischen Stadiums in den Gruppen *TERT*wt und *TERT*amp ist in Tabelle 15 bis 16 und Abbildung 9 zu sehen. Insgesamt gab 64 gültige Fälle. In beiden Gruppen war das Stadium 1 am häufigsten vertreten. In der *TERT*amp Gruppe waren die Stadien 2-4 gleichmäßig verteilt. In der *TERT*wt Gruppe war Stadium 4 am zweit häufigsten, wonach dann Stadium 2 und dann Stadium 3 kamen. Einen Trend aus den Daten ließ sich nicht ableiten und der Chi-Quadrat-Test war statistisch nicht signifikant (p-Wert= 0,456; Limitierung des Testergebnisses siehe Tab. 16).

**Tabelle 15: Kreuztabelle\* Pathologisches Stadium: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

			Pathologisches Stadium				Gesamt
			1	2	3	4	
<i>TERT</i>	<i>TERT</i> wt	Anzahl	30	7	2	9	48
		Erwartete Anzahl	32,3	6,0	2,3	7,5	48,0
		% von <i>TERT</i>	62,5%	14,6%	4,2%	18,8%	100,0%
		% von Pathologisches Stadium	69,8%	87,5%	66,7%	90,0%	75,0%
		% der Gesamtzahl	46,9%	10,9%	3,1%	14,1%	75,0%
	<i>TERT</i> amp	Anzahl	13	1	1	1	16
		Erwartete Anzahl	10,8	2,0	,8	2,5	16,0
		% von <i>TERT</i>	81,3%	6,3%	6,3%	6,3%	100,0%
		% von Pathologisches Stadium	30,2%	12,5%	33,3%	10,0%	25,0%
		% der Gesamtzahl	20,3%	1,6%	1,6%	1,6%	25,0%
Gesamt		Anzahl	43	8	3	10	64
		Erwartete Anzahl	43,0	8,0	3,0	10,0	64,0
		% von <i>TERT</i>	67,2%	12,5%	4,7%	15,6%	100,0%
		% von Pathologisches Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	67,2%	12,5%	4,7%	15,6%	100,0%

**Abbildung 9: Balkendiagramm\* Pathologisches Stadium: *TERT*wt vs. *TERT*amp**



**Tabelle 16: Chi-Quadrat-Test\* Pathologisches Stadium: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	2,606 <sup>a</sup>	*3	,456
Likelihood-Quotient	2,927	3	,403
Zusammenhang linear-mit-linear	1,646	1	,200
Anzahl der gültigen Fälle	64		
*4 Zellen (50,0%) hatten eine erwartete Häufigkeit kleiner 5, was zu einer Limitierung des Ergebnisses führte.			

#### 4.2.4. Histologie/ Subtyp

Die Kategorie Histologie/ Subtyp in den Gruppen *TERT*wt und *TERT*amp ist in Tabellen 17 und 18 und Abbildung 10 zu sehen. Es gab 60 gültige Fälle, wobei 75% der Angaben auf die *TERT*wt Gruppe entfielen. In der *TERT*wt Gruppe kamen azinäre Adenokarzinome mit 26,7 % von den gesamten Histologie/ Subtyp Fällen mit Abstand am häufigsten vor, gefolgt von moderaten Adenokarzinomen mit 13,3% von den gesamten Histologie/ Subtyp Fällen. Der Chi-Quadrat-Test war statistisch signifikant (p-Wert= 0,05; Tab. 18). Papilläre Adenokarzinome kamen in der Gruppe nicht vor. In der *TERT*amp Gruppe verteilten sich die Histologie/ Subtyp Fälle gleichmäßiger. Am häufigsten kamen azinäre/ papilläre Adeonkarzinome vor. Die Fallzahl der einzelnen Histologie/ Subtyp Fälle in der *TERT*amp Gruppe war insgesamt geringer als in der *TERT*wt Gruppe.

**Tabelle 17: Kreuztabelle\* Histologie/ Subtyp: TERTwt vs. TERTamp**

			TERT		Gesamt
			TERTwt	TERTamp	
Histologie/ Subtyp	azinär	Anzahl	16	2	18
		Erwartete Anzahl	13,5	4,5	18,0
		% von Histologie/ Subtyp	88,9%	11,1%	100,0%
		% von TERT	35,6%	13,3%	30,0%
		% der Gesamtzahl	26,7%	3,3%	30,0%
	papillär	Anzahl	0	2	2
		Erwartete Anzahl	1,5	,5	2,0
		% von Histologie/ Subtyp	0,0%	100,0%	100,0%
		% von TERT	0,0%	13,3%	3,3%
		% der Gesamtzahl	0,0%	3,3%	3,3%
	azinär/ papillär	Anzahl	5	3	8
		Erwartete Anzahl	6,0	2,0	8,0
		% von Histologie/ Subtyp	62,5%	37,5%	100,0%
		% von TERT	11,1%	20,0%	13,3%
		% der Gesamtzahl	8,3%	5,0%	13,3%
	solide-CT	Anzahl	7	1	8
		Erwartete Anzahl	6,0	2,0	8,0
		% von Histologie/ Subtyp	87,5%	12,5%	100,0%
		% von TERT	15,6%	6,7%	13,3%
		% der Gesamtzahl	11,7%	1,7%	13,3%
	nicht solide-CT	Anzahl	5	1	6
		Erwartete Anzahl	4,5	1,5	6,0
		% von Histologie/ Subtyp	83,3%	16,7%	100,0%
		% von TERT	11,1%	6,7%	10,0%
		% der Gesamtzahl	8,3%	1,7%	10,0%
	lepidisch	Anzahl	1	2	3
		Erwartete Anzahl	2,3	,8	3,0
		% von Histologie/ Subtyp	33,3%	66,7%	100,0%
		% von TERT	2,2%	13,3%	5,0%
		% der Gesamtzahl	1,7%	3,3%	5,0%
	gemischt	Anzahl	2	1	3
		Erwartete Anzahl	2,3	,8	3,0
		% von Histologie/ Subtyp	66,7%	33,3%	100,0%
		% von TERT	4,4%	6,7%	5,0%
		% der Gesamtzahl	3,3%	1,7%	5,0%
	schlecht diff.	Anzahl	1	1	2
		Erwartete Anzahl	1,5	,5	2,0
		% von Histologie/ Subtyp	50,0%	50,0%	100,0%
		% von TERT	2,2%	6,7%	3,3%

		% der Gesamtzahl	1,7%	1,7%	3,3%
	moderat diff.	Anzahl	8	1	9
		Erwartete Anzahl	6,8	2,3	9,0
		% von Histologie/ Subtyp	88,9%	11,1%	100,0%
		% von TERT	17,8%	6,7%	15,0%
		% der Gesamtzahl	13,3%	1,7%	15,0%
	gut diff.	Anzahl	0	1	1
		Erwartete Anzahl	,8	,3	1,0
		% von Histologie/ Subtyp	0,0%	100,0%	100,0%
		% von TERT	0,0%	6,7%	1,7%
		% der Gesamtzahl	0,0%	1,7%	1,7%
Gesamt		Anzahl	45	15	60
		Erwartete Anzahl	45,0	15,0	60,0
		% von Histologie/ Subtyp	75,0%	25,0%	100,0%
		% von TERT	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	75,0%	25,0%	100,0%

Abbildung 10: Balkendiagramm\* Histologie/ Subtyp: TERTwt vs. TERTamp

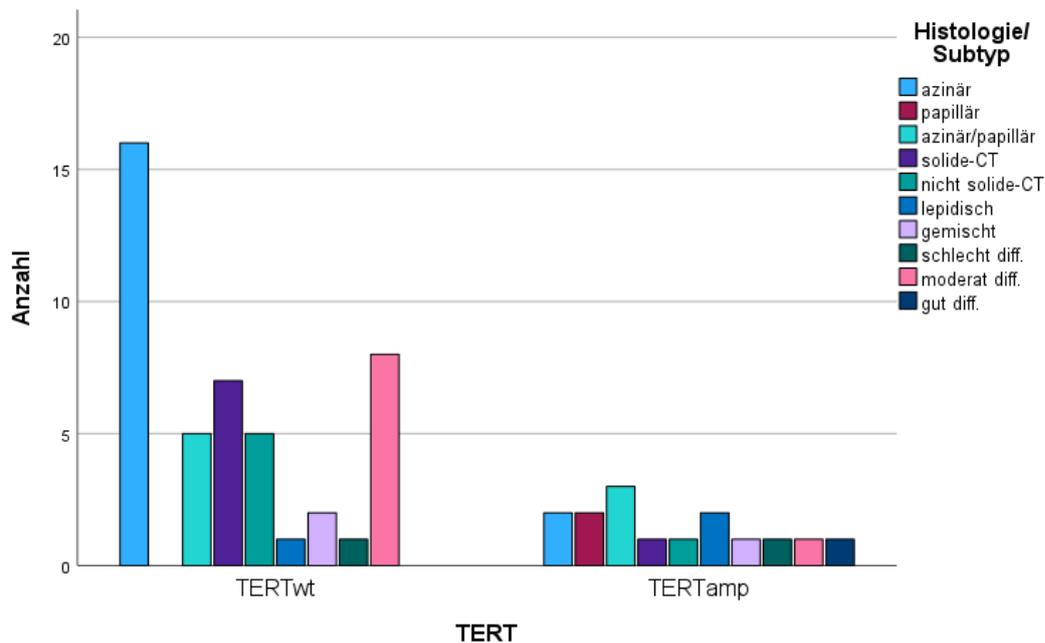


Tabelle 18: Chi-Quadrat-Test\* Histologie/ Subtyp: TERTwt vs. TERTamp

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	16,889 <sup>a</sup>	9	,050
Likelihood-Quotient	16,212	9	,063
Zusammenhang linear-mit-linear	,432	1	,511
Anzahl der gültigen Fälle	60		

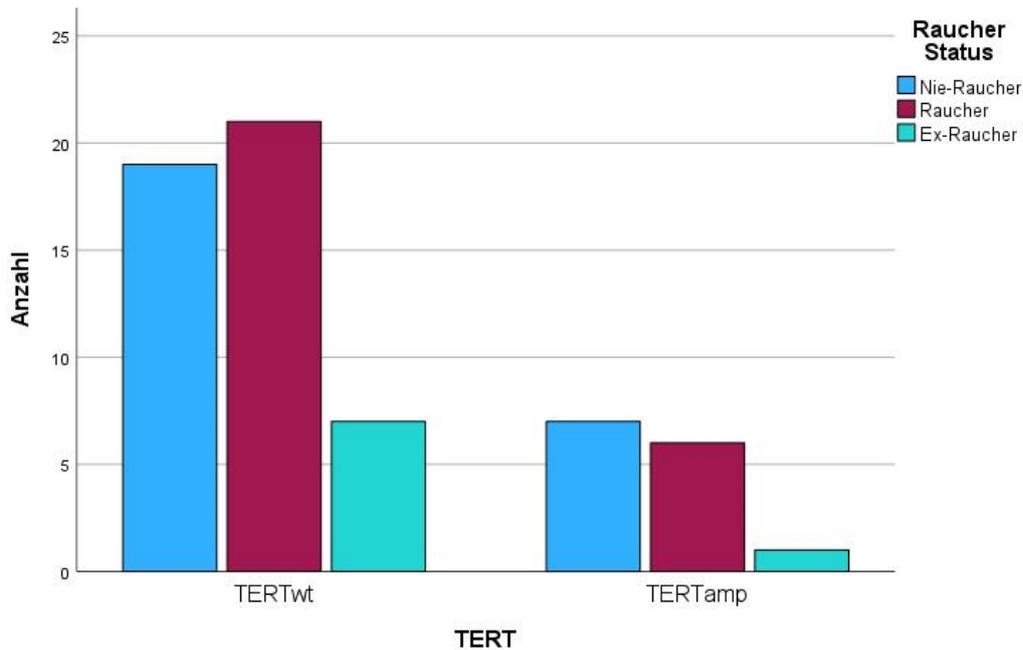
#### 4.2.5. Raucherstatus

Der Raucherstatus in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in Tabellen 19 und 20 und Abbildung 11 zu sehen. Insgesamt gab es 61 gültige Fälle. In der *TERTwt* Gruppe waren 77% der Fälle. In beiden Gruppen waren Nie-Raucher und Raucher ungefähr gleich häufig vertreten, wohingegen die Ex-Raucher deutlich in der Unterzahl (13,1%) waren. Der Chi-Quadrat-Test war statistisch nicht signifikant (p-Wert= 0,693; Tab. 20).

**Tabelle 19: Kreuztabelle\* Raucherstatus: *TERTwt* vs. *TERTamp***

		Raucherstatus			Gesamt	
		Nie-Raucher	Raucher	Ex-Raucher		
<i>TERT</i>	<i>TERTwt</i>	Anzahl	19	21	7	47
		Erwartete Anzahl	20,0	20,8	6,2	47,0
		% von <i>TERT</i>	40,4%	44,7%	14,9%	100,0%
		% von Raucherstatus	73,1%	77,8%	87,5%	77,0%
		% der Gesamtzahl	31,1%	34,4%	11,5%	77,0%
	<i>TERTamp</i>	Anzahl	7	6	1	14
		Erwartete Anzahl	6,0	6,2	1,8	14,0
		% von <i>TERT</i>	50,0%	42,9%	7,1%	100,0%
		% von Raucherstatus	26,9%	22,2%	12,5%	23,0%
		% der Gesamtzahl	11,5%	9,8%	1,6%	23,0%
Gesamt		Anzahl	26	27	8	61
		Erwartete Anzahl	26,0	27,0	8,0	61,0
		% von <i>TERT</i>	42,6%	44,3%	13,1%	100,0%
		% von Raucherstatus	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	42,6%	44,3%	13,1%	100,0%

**Abbildung 11: Balkendiagramm\* Raucherstatus: *TERTwt* vs. *TERTamp***



**Tabelle 20: Chi-Quadrat-Test\* Raucherstatus: *TERTwt* vs. *TERTamp***

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,734 <sup>a</sup>	2	,693
Likelihood-Quotient	,797	2	,671
Zusammenhang linear-mit-linear	,677	1	,411
Anzahl der gültigen Fälle	61		

#### 4.2.6. PackYears

Die PackYears in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* sind in Tabelle 21, 22 und 23 zu sehen. Insgesamt gab es 49 gültige Fälle. Es zeigten sich Unterschiede im Mittelwert (*TERTwt*= 10,15 PackYears vs. *TERTamp*= 19,47 PackYears), der aufgrund von größeren Extremwerten in der *TERTamp* Gruppe zustande kam. Der Medianwert zwischen den Gruppen unterschied sich kaum und der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test war statistisch nicht signifikant (p-Wert= 0,915; Tab. 23).

**Tabelle 21: Verarbeitete Fälle\* PackYears: *TERTwt* vs. *TERTamp***

	<i>TERT</i>	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
PackYears	<i>TERTwt</i>	36	40,4%	53	59,6%	89	100,0%
	<i>TERTamp</i>	13	28,9%	32	71,1%	45	100,0%

**Tabelle 22: Deskriptive Statistik\* PackYears: TERTwt vs. TERTamp**

		<i>TERT</i>		Statistik	Standardfehler
PackYears	<i>TERTwt</i>	Mittelwert		10,15	2,464
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	5,15	
			Obergrenze	15,16	
		5% getrimmtes Mittel		8,58	
		Median		2,00	
		Varianz		218,558	
		Standardabweichung		14,784	
		Minimum		0	
		Maximum		50	
		Spannweite		50	
		Interquartilbereich		18	
		Schiefe		1,414	,393
		Kurtosis		,863	,768
	<i>TERTamp</i>	Mittelwert		19,47	9,076
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	-,31	
			Obergrenze	39,24	
		5% getrimmtes Mittel		16,96	
		Median		,05	
		Varianz		1070,774	
		Standardabweichung		32,723	
		Minimum		0	
		Maximum		84	
		Spannweite		84	
Interquartilbereich		37			
Schiefe		1,513	,616		
Kurtosis		,638	1,191		

**Tabelle 23: Mann-Whitney-U-Test\* PackYears: TERTwt vs. TERTamp**

	PackYears
Mann-Whitney-U-Test	229,500
Wilcoxon-W	895,500
Z	-,106
Asymp. Sig. (2-seitig)	,915
a. Gruppenvariable: <i>TERT</i>	

#### 4.2.7. Rezidivfreie Zeit (in Monaten) und Rezidivstatus

Die rezidivfreie Zeit (in Monaten) in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in den Tabellen 24, 25 und 26 zu sehen. Insgesamt gab es zu 40 Patienten eine Angabe. Es zeigten sich deutliche Unterschiede im Mittelwert (*TERTwt*= 23,42 vs. *TERTamp*= 14,12) und im

Medianwert ( $TERT_{wt} = 16,60$  vs.  $TERT_{amp} = 7,00$ ), wobei die Varianz in der  $TERT_{wt}$  Gruppe deutlich größer war. Es ließ sich ein Trend für eine geringere rezidivfreie Zeit in der  $TERT_{amp}$  Gruppe erkennen. Dieser war statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert = 0,122; Tab. 26).

**Tabelle 24: Verarbeitete Fälle\* Rezidivfreie Zeit:  $TERT_{wt}$  vs.  $TERT_{amp}$**

	<i>TERT</i>	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Rezidivfreie Zeit (in Monaten)	$TERT_{wt}$	27	30,3%	62	69,7%	89	100,0%
	$TERT_{amp}$	13	28,9%	32	71,1%	45	100,0%

**Tabelle 25: Deskriptive Statistik\* Rezidivfreie Zeit:  $TERT_{wt}$  vs.  $TERT_{amp}$**

	<i>TERT</i>	Statistik		Standardfehler	
		Mittelwert	Standardabweichung		
Rezidivfreie Zeit (in Monaten)	$TERT_{wt}$	Mittelwert	23,42	3,547	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	16,13	
			Obergrenze	30,71	
		5% getrimmtes Mittel	22,74		
		Median	16,60		
		Varianz	339,755		
		Standardabweichung	18,432		
		Minimum	0		
		Maximum	60		
		Spannweite	59		
		Interquartilbereich	33		
		Schiefe	,522	,448	
		Kurtosis	-1,148	,872	
	$TERT_{amp}$	Mittelwert	14,12	4,472	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	4,38	
			Obergrenze	23,86	
		5% getrimmtes Mittel	12,47		
		Median	7,00		
		Varianz	260,017		
		Standardabweichung	16,125		
		Minimum	0		
		Maximum	58		
		Spannweite	57		
Interquartilbereich	21				
Schiefe	1,732	,616			
Kurtosis	3,658	1,191			

**Tabelle 26: Mann-Whitney-U-Test\* Rezidivfreie Zeit: TERTwt vs. TERTamp**

	Rezidivfreie Zeit (in Monaten)
Mann-Whitney-U-Test	122,000
Wilcoxon-W	213,000
Z	-1,545
Asymp. Sig. (2-seitig)	,122
a. Gruppenvariable: TERT	

Der Rezidivstatus in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in den Tabellen 27 und 28 und in der Abbildung 12 zu sehen. Insgesamt gab es zu 50 Patienten eine Angabe. In der *TERTamp* Gruppe war der Unterschied zwischen Rezidiv (8/18= 44%) und kein Rezidiv (10/18= 56%) nicht so groß wie in der *TERTwt* Gruppe. In der *TERTwt* Gruppe gab es deutlich häufiger ein Rezidiv (26/32= 81%) als kein Rezidiv (6/32= 19%). Insgesamt zeigte die *TERTwt* Gruppe statistisch signifikant häufiger ein Rezidiv (Chi-Quadrat-Test: p-Wert= 0,007; Tab. 28, Abb. 12).

**Tabelle 27: Kreuztabelle\* Rezidivstatus: TERTwt vs. TERTamp**

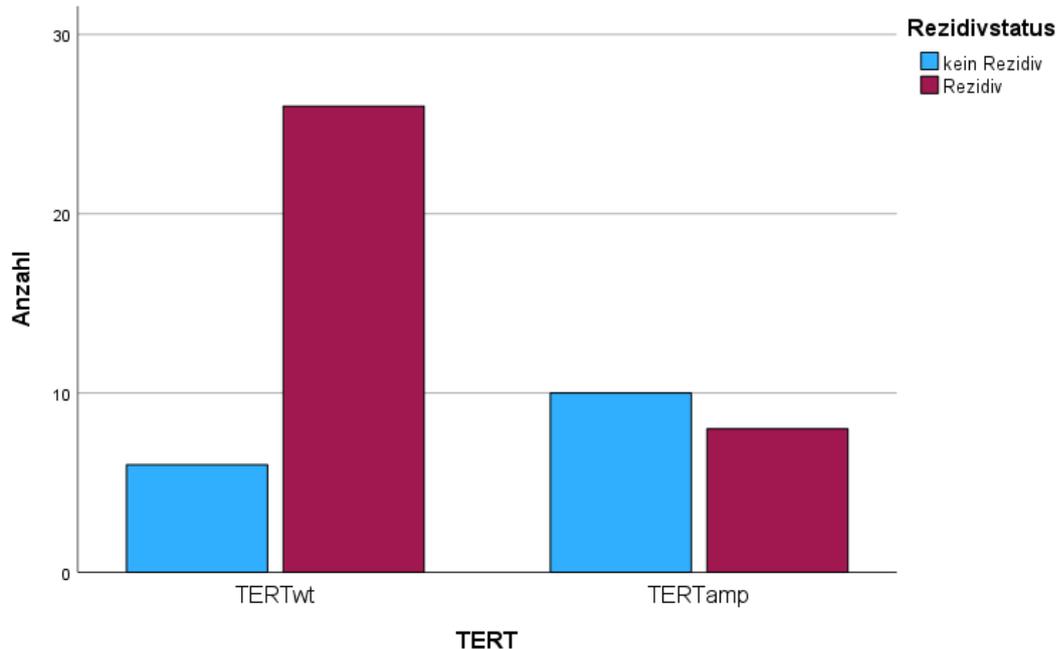
		Rezidiv Status		Gesamt	
		kein Rezidiv	Rezidiv		
<i>TERT</i>	<i>TERTwt</i>	Anzahl	6	26	32
		Erwartete Anzahl	10,2	21,8	32,0
		% von <i>TERT</i>	18,8%	81,3%	100,0%
		% von Rezidivstatus	37,5%	76,5%	64,0%
		% der Gesamtzahl	12,0%	52,0%	64,0%
	<i>TERTamp</i>	Anzahl	10	8	18
		Erwartete Anzahl	5,8	12,2	18,0
		% von <i>TERT</i>	55,6%	44,4%	100,0%
		% von Rezidivstatus	62,5%	23,5%	36,0%
		% der Gesamtzahl	20,0%	16,0%	36,0%
Gesamt		Anzahl	16	34	50
		Erwartete Anzahl	16,0	34,0	50,0
		% von <i>TERT</i>	32,0%	68,0%	100,0%
		% von Rezidivstatus	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	32,0%	68,0%	100,0%

**Tabelle 28: Chi-Quadrat-Test\* Rezidivstatus: TERTwt vs. TERTamp**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	7,172 <sup>a</sup>	1	,007		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	5,580	1	,018		

Likelihood-Quotient	7,071	1	,008		
Exakter Test nach Fisher				,012	,009
Zusammenhang linear- mit-linear	7,028	1	,008		
Anzahl der gültigen Fälle	50				

**Abbildung 12: Balkendiagramm\* Rezidivstatus: *TERT*wt vs. *TERT*amp**



#### 4.2.8. Die Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten)

Die Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten) in den Gruppen *TERT*wt und *TERT*amp ist in den Tabellen 29 bis 32 zu sehen, sowie Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 13. Insgesamt gab es zu 35 Patienten eine Angabe. Als Ereignis wurde das Rezidiv definiert. Zensiert wurden alle Fälle, die in der Nachbeobachtung vor Eintritt eines Rezidivs verloren gegangen sind (Lost to follow-up). Der Mittelwert Schätzer in beiden Gruppen unterschied sich (Mittelwert: *TERT*wt= 28,63 vs. *TERT*amp= 41,68). Der Log Rang Test war statistisch nicht signifikant (p-Wert= 0,199; Tab. 32).

**Tabelle 29: Verarbeitete Fälle\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

<i>TERT</i>	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
<i>TERT</i> wt	22	16	6	27,3%
<i>TERT</i> amp	13	3	10	76,9%
Gesamt	35	19	16	45,7%

**Tabelle 30: Mittelwerte und Mediane\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TERTwt vs. TERTamp**

<i>TERT</i>	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
<i>TERTwt</i>	28,629	4,406	19,993	37,266	35,500	12,142	11,702	59,298
<i>TERTamp</i>	41,680	7,760	26,470	56,891	.	.	.	.
Gesamt	30,858	3,870	23,272	38,444	35,500	13,978	8,103	62,897

a. Die Schätzung ist auf die längste rezidivfreie Zeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Tabelle 31: Perzentilen\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TERTwt vs. TERTamp**

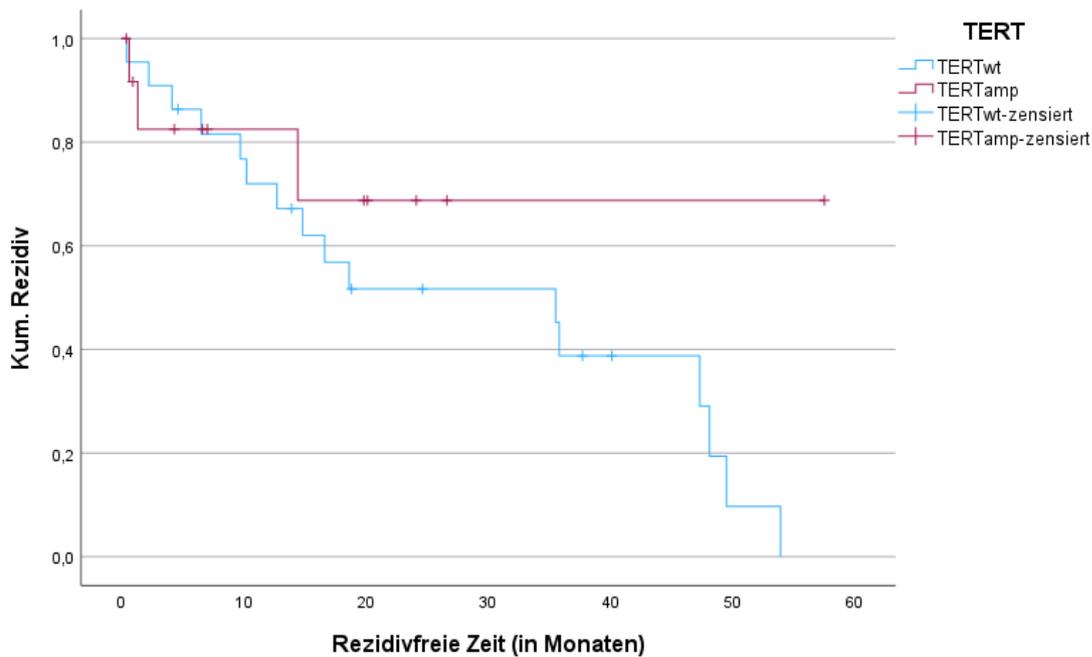
<i>TERT</i>	Perzentile					
	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
<i>TERTwt</i>	48,100	7,149	35,500	12,142	10,200	4,192
<i>TERTamp</i>					14,400	14,939
Gesamt	49,500	1,318	35,500	13,978	10,200	4,288

**Tabelle 32: Log Rank Test\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TERTwt vs. TERTamp**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,649	1	,199

Test auf Gleichheit der Rezidiv Verteilungen für die verschiedenen Stufen von *TERT*.

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve der rezidivfreien Zeit: *TERTwt* vs. *TERTamp*



#### 4.2.9. Gesamtüberleben (in Monaten) und Überlebensstatus

Das Gesamtüberleben (in Monaten) in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in den Tabellen 33 bis 35, sowie in den Boxplots in Abbildung 14 zu sehen. Insgesamt gab es 89 Angaben. Es zeigten sich deutliche Unterschiede im Mittelwert (*TERTwt*= 31,70 vs. *TERTamp*= 23,89), was auf eine größere Varianz in der *TERTwt* Gruppe mit größeren Extremwerten zurückgeführt werden konnte. Der Medianwert zwischen den Gruppen unterschied sich ebenfalls (*TERTwt*= 29,50 vs. *TERTamp*= 22,00), wodurch sich ein Trend für ein geringeres Gesamtüberleben (in Monaten) in der *TERTamp* Gruppe ableiten ließ, der statistisch nicht signifikant war (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert= 0,130; Tab. 35).

Tabelle 33: Verarbeitete Fälle\* Gesamtüberleben: *TERTwt* vs. *TERTamp*

	<i>TERT</i>	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gesamtüberleben (in Monaten)	<i>TERTwt</i>	52	58,4%	37	41,6%	89	100,0%
	<i>TERTamp</i>	37	82,2%	8	17,8%	45	100,0%

Tabelle 34: Deskriptive Statistik\* Gesamtüberleben: *TERTwt* vs. *TERTamp*

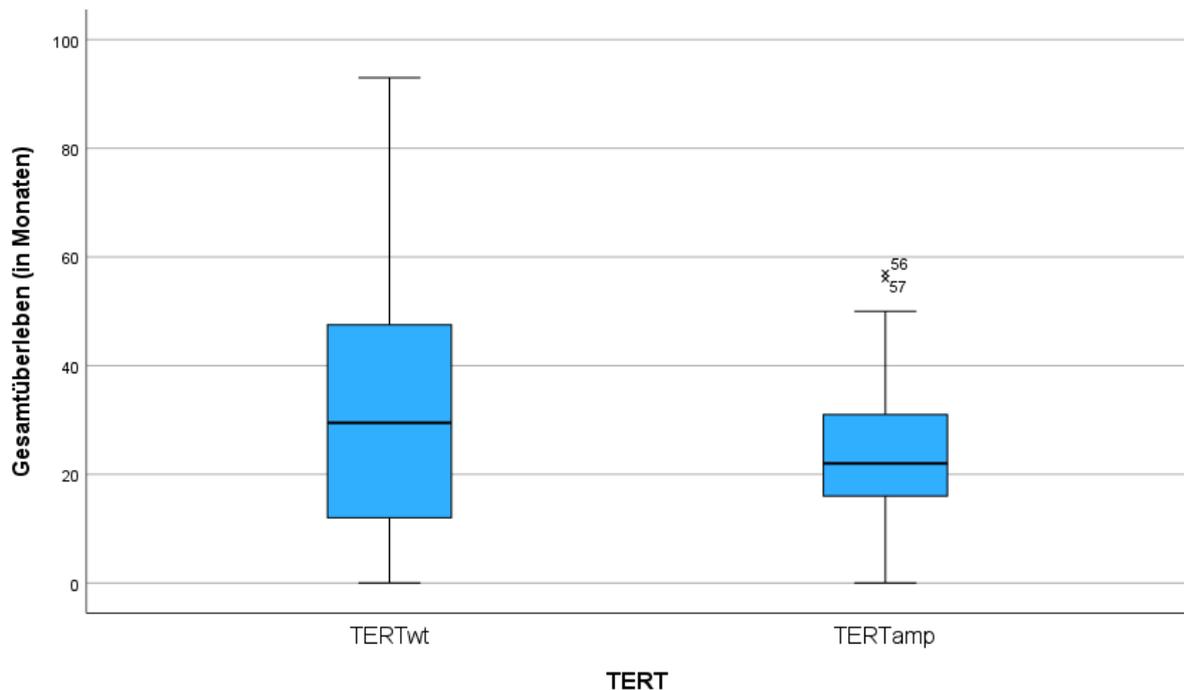
	<i>TERT</i>		Statistik	Standardfehler
	<i>TERTwt</i>	Mittelwert	31,70	3,101

Gesamtüberleben (in Monaten)		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	25,47		
			Obergrenze	37,92		
		5% getrimmtes Mittel			30,71	
		Median			29,50	
		Varianz			500,054	
		Standardabweichung			22,362	
		Minimum			0	
		Maximum			93	
		Spannweite			93	
		Interquartilbereich			36	
		Schiefe			,475	,330
		Kurtosis			-,324	,650
		TERTamp	Mittelwert			23,89
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Untergrenze	18,84		
			Obergrenze	28,95		
	5% getrimmtes Mittel			23,41		
	Median			22,00		
	Varianz			229,932		
	Standardabweichung			15,164		
	Minimum			0		
	Maximum			57		
	Spannweite			57		
	Interquartilbereich			15		
Schiefe			,484	,388		
Kurtosis			-,232	,759		

**Tabelle 35: Mann-Whitney-U-Test\* Gesamtüberleben: TERTwt vs. TERTamp**

	Gesamtüberleben (in Monaten)
Mann-Whitney-U-Test	780,000
Wilcoxon-W	1483,000
Z	-1,516
Asymp. Sig. (2-seitig)	,130
a. Gruppenvariable: TERT	

Abbildung 14: Boxplots\* Gesamtüberleben: *TERTwt* vs. *TERTamp*



Der Überlebensstatus in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in den Tabellen 36 und 37 zu sehen, sowie in der Abbildung 15. Insgesamt gab es zu 92 Patienten eine Angabe. In der *TERTwt* Gruppe war der Unterschied zwischen den Verstorbenen ( $28/53= 53\%$ ) und den Lebenden ( $25/53= 47\%$ ) nicht so groß wie in der *TERTamp* Gruppe. In der *TERTamp* Gruppe gab es deutlich häufiger Lebende ( $28/39= 72\%$ ) als Verstorbene ( $11/39= 28\%$ ). Insgesamt zeigte die *TERTamp* Gruppe statistisch signifikant häufiger den Überlebensstatus lebend (Chi-Quadrat-Test: p-Wert= 0,018; Tab. 37, Abb. 15).

Tabelle 36: Kreuztabelle\* Überlebensstatus: *TERTwt* vs. *TERTamp*

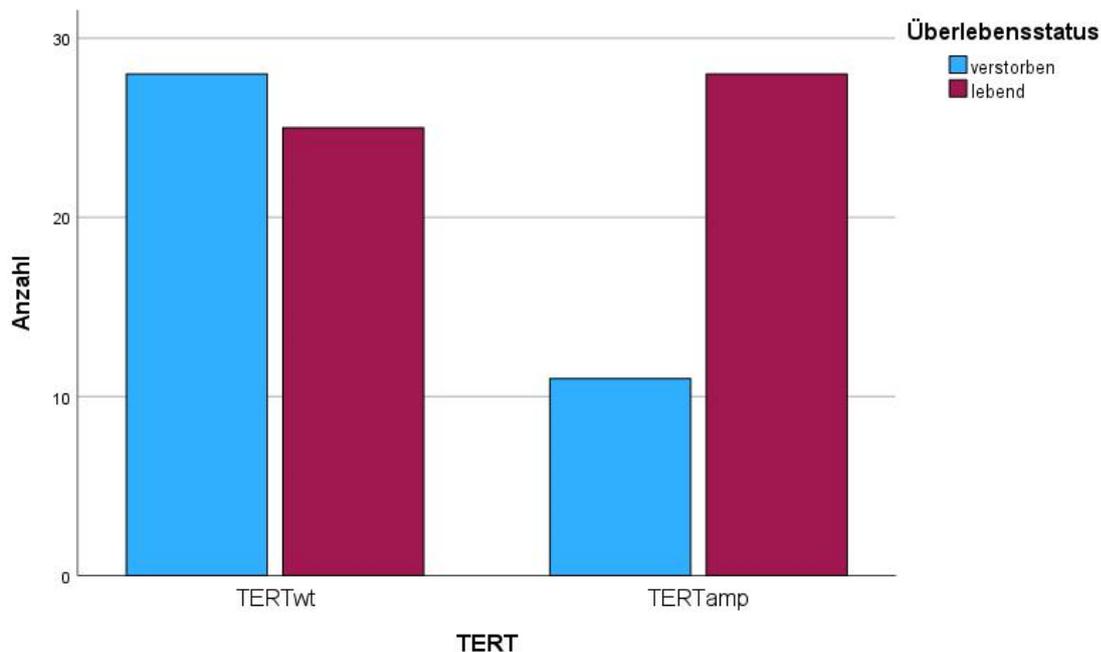
		Überlebensstatus		Gesamt	
		verstorben	lebend		
<i>TERT</i>	<i>TERTwt</i>	Anzahl	28	25	53
		Erwartete Anzahl	22,5	30,5	53,0
		% von <i>TERT</i>	52,8%	47,2%	100,0%
		% von Überlebensstatus	71,8%	47,2%	57,6%
		% der Gesamtzahl	30,4%	27,2%	57,6%
	<i>TERTamp</i>	Anzahl	11	28	39
		Erwartete Anzahl	16,5	22,5	39,0
		% von <i>TERT</i>	28,2%	71,8%	100,0%
		% von Überlebensstatus	28,2%	52,8%	42,4%
		% der Gesamtzahl	12,0%	30,4%	42,4%
Gesamt		Anzahl	39	53	92
		Erwartete Anzahl	39,0	53,0	92,0

	% von <i>TERT</i>	42,4%	57,6%	100,0%
	% von Überlebensstatus	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	42,4%	57,6%	100,0%

**Tabelle 37: Chi-Quadrat-Test\* Überlebensstatus: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	5,579 <sup>a</sup>	1	,018		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	4,616	1	,032		
Likelihood-Quotient	5,696	1	,017		
Exakter Test nach Fisher				,021	,015
Zusammenhang linear-mit-linear	5,518	1	,019		
Anzahl der gültigen Fälle	92				

**Abbildung 15: Balkendiagramm\* Überlebensstatus: *TERT*wt vs. *TERT*amp**



#### 4.2.10. Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten)

Die Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten) in den Gruppen *TERT*wt und *TERT*amp ist in den Tabellen 38 bis 41 zu sehen, sowie in der Kaplan-Meier Kurve Abbildung 16. Insgesamt gab es zu 89 Patienten eine Angabe. Als Ereignis wurde der Tod definiert. Zensiert wurden alle Fälle, die in der Nachbeobachtung vor Eintritt des Todes verloren gegangen sind (Lost to follow-up). Der Mittelwert Schätzer in beiden Gruppen unterschied sich (*TERT*wt= 48,96 vs. *TERT*amp= 42,64), sowie der Medianwert Schätzer (*TERT*wt= 40,00 vs.

$TERT_{amp} = 56,00$ ). Der Log Rang Test zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p$ -Wert = 0,410).

**Tabelle 38: Verarbeitete Fälle\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit:  $TERT_{wt}$  vs.  $TERT_{amp}$**

$TERT$	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
$TERT_{wt}$	52	28	24	46,2%
$TERT_{amp}$	37	11	26	70,3%
Gesamt	89	39	50	56,2%

**Tabelle 39: Mittelwerte und Mediane\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit:  $TERT_{wt}$  vs.  $TERT_{amp}$**

$TERT$	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
$TERT_{wt}$	48,958	5,373	38,428	59,489	40,000	3,954	32,251	47,749
$TERT_{amp}$	42,642	3,600	35,586	49,699	56,000	9,170	38,027	73,973
Gesamt	50,647	4,543	41,743	59,551	43,000	5,788	31,656	54,344

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Tabelle 40: Perzentilen\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit:  $TERT_{wt}$  vs.  $TERT_{amp}$**

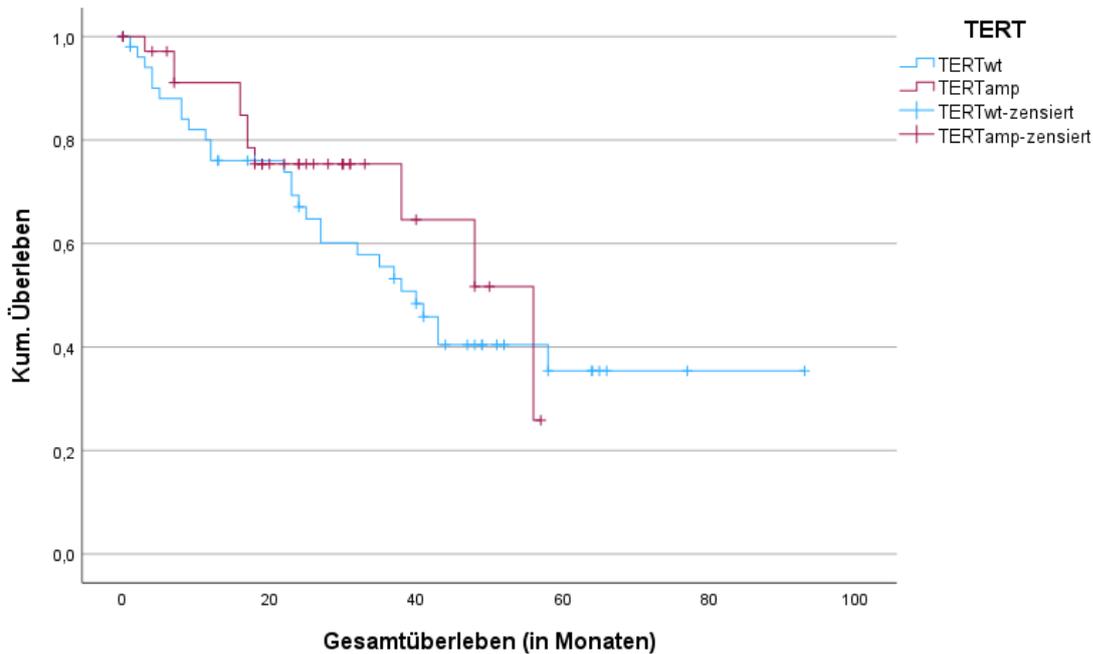
$TERT$	Perzentile			
	50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
$TERT_{wt}$	40,000	3,954	22,000	6,836
$TERT_{amp}$	56,000	9,170	38,000	12,965
Gesamt	43,000	5,788	22,000	4,815

**Tabelle 41: Log Rank Test \* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit:  $TERT_{wt}$  vs.  $TERT_{amp}$**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,679	1	,410

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von  $TERT$ .

**Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit: *TERTwt* vs. *TERTamp***



#### 4.2.11. Mutation Count

Der Mutation Count in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in den Tabellen 42 bis 44 zu sehen. Insgesamt gab zu jedem Patienten eine Angabe (n= 134). Es zeigen sich deutliche Unterschiede im Mittelwert (*TERTwt*= 22,73 vs. *TERTamp*= 51,69) und in der Standardabweichung (*TERTwt*= 35,79 vs. *TERTamp*= 235,52), die aufgrund eines sehr großen Extremwertes in der *TERTamp* Gruppe zustande kamen (5 größte Extremwerte: *TERTwt*: 177, 171, 136,132, 117, vs. *TERTamp*: 1582, 187, 86, 77 ,54). Der Medianwert zwischen den Gruppen unterschied sich kaum und der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test war statistisch nicht signifikant (p-Wert= 0,648; Tab. 44).

**Tabelle 42: Verarbeitete Fälle\* Mutation Count: *TERTwt* vs. *TERTamp***

	<i>TERT</i>	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Mutation Count	<i>TERTwt</i>	89	100,0%	0	0,0%	89	100,0%
	<i>TERTamp</i>	45	100,0%	0	0,0%	45	100,0%

**Tabelle 43: Deskriptive Statistik\* Mutation Count: *TERTwt* vs. *TERTamp***

Mutation Count	<i>TERTwt</i>	<i>TERT</i>		Statistik	Standardfehler
		Mittelwert	Untergrenze	22,73	3,794
				15,19	

		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	30,27	
		5% getrimmtes Mittel		16,82	
		Median		7,00	
		Varianz		1281,108	
		Standardabweichung		35,793	
		Minimum		1	
		Maximum		177	
		Spannweite		176	
		Interquartilbereich		30	
		Schiefe		2,696	,255
		Kurtosis		7,716	,506
	<i>TERTamp</i>	Mittelwert		51,69	35,109
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	-19,07	
			Obergrenze	122,45	
		5% getrimmtes Mittel		13,10	
		Median		5,00	
		Varianz		55470,310	
		Standardabweichung		235,521	
		Minimum		1	
		Maximum		1582	
		Spannweite		1581	
		Interquartilbereich		7	
		Schiefe		6,522	,354
		Kurtosis		43,218	,695

**Tabelle 44: Mann-Whitney-U-Test\* Mutation Count: *TERTwt* vs. *TERTamp***

	Mutation Count
Mann-Whitney-U-Test	1906,000
Wilcoxon-W	2941,000
Z	-,456
Asymp. Sig. (2-seitig)	,648
a. Gruppenvariable: <i>TERT</i>	

#### 4.2.12. Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous

Der Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in den Tabellen 45 bis 47 zu sehen. Insgesamt fehlten 5 Angaben. Es zeigten sich ein größerer Mittelwert (*TERTwt*= 4,582 vs. *TERTamp*= 5,574) und ein größerer Medianwert (*TERTwt*= 3,320 vs. *TERTamp*= 3,900) in der *TERTamp* Gruppe. Der Unterschied war im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test statistisch nicht signifikant (p-Wert= 0,334; Tab. 47).

**Tabelle 45: Verarbeitete Fälle\* TMB: TERTwt vs. TERTamp**

	TERT	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
TMB	TERTwt	87	97,8%	2	2,2%	89	100,0%
	TERTamp	42	93,3%	3	6,7%	45	100,0%

**Tabelle 46: Deskriptive Statistik\* TMB: TERTwt vs. TERTamp:**

	TERT	TERT		Statistik	Standardfehler
		Mittelwert			
TMB	TERTwt	Mittelwert		4,582	,3731
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	3,840	
			Obergrenze	5,324	
		5% getrimmtes Mittel		4,288	
		Median		3,320	
		Varianz		12,111	
		Standardabweichung		3,4802	
		Minimum		,9	
		Maximum		15,5	
		Spannweite		14,6	
		Interquartilbereich		5,1	
		Schiefe		1,157	,258
	Kurtosis		,847	,511	
	TERTamp	Mittelwert		5,574	1,2152
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	3,119	
			Obergrenze	8,028	
		5% getrimmtes Mittel		4,416	
		Median		3,900	
		Varianz		62,024	
		Standardabweichung		7,8755	
Minimum			,9		
Maximum			52,9		
Spannweite			52,0		
Interquartilbereich		2,6			
Schiefe		5,545	,365		
Kurtosis		33,621	,717		

**Tabelle 47: Mann-Whitney-U-Test\* TMB: TERTwt vs. TERTamp**

	TMB
Mann-Whitney-U-Test	1635,000
Wilcoxon-W	5463,000

Z	-,966
Asymp. Sig. (2-seitig)	,334
a. Gruppenvariable: TERT	

#### 4.2.13. Count of Copy Number Variations (CNVs)

Der Count of Copy Number Variations (CNVs) in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ist in Tabelle 48 bis 53 zu sehen. Es gibt Angaben bei jedem Patienten. Es zeigten sich ein größerer Mittelwert (*TERTwt*= 36,80 vs. *TERTamp*= 70,89) und ein größerer Medianwert (*TERTwt*= 1,00 vs. *TERTamp*= 6,00) in der *TERTamp* Gruppe. In beiden Gruppen gab es große Extremwerte, siehe Tabelle 50 und Abbildung 17. Der Unterschied war im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant (p-Wert= 0,001; Tab. 51). Zur Verifizierung des Ergebnisses wurde ein erneuter Mann-Whitney-U-Test durchgeführt unter Ausschluss der Extremwerte, die größer 250 waren (>250), der auch statistisch signifikant war (p-Wert= 0,009; Tab. 53).

**Tabelle 48: Verarbeitete Fälle\* CNVs: *TERTwt* vs. *TERTamp***

	<i>TERT</i>	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
CNVs	<i>TERTwt</i>	89	100,0%	0	0,0%	89	100,0%
	<i>TERTamp</i>	45	100,0%	0	0,0%	45	100,0%

**Tabelle 49: Deskriptive Statistik\* CNVs: *TERTwt* vs. *TERTamp***

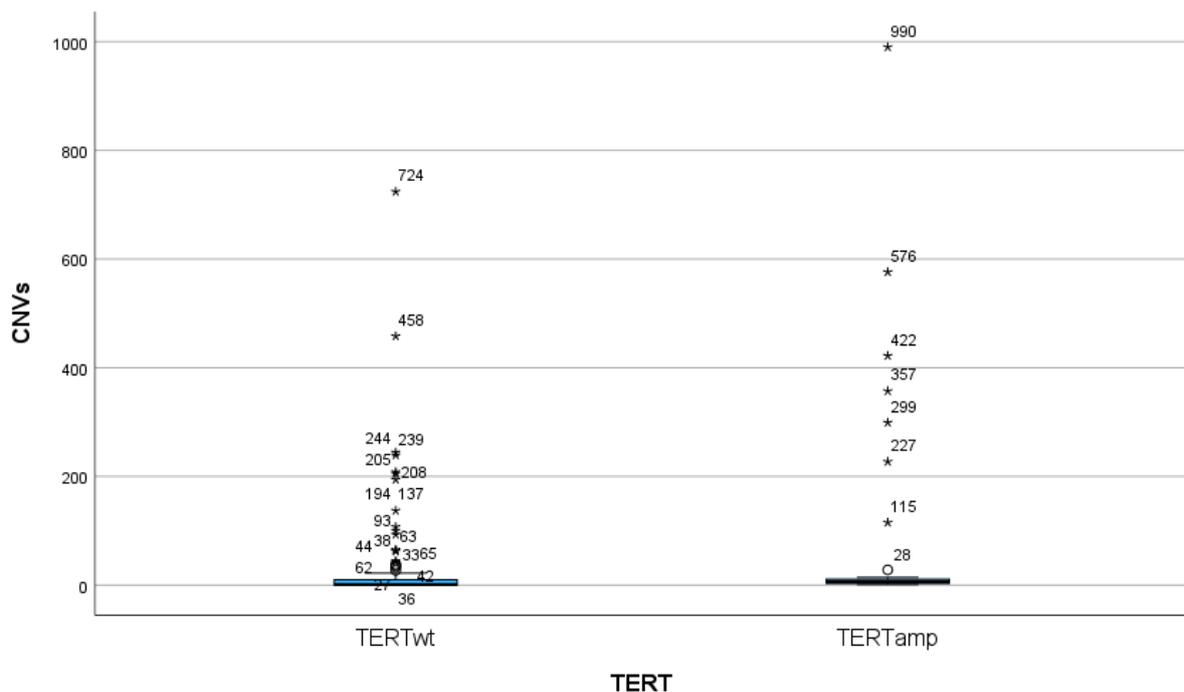
		<i>TERT</i>	Statistik	Standardfehler	
CNVs	<i>TERTwt</i>	Mittelwert	36,80	10,859	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	15,22	
			Obergrenze	58,38	
		5% getrimmtes Mittel	18,93		
		Median	1,00		
		Varianz	10494,527		
		Standardabweichung	102,443		
		Minimum	0		
		Maximum	724		
		Spannweite	724		
		Interquartilbereich	12		
		Schiefe	4,639	,255	
		Kurtosis	25,674	,506	
		<i>TERTamp</i>	Mittelwert	70,89	27,957
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	14,55	
Obergrenze			127,23		

		5% getrimmtes Mittel	37,44	
		Median	6,00	
		Varianz	35170,965	
		Standardabweichung	187,539	
		Minimum	1	
		Maximum	990	
		Spannweite	989	
		Interquartilbereich	10	
		Schiefe	3,523	,354
		Kurtosis	13,729	,695

**Tabelle 50: Extremwerte\* CNVs: TERTwt vs. TERTamp**

CNVs	TERT			Wert
	TERTwt	Größte Werte		
	TERTwt		1	724
			2	458
			3	244
			4	239
			5	208
	TERTamp		1	990
			2	576
			3	422
			4	357
			5	299

**Abbildung 17: Boxplots\* CNVs: TERTwt vs. TERTamp**



**Tabelle 51: Mann-Whitney-U-Test \* CNVs: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

	CNVs
Mann-Whitney-U-Test	1331,000
Wilcoxon-W	5336,000
Z	-3,189
Asymp. Sig. (2-seitig)	,001
a. Gruppenvariable: <i>TERT</i>	

**Tabelle 52: Ränge Mann-Whitney-U-Test\* CNVs: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

Ränge				
	TERT	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
CNVs	<i>TERT</i> wt	87	58,30	5072,00
	<i>TERT</i> amp	40	76,40	3056,00
	Gesamt	127		

**Tabelle 53: Mann-Whitney-U-Test\* CNVs (bei CNVs ≤250): *TERT*wt vs. *TERT*amp**

(n=127 Fälle)	
	CNVs
Mann-Whitney-U-Test	1244,000
Wilcoxon-W	5072,000
Z	-2,599
Asymp. Sig. (2-seitig)	,009
a. Gruppenvariable: <i>TERT</i>	

### 4.3 Mutationen und Copy Number Alterations

Die Mutationen sind in Tabelle 54 dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Mutationen. Die *TP53*-Mutation trat in 56% aller Fälle als Co-Mutation auf, gleichmäßig verteilt auf beide Gruppen (*TERT*wt: 54% (48/89) mit *TP53*-Mutation vs. *TERT*amp: 60% (27/45) mit *TP53*-Mutation). *RBM10* und *EGFR* T790M traten mit annähernd 10% als Co-Mutationen auf, wobei es bei *RBM10* einen Trend zum gehäuftem Auftreten in der *TERT*amp Gruppe gab, der statistisch nicht signifikant war.

Die Copy Number Alterations sind in Tabelle 55 dargestellt. Es zeigte sich die *RICTOR*-Amplifikation als signifikante Copy Number Alteration (Exakter Fisher Test: p-Wert= 0,004; Tabellen 57-58), wobei die *RICTOR*-Amplifikation in 3 verschiedenen Studien aufgetreten ist (Tabelle 56). Häufige Copy Number Alterations in den gesamten Studienfällen bei einem Cut-Off Punkt größer 10% aller Fälle waren *CDKN2A* DeepDel, *CDKN2B* DeepDel und *MDM2* AMP, die jedoch nicht signifikant häufiger in einer der beiden Gruppen vorkamen.

**Tabelle 54: Mutationen**

Mutation	Gesamt	TERTamp	TERTwt	TERTamp/ Gesamt	Gesamt/ 134	Signifikant
<i>EGFR L858R</i>	134	45	89	34%	100.0%	
<i>TP53</i>	75	27	48	36%	56.0%	nein
<i>RBM10</i>	14	8	6	57%	10.4%	nein
<i>EGFR T790M</i>	13	5	8	38%	9.7%	nein
<i>CTNNB1</i>	6	2	4	33%	4.5%	nein
<i>PTEN</i>	6	2	4	33%	4.5%	nein
<i>CDKN2A</i>	5	0	5	0%	3.7%	nein
<i>PIK3CA</i>	5	3	2	60%	3.7%	nein
<i>RB1</i>	4	0	4	0%	3.0%	nein
<i>APC</i>	3	2	1	67%	2.2%	nein
<i>MED12</i>	3	2	1	67%	2.2%	nein
<i>SMARCA4</i>	3	0	3	0%	2.2%	nein
<i>ARID1A</i>	2	1	1	50%	1.5%	nein
<i>ATRX</i>	2	1	1	50%	1.5%	nein
<i>CBFB</i>	2	2	0	100%	1,50%	nein
<i>CDKN2C</i>	2	2	0	100%	1.5%	nein
<i>ERBB2</i>	2	2	0	100%	1.5%	nein
<i>KDM5C</i>	2	1	1	50%	1.5%	nein
<i>MAG</i>	2	1	1	50%	1.5%	nein
<i>PIK3R2</i>	2	0	2	0%	1.5%	nein
<i>RASA1</i>	2	2	0	100%	1.5%	nein
<i>TERT</i>	2	0	2	0%	1.5%	nein
<i>ANKRD11</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>ARID2</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>ARID4B</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>ARID5B</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>ATM</i>	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>B2M</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>BAP1</i>	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>BARD1</i>	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>BRCA2</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>BRIP1</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>CBFD</i>	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>FANCE</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>KEAP1</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>KMT2C</i>	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>LATS1</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>MEN1</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>NOTCH2</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>NRAS</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein

<i>PDGFRA</i>	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>PRDM1</i>	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>PTPRT</i>	1	1	0	100%	0.,7%	nein
<i>RB1</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>SETD2</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>SMAD4</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>STAT3</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>TGFBR1</i>	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>TRX</i>	1	0	1	0%	0.7%	nein

**Tabelle 55: Copy Number Alterations**

CNAs:	Gesamt	<i>TERT</i> amp	<i>TERT</i> wt	<i>TERT</i> amp/ Gesamt	Gesamt/134	Signifikant
<i>EGFR</i> AMP	29	10	19	34%	21.6%	nein
<i>CDKN2A</i> DeepDel	23	6	17	26%	17.2%	nein
<i>CDKN2B</i> DeepDel	22	6	16	27%	16.4%	nein
<i>MDM2</i> AMP	14	6	8	43%	10.4%	nein
<i>NKX2-1</i> AMP	12	4	8	33%	9.0%	nein
<i>CDK4</i> AMP	10	5	5	50%	7.5%	nein
<i>MTAP</i> DeepDel	9	2	7	22%	6.7%	nein
<i>FOXA1</i> AMP	8	1	7	13%	6.0%	nein
<i>ETV1</i> AMP	7	2	5	29%	5.2%	nein
<i>CCNE1</i> AMP	6	3	3	50%	4.5%	nein
<i>MYC</i> AMP	6	4	2	67%	4.5%	nein
<i>CCND3</i> AMP	5	3	2	60%	3.7%	nein
<i>MET</i> AMP	5	1	4	20%	3.7%	nein
<i>RICTOR</i> AMP	5	5	0	100%	3.7%	ja; 0,004*
<i>CARD11</i> AMP	4	1	3	25%	3.0%	nein
<i>FGF19</i> AMP	4	2	2	50%	3.0%	nein
<i>PTPRD</i> DeepDel	4	1	3	25%	3.0%	nein
<i>RAC1</i> AMP	4	1	3	25%	3.0%	nein
<i>SDHA</i> AMP	4	3	1	75%	3.0%	nein
<i>AKT2</i> AMP	3	1	2	33%	2.2%	nein
<i>MCL1</i> AMP	3	2	1	67%	2.2%	nein
<i>RHEB</i> AMP	3	2	1	67%	2.2%	nein
<i>VEGFA</i> AMP	3	2	1	67%	2.2%	nein
<i>AGO2</i> AMP	2	2	0	100%	1.5%	nein
<i>AURKA</i> AMP	2	2	0	100%	1.5%	nein
<i>BAALC</i> AMP	2	1	1	50%	1,50%	nein
<i>CDK6</i> AMP	2	1	1	50%	1.5%	nein
<i>FGF3</i> AMP	2	1	1	50%	1.5%	nein
<i>FGF4</i> AMP	2	1	1	50%	1.5%	nein
<i>FGFR4</i> AMP	2	2	0	100%	1.5%	nein

<i>MAPK1</i> AMP	2	2	0	100%	1.5%	nein
<i>NKX3-1</i> DeepDel	2	0	2	0%	1.5%	nein
<i>UBR5</i> AMP	2	1	1	50%	1.5%	nein
<i>ACTG1</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>AKT1</i> AMP	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>ATP6V1B2</i> DeepDel	1	0	1	0%	0,70%	nein
<i>AXL</i> AMP	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>CRBN</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>DUSP22</i> DeepDel	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>ELF3</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>ERAS</i> AMP	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>ESCO2</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>EZH2</i> AMP	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>GAB2</i> AMP	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>GLI1</i> AMP	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>HDAC6</i> AMP	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>JUN</i> AMP	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>KEAP1</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>KRAS</i> AMP	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>LGR5</i> AMP	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>MAG</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>MSH2</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>NSD1</i> DeepDel	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>PAK1</i> AMP	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>PAX5</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>PCSK1N</i> AMP	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>PMAIP1</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>PPM1D</i> AMP	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>PPP2R2A</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>PRKAR1A</i> AMP	1	0	1	0%	0,70%	nein
<i>PTEN</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>PTPRS</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>RAD51</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>RUNX1</i> AMP	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>SMAD4</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>SOX17</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>SPRED1</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>SRC</i> AMP	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>STK11</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>TP53BP1</i> DeepDel	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>YAP1</i> AMP	1	1	0	100%	0.7%	nein
<i>YES1</i> AMP	1	0	1	0%	0.7%	nein
<i>TERT</i> AMP		45	89			

\* Exakter Fisher-Test

#### 4.3.1. *RICTOR*-Amplifikation

Es zeigte sich die *RICTOR*-Amplifikation als signifikante Copy Number Alteration (Exakter Fisher-Test: p-Wert= 0,004; Tabellen 57-58), wobei die *RICTOR*-Amplifikation in 3 verschiedenen Studien aufgetreten ist (Tabelle 56).

**Tabelle 56: Verteilung *RICTOR*-Amplifikation\* Studien:**

Studie	<i>RICTOR</i> amp Ja/Nein	Anzahl der Fälle
Lung Adenocarcinoma (Broad, Cell 2012)	Nein	0
Lung Adenocarcinoma (CPTAC, Cell 2020)	Nein	0
Lung Adenocarcinoma (MSK, 2021)	Ja	1
Lung Adenocarcinoma (MSK, J Thorac Oncol 2020)	Nein	0
Lung Adenocarcinoma (MSK, NPJ Precision Oncology 2021)	Nein	0
Lung Adenocarcinoma (MSK, Science 2015)	Nein	0
Lung Adenocarcinoma (OncoSG, Nat Genet 2020)	Nein	0
Lung Adenocarcinoma (TCGA, Firehose Legacy)	Nein	0
Lung Adenocarcinoma (TCGA, Nature 2014)	Nein	0
Lung Adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas)	Ja	1
Lung Adenocarcinoma (TSP, Nature 2008)	Nein	0
Lung Cancer in Never Smokers (NCI, Nature Genetics 2021)	Nein	0
Non-Small Cell Cancer (MSK, Cancer Discov 2017)	Nein	0
Lung Adenocarcinoma (MSK Mind, Nature Cancer 2022)	Ja	1
MSK MetTropism (MSK, Cell 2021)	Ja	2
Gesamt		5

**Tabelle 57: Kreuztabelle\* *RICTOR*: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

			<i>RICTOR</i> wt	<i>RICTOR</i> amp	Gesamt
<i>TERT</i>	<i>TERT</i> wt	Anzahl	89	0	89
		Erwartete Anzahl	85,7	3,3	89,0
	<i>TERT</i> amp	Anzahl	40	5	45
		Erwartete Anzahl	43,3	1,7	45,0
Gesamt		Anzahl	129	5	134
		Erwartete Anzahl	129,0	5,0	134,0

**Tabelle 58: Exakter Test nach Fisher\* *RICTOR*: *TERTwt* vs. *TERTamp***

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Pearson-Chi-Quadrat	10,272 <sup>a</sup>	1	,001	,004	,004	
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	7,412	1	,006			
Likelihood-Quotient	11,300	1	<,001	,004	,004	
Exakter Test nach Fisher				,004	,004	
Zusammenhang linear-mit-linear	10,196 <sup>c</sup>	1	,001	,004	,004	,004
Anzahl der gültigen Fälle	134					

#### 4.4 Deskriptive Analyse der Auswirkungen der *TP53*-Mutation

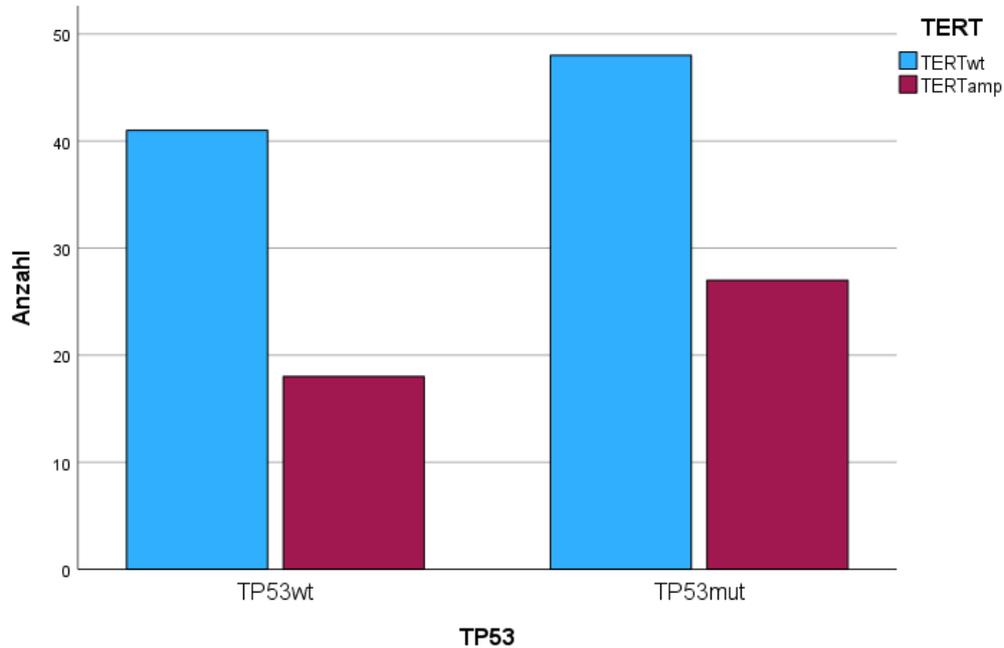
##### 4.4.1. Vorkommen der *TP53*-Mutation in *TERTwt* und *TERTamp*

Das Vorkommen der *TP53*-Mutation in *TERTwt* und *TERTamp* ist in der Tabelle 59 und im Balkendiagramm Abbildung 18 dargestellt. *TP53wt* trat in 46% der *TERTwt* Fälle und 40% der *TERTamp* Fälle auf. *TP53mut* trat in 54% der *TERTwt* Fälle und 60% der *TERTamp* Fälle auf. Der Chi-Quadrat-Test war statistisch nicht signifikant (p-Wert= 0,504; Tab. 60).

**Tabelle 59: Kreuztabelle\* *TP53*: *TERTwt* vs. *TERTamp***

			<i>TERTwt</i>	<i>TERTamp</i>	
<i>TP53</i>	<i>TP53wt</i>	Anzahl	41	18	59
		Erwartete Anzahl	39,2	19,8	59,0
		% von <i>TP53</i>	69,5%	30,5%	100,0%
		% von TERT	46,1%	40,0%	44,0%
		% der Gesamtzahl	30,6%	13,4%	44,0%
	<i>TP53mut</i>	Anzahl	48	27	75
		Erwartete Anzahl	49,8	25,2	75,0
		% von <i>TP53</i>	64,0%	36,0%	100,0%
		% von TERT	53,9%	60,0%	56,0%
		% der Gesamtzahl	35,8%	20,1%	56,0%
Gesamt		Anzahl	89	45	134
		Erwartete Anzahl	89,0	45,0	134,0
		% von <i>TP53</i>	66,4%	33,6%	100,0%
		% von TERT	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	66,4%	33,6%	100,0%

**Abbildung 18: Balkendiagramm\* TP53: TERTwt vs. TERTamp**



**Tabelle 60: Chi-Quadrat-Test\* TP53: TERTwt vs. TERTamp**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,446 <sup>a</sup>	1	,504		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,234	1	,628		
Likelihood-Quotient	,448	1	,503		
Exakter Test nach Fisher				,582	,315
Zusammenhang linear-mit-linear	,443	1	,506		
Anzahl der gültigen Fälle	134				

#### 4.4.2. Gruppenvergleich TP53mut vs. TP53wt in der Gesamtzahl aller Fälle:

**Tabelle 61: Zusammenfassung Deskriptive Statistik\* TP53 für alle Studien**

TP53	Signifikant	Ergebnis	Siehe Anhang
Geschlecht	nein		Tab. 85-86 Abb. 33
Alter bei Erstdiagnose	nein		Tab. 87-89

Pathologisches Stadium	nein		Tab. 90-91 Abb. 34
Histologien/ Subtypen	nein		Tab. 92-93 Abb. 35
Raucher Status	ja	Es zeigten sich statistisch signifikant mehr Nie-Raucher in der Gruppe <i>TP53wt</i> und weniger Nie-Raucher unter <i>TP53mut</i> als erwartet (Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,003).	Tab. 94-95 Abb. 36
PackYears	ja	Es zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Wert an PackYears in der Gruppe mit <i>TP53mut</i> (Median: <i>TP53mut</i> = 10,00 vs. <i>TP53wt</i> = 0,00; Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,01).	Tab. 96-98 Abb. 37
Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten)	nein	Es zeigte sich ein Trend zu einer kürzeren rezidivfreien Zeit in Monaten in der Gruppe mit <i>TP53mut</i> (Median Schätzer: <i>TP53mut</i> = 14,400 vs. <i>TP53wt</i> = 48,100; Mittelwert Schätzer: <i>TP53mut</i> = 39,633 vs. <i>TP53wt</i> = 23,186; Log Rank Test p-Wert= 0,073).	Tab. 99-102 Abb. 38
Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten)	ja	Es zeigte sich eine statistisch signifikant kürzere Überlebenszeit in Monaten in der Gruppe mit <i>TP53mut</i> (Median Schätzer: <i>TP53mut</i> = 38,000 vs. <i>TP53wt</i> = /; Mittelwert Schätzer: <i>TP53mut</i> = 36,946 vs. <i>TP53wt</i> = 63,732; Log Rank Test p-Wert= 0,038,).	Tab. 103-106 Abb. 39
Mutation Count	ja	Es zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Mutation Count in der Gruppe mit <i>TP53mut</i> (Median: <i>TP53mut</i> = 8,00 vs. <i>TP53wt</i> = 4,00; Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,005).	Tab. 107-109 Abb. 40
Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous	ja	Es zeigte sich ein statistisch signifikant höherer TMB in der in der Gruppe mit <i>TP53mut</i> (Median: <i>TP53mut</i> = 4,300 vs. <i>TP53wt</i> = 2,600; Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,001).	Tab. 110-112 Abb. 41
Count of Copy Number Variations (CNVs)	nein		Tab. 113-115 Abb. 42

## 4.5 Gruppenvergleich *TP53*mut vs. *TP53*wt in der *TERT*amp vs. *TERT*wt Gruppe

### 4.5.1. Raucherstatus

Der Raucherstatus mit/ ohne *TP53*-Mutation in den Gruppen *TERT*amp vs. *TERT*wt ist in den Tabellen 62 bis 64, sowie in den Abbildungen 19 bis 20 zu sehen. Beim Raucherstatus zeigten sich in der *TERT*wt Gruppe statistisch signifikant mehr Nie-Raucher ohne *TP53*-Mutation (Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,008; Tab. 64), sowie weniger Nie-Raucher in der Gruppe mit *TP53*-Mutation. Die Anzahl der Raucher war in der Gruppe mit *TP53*-Mutation und ohne *TP53*-Mutation in der *TERT*wt Gruppe in etwa gleich. In der *TERT*amp Gruppe gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis (Chi-Quadrat-Test p-Wert=0,360; Tab.64).

**Tabelle 62: Verarbeitete Fälle\* *TP53*\* Raucherstatus: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

<i>TERT</i>		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<i>TERT</i> wt	<i>TP53</i> * Raucherstatus	47	52,8%	42	47,2%	89	100,0%
<i>TERT</i> amp	<i>TP53</i> * Raucherstatus	14	31,1%	31	68,9%	45	100,0%

**Tabelle 63:Kreuztabelle\* *TP53*\* Raucherstatus: *TERT*wt vs. *TERT*amp**

<i>TERT</i>			Raucherstatus			Gesamt		
			Nie-Raucher	Raucher	Ex-Raucher			
<i>TERT</i> wt	<i>TP53</i>	<i>TP53</i> wt	Anzahl	15	10	1	26	
			Erwartete Anzahl	10,5	11,6	3,9	26,0	
			% von <i>TP53</i>	57,7%	38,5%	3,8%	100,0%	
			% von Raucherstatus	78,9%	47,6%	14,3%	55,3%	
			% der Gesamtzahl	31,9%	21,3%	2,1%	55,3%	
	<i>TP53</i> mut			Anzahl	4	11	6	21
				Erwartete Anzahl	8,5	9,4	3,1	21,0
				% von <i>TP53</i>	19,0%	52,4%	28,6%	100,0%
				% von Raucherstatus	21,1%	52,4%	85,7%	44,7%
				% der Gesamtzahl	8,5%	23,4%	12,8%	44,7%
	Gesamt			Anzahl	19	21	7	47
				Erwartete Anzahl	19,0	21,0	7,0	47,0
				% von <i>TP53</i>	40,4%	44,7%	14,9%	100,0%

			% von Raucherstatus	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
			% der Gesamtzahl	40,4%	44,7%	14,9%	100,0%
<i>TERTamp</i>	<i>TP53</i>	<i>TP53wt</i>	Anzahl	5	3	0	8
			Erwartete Anzahl	4,0	3,4	,6	8,0
			% von <i>TP53</i>	62,5%	37,5%	0,0%	100,0%
			% von Raucherstatus	71,4%	50,0%	0,0%	57,1%
			% der Gesamtzahl	35,7%	21,4%	0,0%	57,1%
		<i>TP53mut</i>	Anzahl	2	3	1	6
			Erwartete Anzahl	3,0	2,6	,4	6,0
			% von <i>TP53</i>	33,3%	50,0%	16,7%	100,0%
			% von Raucherstatus	28,6%	50,0%	100,0%	42,9%
			% der Gesamtzahl	14,3%	21,4%	7,1%	42,9%
	Gesamt	Anzahl	7	6	1	14	
		Erwartete Anzahl	7,0	6,0	1,0	14,0	
		% von <i>TP53</i>	50,0%	42,9%	7,1%	100,0%	
		% von Raucherstatus	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
% der Gesamtzahl		50,0%	42,9%	7,1%	100,0%		

**Tabelle 64: Chi-Quadrat-Test\* *TP53*\* Raucherstatus: *TERTwt* vs. *TERTamp***

TERT		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
<i>TERTwt</i>	Pearson-Chi-Quadrat	9,564 <sup>a</sup>	2	,008
	Likelihood-Quotient	10,260	2	,006
	Zusammenhang linear-mit-linear	9,356	1	,002
	Anzahl der gültigen Fälle	47		
<i>TERTamp</i>	Pearson-Chi-Quadrat	2,042 <sup>b</sup>	2	,360
	Likelihood-Quotient	2,428	2	,297
	Zusammenhang linear-mit-linear	1,725	1	,189
	Anzahl der gültigen Fälle	14		

Abbildung 19: Balkendiagramm\* TP53\* Raucherstatus: TERTwt

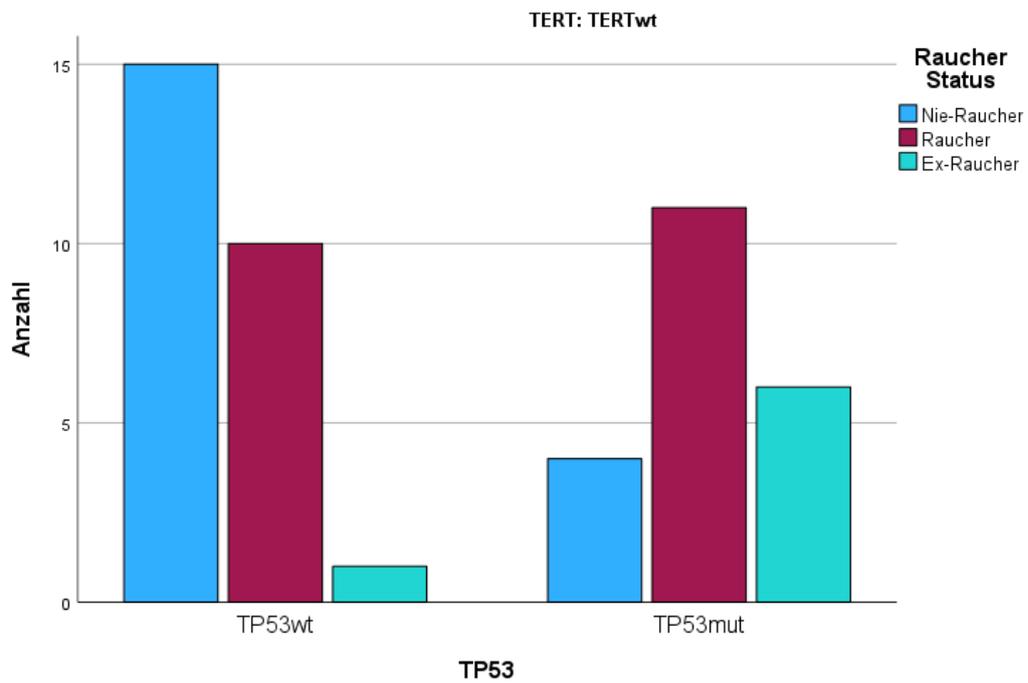
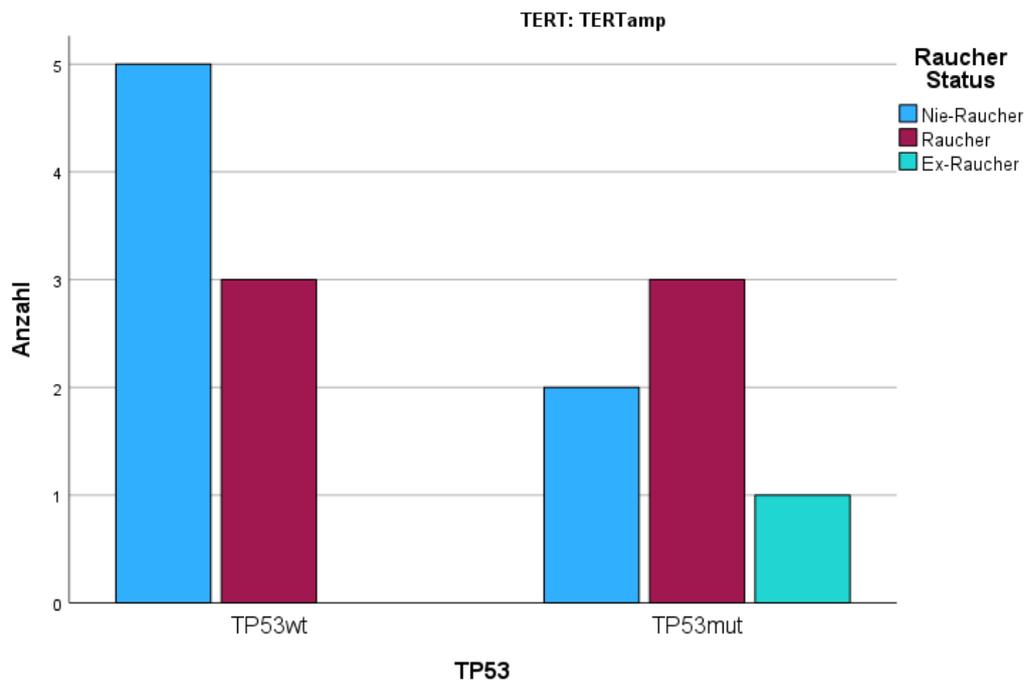


Abbildung 20: Balkendiagramm\* TP53\* Raucherstatus: TERTamp



#### 4.5.2. PackYears

Die PackYears mit/ ohne TP53-Mutation in den Gruppen TERTamp vs. TERTwt sind in den Tabellen 65 bis 67, sowie in den Abbildungen 21 und 22 zu sehen. Bei den PackYears zeigte sich in der TERTwt Gruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit mehr PackYears mit TP53-Mutation (TERTwt: Median: TP53mut= 10,00 PackYears vs. TP53wt= 0,00 PackYears; Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,026; Tab. 67). In der TERTamp Gruppe gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis (Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,176; Tab. 67).

**Tabelle 65: Verarbeitete Fälle\* TP53\* PackYears: TERTwt vs. TERTamp**

TERT		TP53	Fälle					
			Gültig		Fehlend		Gesamt	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
TERTwt	PackYears	TP53wt	22	53,7%	19	46,3%	41	100,0%
		TP53mut	14	29,2%	34	70,8%	48	100,0%
TERTamp	PackYears	TP53wt	7	38,9%	11	61,1%	18	100,0%
		TP53mut	6	22,2%	21	77,8%	27	100,0%

**Tabelle 66: Kreuztabelle\* TP53\* PackYears: TERTwt vs. TERTamp**

TERT		TP53		Statistik	Standardfehler	
TERTwt	PackYears	TP53wt	Mittelwert		6,13	2,423
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	1,09	
				Obergrenze	11,17	
			5% getrimmtes Mittel		4,87	
			Median		,00	
			Varianz		129,155	
			Standardabweichung		11,365	
			Minimum		0	
			Maximum		35	
			Spannweite		35	
			Interquartilbereich		6	
			Schiefe		1,888	,491
		Kurtosis		2,356	,953	
		TP53mut	Mittelwert		16,47	4,702
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	6,31	
Obergrenze	26,63					
5% getrimmtes Mittel			15,52			
Median			10,00			
Varianz		309,458				

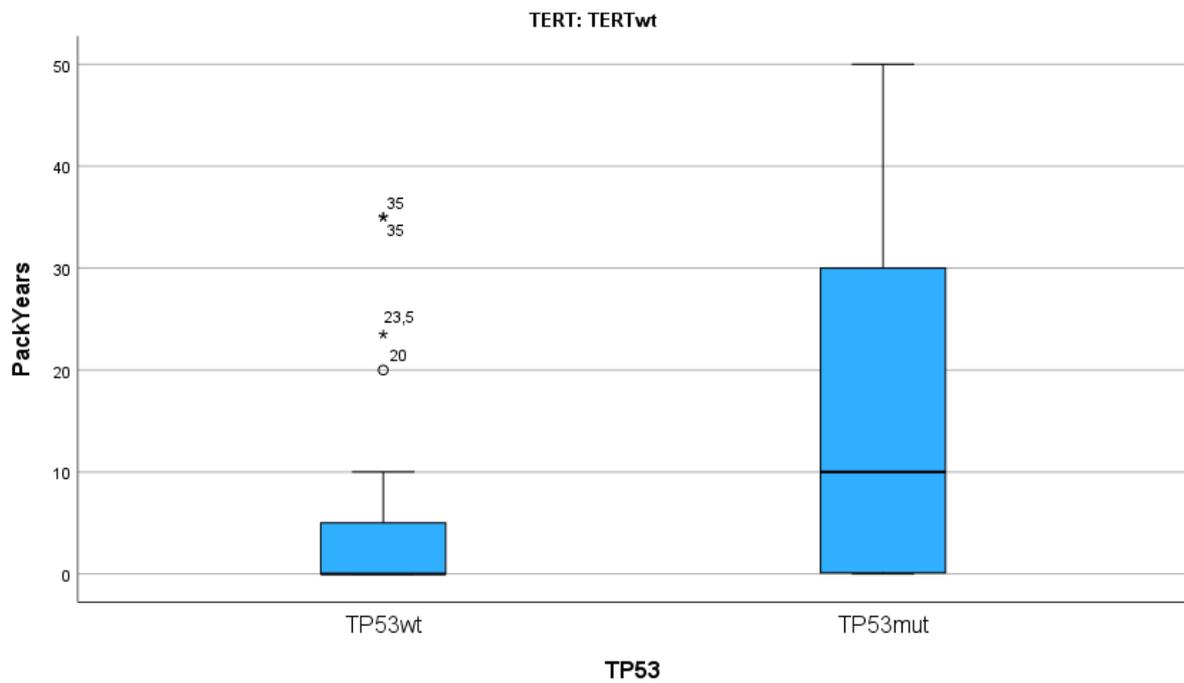
			Standardabweichung	17,591		
			Minimum	0		
			Maximum	50		
			Spannweite	50		
			Interquartilbereich	30		
			Schiefe	,866	,597	
			Kurtosis	-,568	1,154	
<i>TERTamp</i>	PackYears	<i>TP53wt</i>	Mittelwert	9,01	8,196	
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	-11,05	
				Obergrenze	29,06	
			5% getrimmtes Mittel	6,79		
			Median	,00		
			Varianz	470,184		
			Standardabweichung	21,684		
			Minimum	0		
			Maximum	58		
			Spannweite	58		
			Interquartilbereich	5		
			Schiefe	2,607	,794	
			Kurtosis	6,832	1,587	
			<i>TP53mut</i>	Mittelwert	31,67	16,703
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Untergrenze	-11,27	
				Obergrenze	74,60	
		5% getrimmtes Mittel		30,52		
		Median		11,00		
		Varianz		1673,867		
		Standardabweichung		40,913		
		Minimum		0		
		Maximum		84		
		Spannweite		84		
Interquartilbereich	84					
Schiefe	,892	,845				
Kurtosis	-1,888	1,741				

**Tabelle 67: Mann-Whitney-U-Test\* TP53\* PackYears: TERTwt vs. TERTamp**

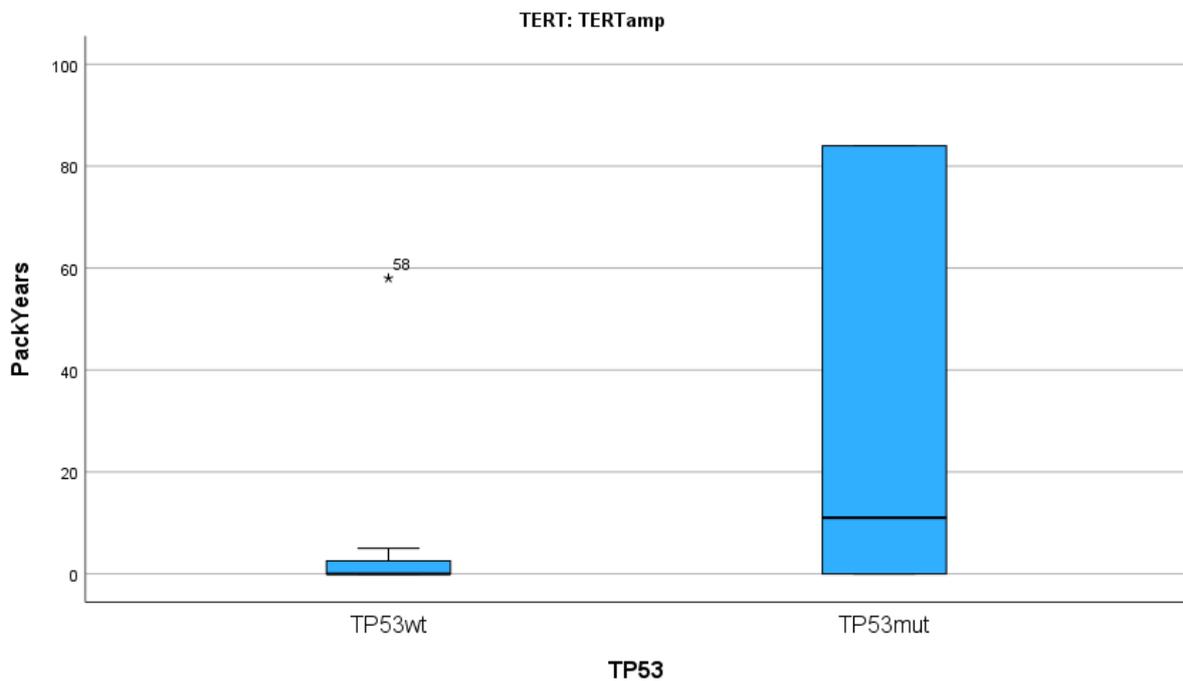
	<i>TERT</i>	PackYears
<i>TERTwt</i>	Mann-Whitney-U-Test	88,000
	Wilcoxon-W	341,000
	Z	-2,227
	Asymp. Sig. (2-seitig)	,026

	Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,032 <sup>b</sup>
<i>TERT</i> amp	Mann-Whitney-U-Test	12,000
	Wilcoxon-W	40,000
	Z	-1,354
	Asymp. Sig. (2-seitig)	,176
	Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,234 <sup>b</sup>
a. Gruppenvariable: <i>TP53</i>		

Abbildung 21: Boxplots\* *TP53*\* PackYears: *TERT*wt



**Abbildung 22: Boxplots\* TP53\* PackYears: TERTamp**



#### 4.5.3. Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten)

Die Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten) mit/ ohne *TP53*-Mutation in den Gruppen *TERTamp* vs. *TERTwt* ist in den Tabellen 68 bis 71, sowie in den Abbildungen 23 und 24 zu sehen. Es zeigte sich in der *TERTwt* Gruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer geringeren rezidivfreien Zeit (in Monaten) mit *TP53*-Mutation (*TERTwt*: geschätzter Median: *TP53mut*= 10,200 Monate vs. *TP53wt*= 48,100 Monate; Log Rank Test p-Wert= 0,003; Tab.71) In der *TERTamp* gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis und in der Gruppe ohne *TP53*-Mutation kein Ereignis (Log Rank Test p-Wert= 0,290; Tab.71).

**Tabelle 68: Verarbeitete Fälle\* TP53\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TERTwt vs. TERTamp**

<i>TERT</i>	<i>TP53</i>	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
				N	Prozent
<i>TERTwt</i>	<i>TP53wt</i>	12	7	5	41,7%
	<i>TP53mut</i>	10	9	1	10,0%
	Gesamt	22	16	6	27,3%
<i>TERTamp</i>	<i>TP53wt</i>	4	0	4	100,0%
	<i>TP53mut</i>	9	3	6	66,7%
	Gesamt	13	3	10	76,9%

**Tabelle 69: Mittelwerte und Mediane\* TP53\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TERTwt vs. TERTamp**

TERT	TP53	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schät- zer	Standard- fehler	95%- Konfidenzinter- vall		Schät- zer	Standard- fehler	95%-Konfidenzinter- vall	
				Unter- grenze	Ober- grenze			Unter- grenze	Obergrenze
TERTwt	TP53wt	38,887	5,298	28,504	49,270	48,100	12,153	24,280	71,920
	TP53mut	15,965	5,403	5,374	26,556	10,200	4,405	1,566	18,834
	Gesamt	28,629	4,406	19,993	37,266	35,500	12,142	11,702	59,298

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Tabelle 70: Perzentilen\* TP53\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TERTwt vs. TERTamp**

TERT	TP53	Perzentile					
		25,0%		50,0%		75,0%	
		Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
TERTwt	TP53wt	49,500	2,482	48,100	12,153	16,600	12,809
	TP53 mut	18,600	14,168	10,200	4,405	4,100	2,753
	Gesamt	48,100	7,149	35,500	12,142	10,200	4,192
TERTamp	TP53 mut					1,300	7,682
	Gesamt					14,400	14,939

**Tabelle 71: Log Rank Test\* TP53\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TERTwt vs. TERTamp**

TERT		Chi-Quadrat	df	Sig.
TERTwt	Log Rank (Mantel-Cox)	9,100	1	,003
TERTamp	Log Rank (Mantel-Cox)	1,121	1	,290

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von TP53.

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve der rezidivfreien Zeit\* TP53: TERTwt

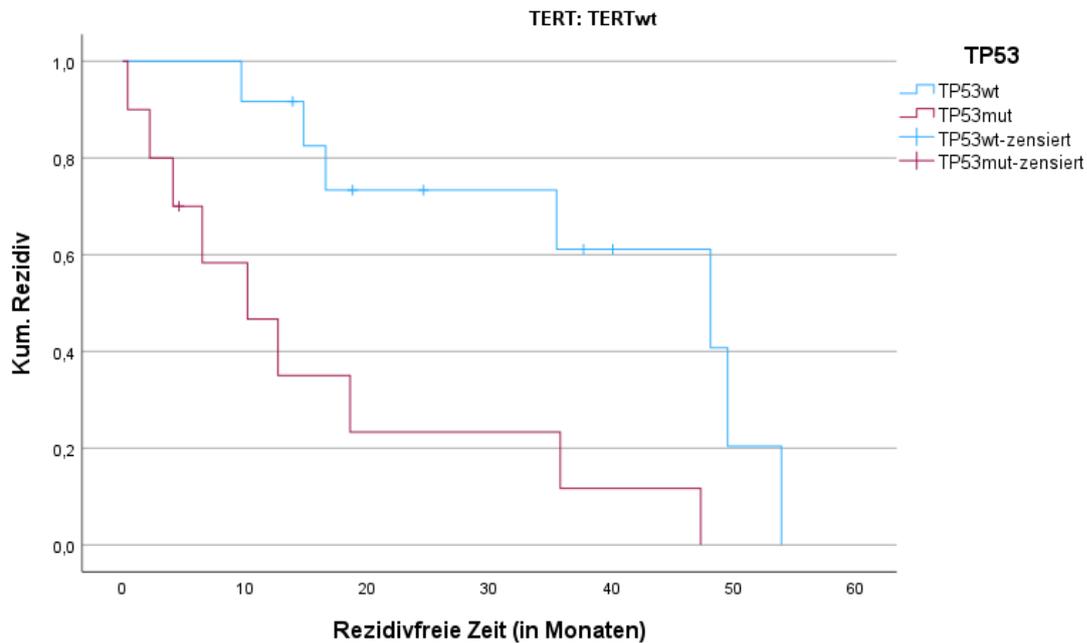
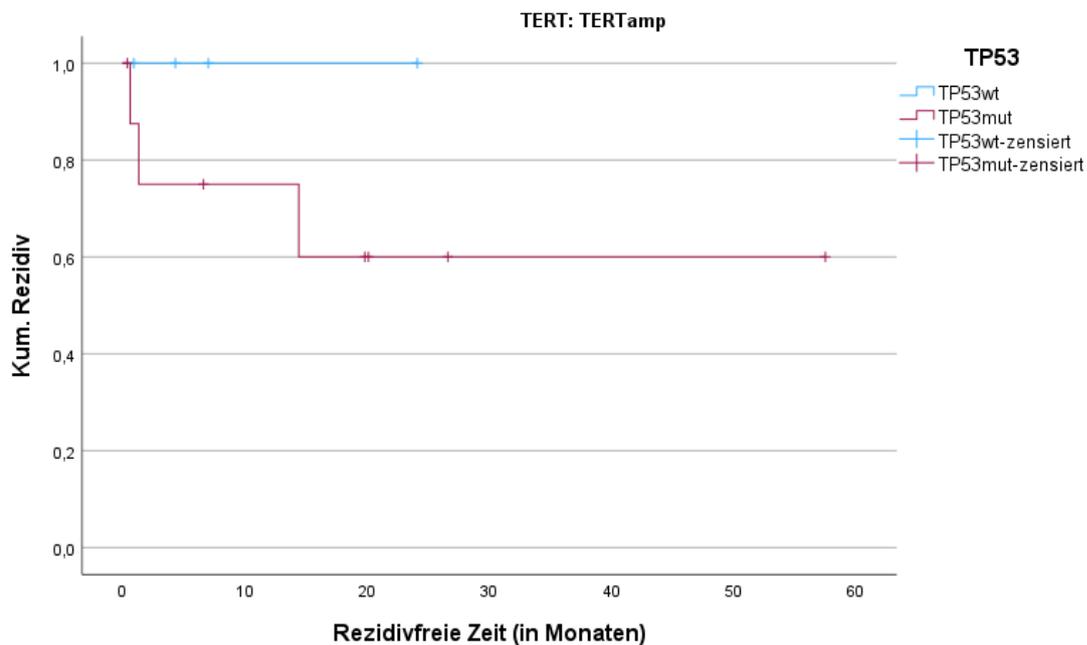


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve der rezidivfreien Zeit\* TP53: TERTamp



#### 4.5.4. Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten)

Die Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten) mit/ ohne TP53-Mutation in den Gruppen TERTamp vs. TERTwt ist in den Tabellen 72 bis 75, sowie in den Abbildungen 25 und 26 zu sehen. Es zeigte sich in der TERTwt Gruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer geringeren Überlebenszeit (in Monaten) mit TP53-Mutation (TERTwt: geschätzter Mittelwert: TP53mut= 32,735 Monate vs. TP53wt =64,553 Monate; Log Rank Test p-Wert=

0,028; Tab.75). In der *TERTamp* Gruppe gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis (Log Rank Test p-Wert= 0,534; Tab.75).

**Tabelle 72: Verarbeitete Fälle\* TP53\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: TERTwt vs. TERTamp**

TERT	TP53	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
				N	Prozent
TERTwt	TP53wt	21	7	14	66,7%
	TP53mut	31	21	10	32,3%
	Gesamt	52	28	24	46,2%
TERTamp	TP53wt	13	2	11	84,6%
	TP53mut	24	9	15	62,5%
	Gesamt	37	11	26	70,3%

**Tabelle 73: Mittelwerte und Mediane\* TP53\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: TERTwt vs. TERTamp**

TERT	TP53	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
TERTwt	TP53wt	64,553	8,212	48,458	80,648	.	.	.	.
	TP53mut	32,735	4,478	23,958	41,511	25,000	5,932	13,373	36,627
	Gesamt	48,958	5,373	38,428	59,489	40,000	3,954	32,251	47,749
TERTamp	TP53wt	35,300	2,973	29,472	41,128	.	.	.	.
	TP53mut	40,988	4,413	32,337	49,638	48,000	7,597	33,110	62,890
	Gesamt	42,642	3,600	35,586	49,699	56,000	9,170	38,027	73,973

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Tabelle 74: Perzentilen\* TP53\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: TERTwt vs. TERTamp**

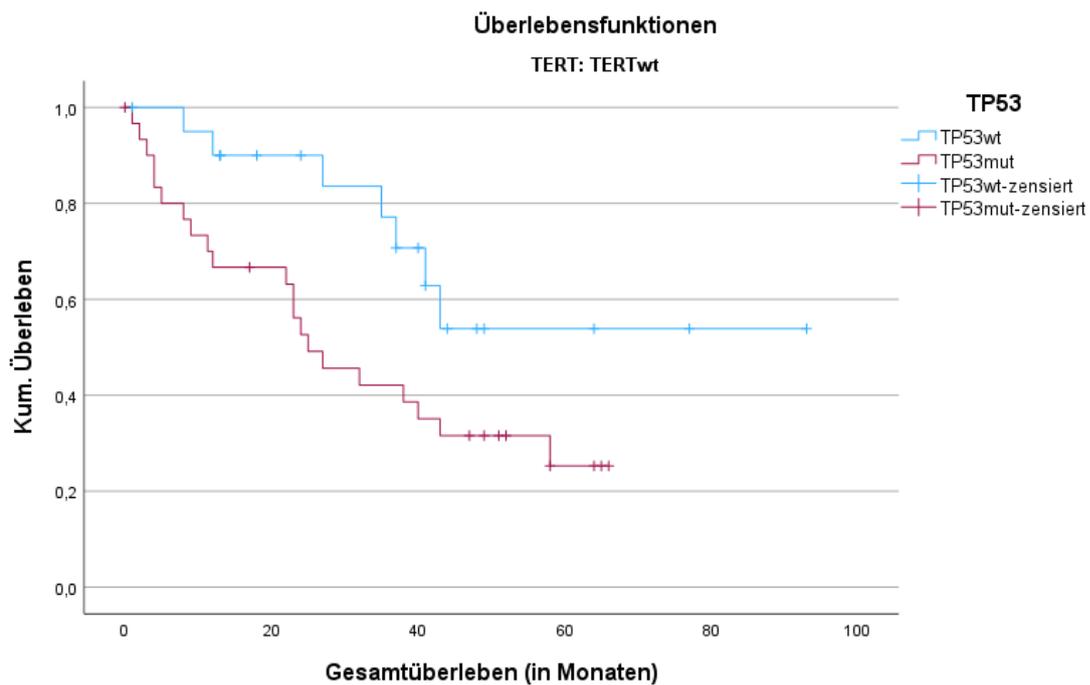
TERT	TP53	Perzentile					
		25,0%		50,0%		75,0%	
		Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
TERTwt	TP53wt					37,000	7,562
	TP53mut			25,000	5,932	9,000	5,086
	Gesamt			40,000	3,954	22,000	6,836
TERTamp	TP53mut	56,000	.	48,000	7,597	18,000	9,793
	Gesamt			56,000	9,170	38,000	12,965

**Tabelle 75: Log Rank Test\* TP53\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: TERTwt vs. TERTamp**

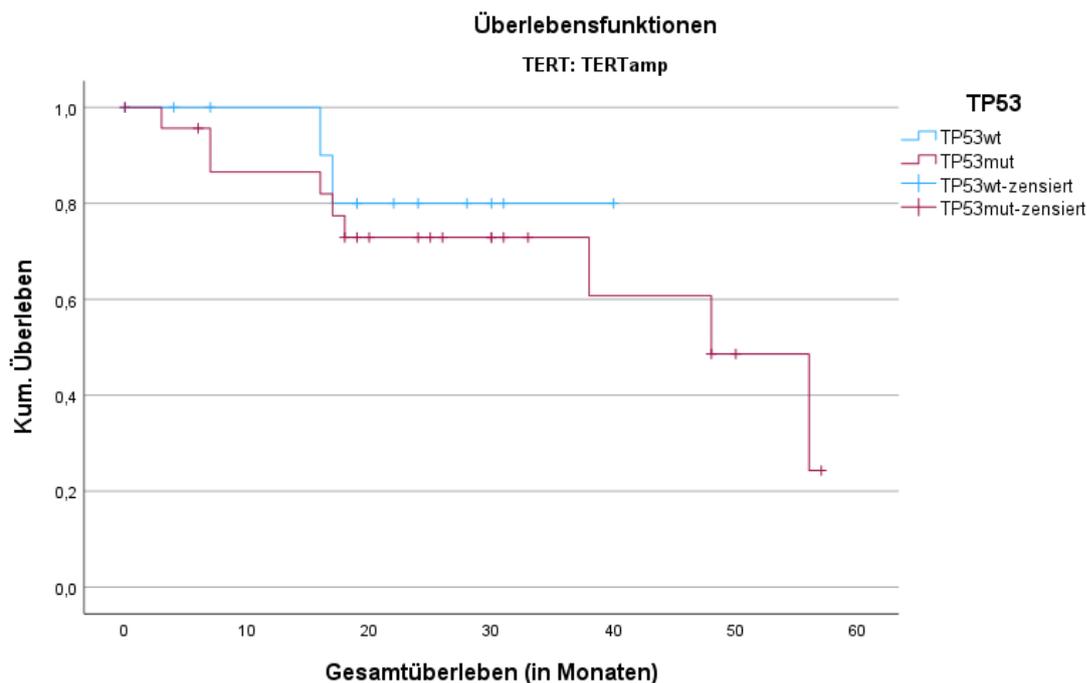
Log Rank Test				
TERT		Chi-Quadrat	df	Sig.
TERTwt	Log Rank (Mantel-Cox)	4,849	1	,028
TERTamp	Log Rank (Mantel-Cox)	,387	1	,534

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von TP53.

**Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit\* TP53: TERTwt**



**Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit\* TP53: TERTamp**



#### 4.5.5. Mutation Count

Der Mutation Count mit/ ohne TP53-Mutation in den Gruppen TERTamp vs. TERTwt ist in den Tabellen 76 bis 78, sowie in den Abbildungen 27 und 28 zu sehen. Beim Mutation Count zeigte sich in der TERTamp Gruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem höheren Mutation Count bei TP53-Mutation (TERTamp: Median: TP53mut= 9,00 vs. TP53wt= 4,00; Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,009; Tab. 78). In der TERTwt Gruppe gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis (Mann-Whitney-U-Test p-Wert=0,105; Tab. 78).

**Tabelle 76: Verarbeitete Fälle\* TP53\* Mutation Count: TERTwt vs. TERTamp**

TERT		TP53	Fälle					
			Gültig		Fehlend		Gesamt	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
TERTwt	Mutation Count	TP53wt	41	100,0%	0	0,0%	41	100,0%
		TP53mut	48	100,0%	0	0,0%	48	100,0%
TERTamp	Mutation Count	TP53wt	18	100,0%	0	0,0%	18	100,0%
		TP53mut	27	100,0%	0	0,0%	27	100,0%

**Tabelle 77: Deskriptive Statistik\* TP53\* Mutation Count: TERTwt vs. TERTamp**

TERT		TP53		Statistik	Standardfehler	
TERTwt	Mutation Count	TP53wt	Mittelwert		25,22	6,709
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	11,66	
				Obergrenze	38,78	
			5% getrimmtes Mittel		18,35	
			Median		6,00	
			Varianz		1845,426	
			Standardabweichung		42,958	
			Minimum		1	
			Maximum		177	
			Spannweite		176	
			Interquartilbereich		32	
			Schiefe		2,593	,369
			Kurtosis		6,521	,724
			TP53mut	Mittelwert		20,60
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Untergrenze	12,30	
				Obergrenze	28,91	
		5% getrimmtes Mittel		16,37		
		Median		8,00		
		Varianz		818,074		
		Standardabweichung		28,602		
		Minimum		2		
		Maximum		132		
Spannweite		130				
Interquartilbereich		23				
Schiefe		2,379	,343			
Kurtosis		6,020	,674			
TERTamp	Mutation Count	TP53wt	Mittelwert		8,50	3,065
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,03	
				Obergrenze	14,97	
			5% getrimmtes Mittel		6,50	
			Median		4,00	
			Varianz		169,088	
			Standardabweichung		13,003	
			Minimum		1	
			Maximum		52	
			Spannweite		51	

			Interquartilbereich	3		
			Schiefe	2,925	,536	
			Kurtosis	8,153	1,038	
		TP53mut	Mittelwert	80,48	58,249	
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	-39,25	
				Obergrenze	200,21	
			5% getrimmtes Mittel	21,46		
			Median	9,00		
			Varianz	91610,028		
			Standardabweichung	302,671		
			Minimum	3		
			Maximum	1582		
			Spannweite	1579		
			Interquartilbereich	8		
			Schiefe	5,061	,448	
			Kurtosis	25,976	,872	

**Tabelle 78: Mann-Whitney-U-Test\* TP53\* Mutation Count: TERTwt vs. TERTamp**

	<i>TERT</i>	Mutation Count
<i>TERTwt</i>	Mann-Whitney-U-Test	787,500
	Wilcoxon-W	1648,500
	Z	-1,623
	Asymp. Sig. (2-seitig)	,105
<i>TERTamp</i>	Mann-Whitney-U-Test	130,500
	Wilcoxon-W	301,500
	Z	-2,631
	Asymp. Sig. (2-seitig)	,009
a. Gruppenvariable: TP53		

Abbildung 27: Boxplots\* *TP53*\* Mutation Count: *TERTwt*

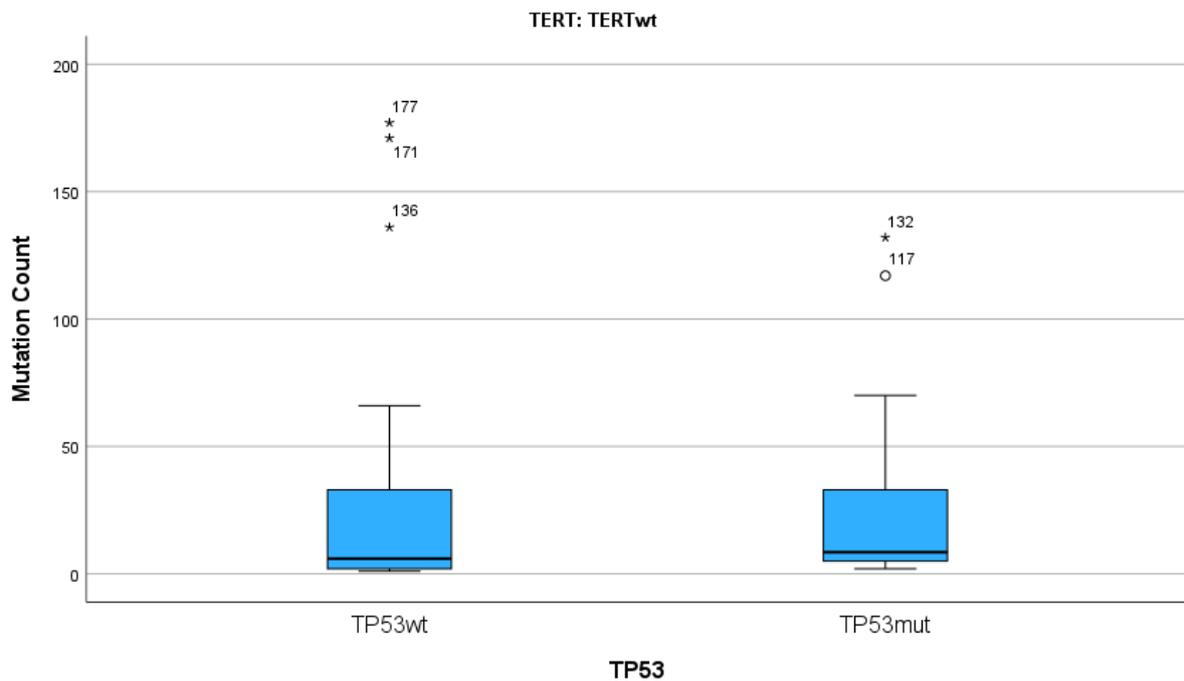
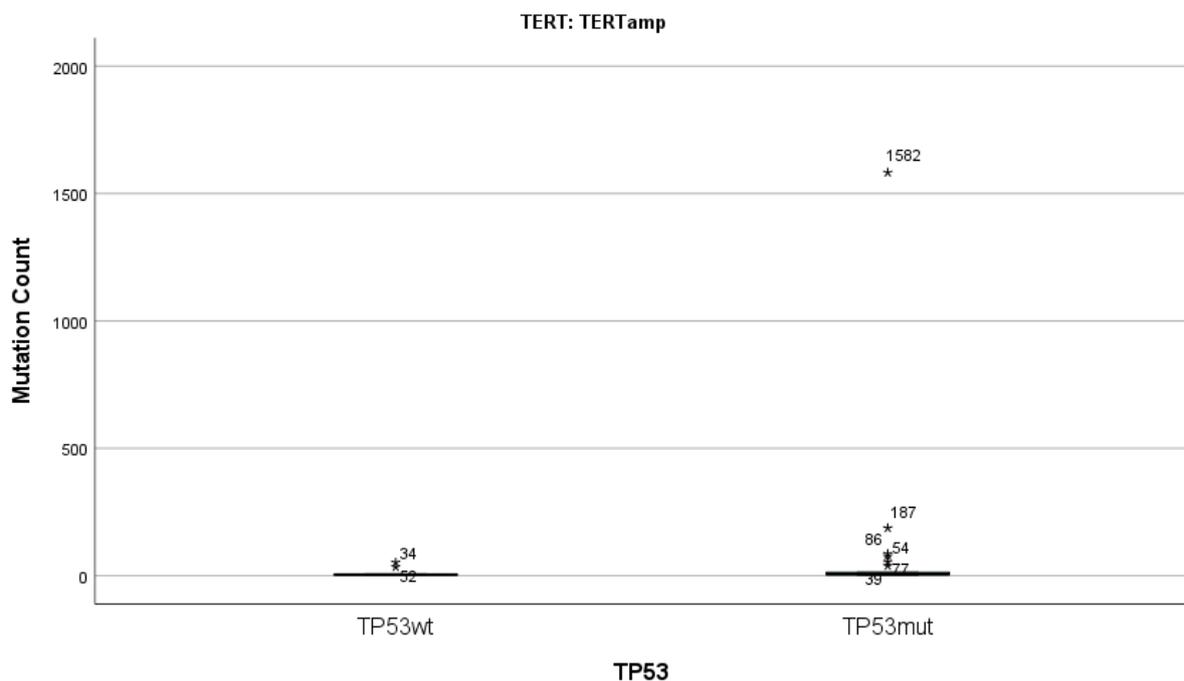


Abbildung 28: Boxplots\* *TP53*\* Mutation Count: *TERTamp*



#### 4.5.6. Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous

Der Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous mit/ ohne *TP53*-Mutation in den Gruppen *TERTamp* vs. *TERTwt* ist in den Tabellen 79 bis 81, sowie in den Abbildungen 29 und 30 zu sehen. Beim TMB zeigte sich in der *TERTwt*-Gruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem höheren TMB bei *TP53*-Mutation (*TERTwt*: Median: *TP53mut*= 5,220 vs.

keine  $TP53_{wt} = 2,200$ ; Mann-Whitney-U-Test  $p$ -Wert= 0,001; Tab.81). In der  $TERT_{amp}$  Gruppe gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis, aber einen Trend zu einem höheren TMB bei  $TP53$ -Mutation ( $TERT_{amp}$ : Median:  $TP53_{mut} = 4,300$  vs.  $TP53_{wt} = 3,500$ ; Mann-Whitney-U-Test  $p$ -Wert= 0,001; Tab.81).

**Tabelle 79: Verarbeitete Fälle\*  $TP53$ \* TMB:  $TERT_{wt}$  vs.  $TERT_{amp}$**

<i>TERT</i>		<i>TP53</i>	Fälle					
			Gültig		Fehlend		Gesamt	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<i>TERT<sub>wt</sub></i>	TMB	<i>TP53<sub>wt</sub></i>	41	100,0%	0	0,0%	41	100,0%
		<i>TP53<sub>mut</sub></i>	46	95,8%	2	4,2%	48	100,0%
<i>TERT<sub>amp</sub></i>	TMB	<i>TP53<sub>wt</sub></i>	17	94,4%	1	5,6%	18	100,0%
		<i>TP53<sub>mut</sub></i>	25	92,6%	2	7,4%	27	100,0%

**Tabelle 80: Deskriptive Statistik\*  $TP53$ \* TMB:  $TERT_{wt}$  vs.  $TERT_{amp}$**

<i>TERT</i>		<i>TP53</i>		Statistik	Standardfehler	
<i>TERT<sub>wt</sub></i>	TMB	<i>TP53<sub>wt</sub></i>	Mittelwert		3,200	,3531
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,486	
				Obergrenze	3,914	
			5% getrimmtes Mittel		3,017	
			Median		2,200	
			Varianz		5,111	
			Standardabweichung		2,2607	
			Minimum		,9	
			Maximum		10,8	
			Spannweite		9,9	
		Interquartilbereich		3,2		
		Schiefe		1,318	,369	
		Kurtosis		1,627	,724	
		<i>TP53<sub>mut</sub></i>	Mittelwert		5,814	,5770
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	4,652	
				Obergrenze	6,976	
			5% getrimmtes Mittel		5,554	
			Median		5,220	
			Varianz		15,313	
			Standardabweichung		3,9131	
Minimum			1,1			
Maximum			15,5			
Spannweite			14,4			
Interquartilbereich		6,7				
Schiefe		,714	,350			

<i>TERTamp</i>	TMB	<i>TP53wt</i>	Kurtosis		-,242	,688
			Mittelwert		3,435	,3603
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,671	
				Obergrenze	4,199	
			5% getrimmtes Mittel		3,428	
			Median		3,500	
			Varianz		2,207	
			Standardabweichung		1,4857	
			Minimum		,9	
			Maximum		6,1	
			Spannweite		5,2	
			Interquartilbereich		2,2	
			Schiefe		-,007	,550
		Kurtosis		-,625	1,063	
		<i>TP53mut</i>	Mittelwert		7,028	1,9904
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	2,920	
				Obergrenze	11,136	
			5% getrimmtes Mittel		5,254	
			Median		4,300	
			Varianz		99,046	
			Standardabweichung		9,9522	
			Minimum		1,3	
			Maximum		52,9	
Spannweite			51,6			
Interquartilbereich		5,5				
Schiefe		4,398	,464			
Kurtosis		20,770	,902			

**Tabelle 81: Mann-Whitney-U-Test\* *TP53*\* TMB: *TERTwt* vs. *TERTamp***

	<i>TERT</i>	TMB
<i>TERTwt</i>	Mann-Whitney-U-Test	564,000
	Wilcoxon-W	1425,000
	Z	-3,225
	Asymp. Sig. (2-seitig)	,001
<i>TERTamp</i>	Mann-Whitney-U-Test	138,000
	Wilcoxon-W	291,000
	Z	-1,922
	Asymp. Sig. (2-seitig)	,055
a. Gruppenvariable: <i>TP53</i>		

Abbildung 29: Boxplots\* TP53\* TMB: TERTwt

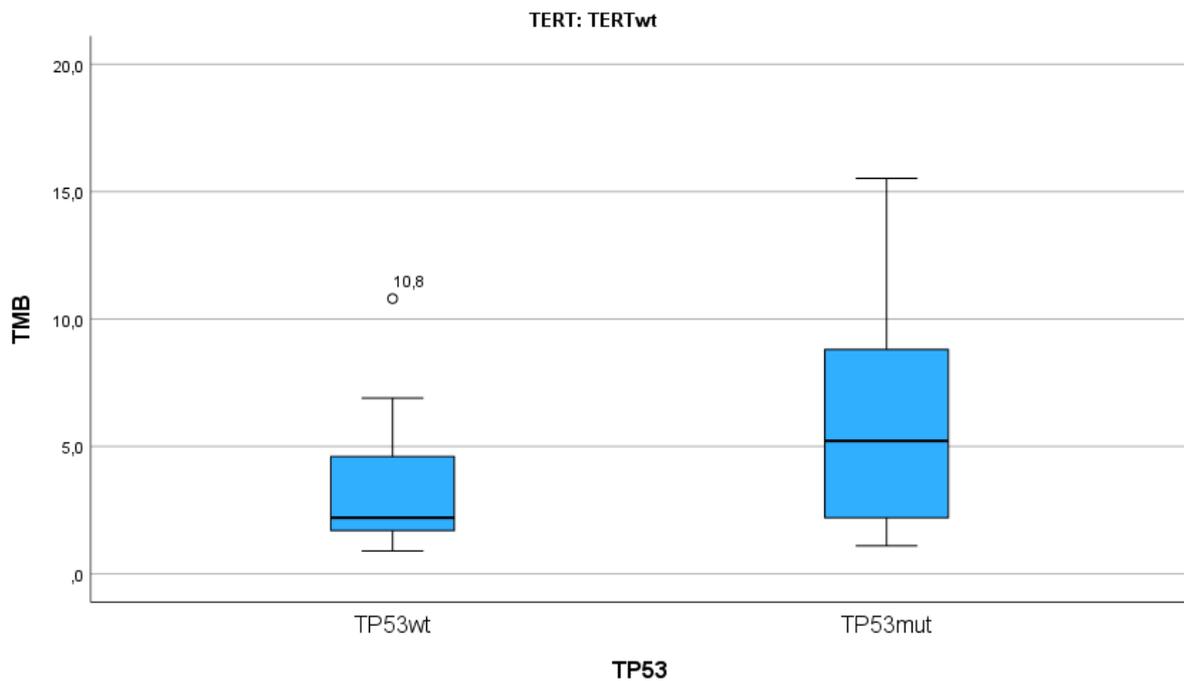
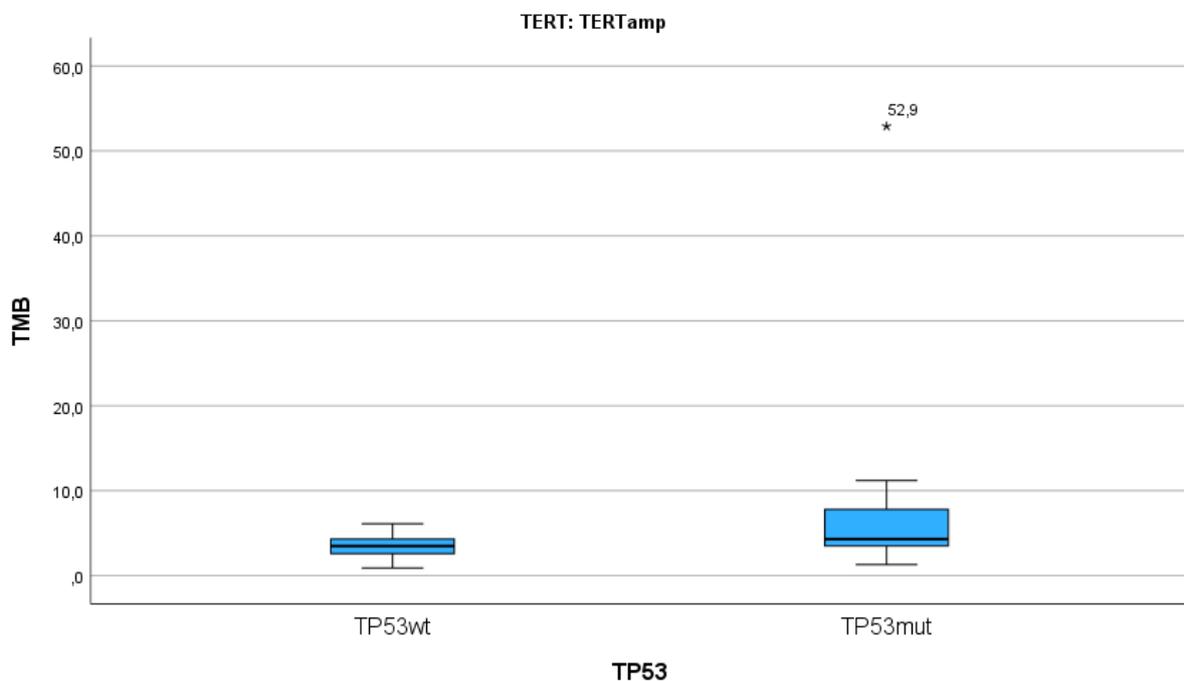


Abbildung 30: Boxplots\* TP53\* TMB: TERTamp



#### 4.5.7. Count of Copy Number Variations (CNVs)

Der Count of Copy Number Variations (CNVs) mit/ ohne TP53-Mutation in den Gruppen TERTamp vs. TERTwt ist in den Tabellen 82 bis 84, sowie in den Abbildungen 31 und 32 zu sehen. Bei dem CNVs zeigte sich in beiden Gruppen kein statistisch signifikantes Ergebnis

(*TERTamp*: Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,121; *TERTwt*: Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,302; Tab. 84).

**Tabelle 82: Verarbeitete Fälle\* TP53\* CNVs: *TERTwt* vs. *TERTamp***

<i>TERT</i>		<i>TP53</i>	Fälle					
			Gültig		Fehlend		Gesamt	
			N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
<i>TERTwt</i>	CNVs	<i>TP53wt</i>	41	100,0%	0	0,0%	41	100,0%
		<i>TP53mut</i>	48	100,0%	0	0,0%	48	100,0%
<i>TERTamp</i>	CNVs	<i>TP53wt</i>	18	100,0%	0	0,0%	18	100,0%
		<i>TP53mut</i>	27	100,0%	0	0,0%	27	100,0%

**Tabelle 83: Deskriptive Statistik\* TP53\* CNVs: *TERTwt* vs. *TERTamp***

<i>TERT</i>		<i>TP53</i>		Statistik	Standardfehler	
<i>TERTwt</i>	CNVs	kein <i>TP53</i>	Mittelwert		34,83	13,638
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	7,27	
				Obergrenze	62,39	
			5% getrimmtes Mittel		19,39	
			Median		1,00	
			Varianz		7626,245	
			Standardabweichung		87,328	
			Minimum		0	
			Maximum		458	
			Spannweite		458	
			Interquartilbereich		20	
			Schiefe		3,569	,369
			Kurtosis		14,271	,724
		kein <i>TP53</i>	Mittelwert		38,48	16,553
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	5,18	
				Obergrenze	71,78	
			5% getrimmtes Mittel		18,56	
			Median		2,00	
			Varianz		13152,638	
			Standardabweichung		114,685	
Minimum			0			
Maximum			724			
Spannweite			724			
Interquartilbereich		9				
Schiefe		4,964	,343			
Kurtosis		28,088	,674			
<i>TERTamp</i>	CNVs	kein <i>TP53</i>	Mittelwert		22,44	13,530
			Untergrenze		-6,10	

			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Obergrenze	50,99	
			5% getrimmtes Mittel		12,27	
			Median		4,50	
			Varianz		3294,967	
			Standardabweichung		57,402	
			Minimum		1	
			Maximum		227	
			Spannweite		226	
			Interquartilbereich		5	
			Schiefe		3,235	,536
			Kurtosis		10,488	1,038
		<i>TP53</i>	Mittelwert		103,19	44,993
			95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	10,70	
				Obergrenze	195,67	
			5% getrimmtes Mittel		65,56	
			Median		6,00	
			Varianz		54657,772	
			Standardabweichung		233,790	
			Minimum		1	
			Maximum		990	
			Spannweite		989	
			Interquartilbereich		11	
			Schiefe		2,728	,448
			Kurtosis		7,754	,872

**Tabelle 84: Mann-Whitney-U-Test\* TP53\* CNVs: TERTwt vs. TERTamp**

	<i>TERT</i>	CNVs
<i>TERTwt</i>	Mann-Whitney-U-Test	861,000
	Wilcoxon-W	1722,000
	Z	-1,032
	Asymp. Sig. (2-seitig)	,302
<i>TERTamp</i>	Mann-Whitney-U-Test	176,500
	Wilcoxon-W	347,500
	Z	-1,552
	Asymp. Sig. (2-seitig)	,121
a. Gruppenvariable: TP53		

Abbildung 31: Boxplots\* TP53\* CNVs: TERTamp

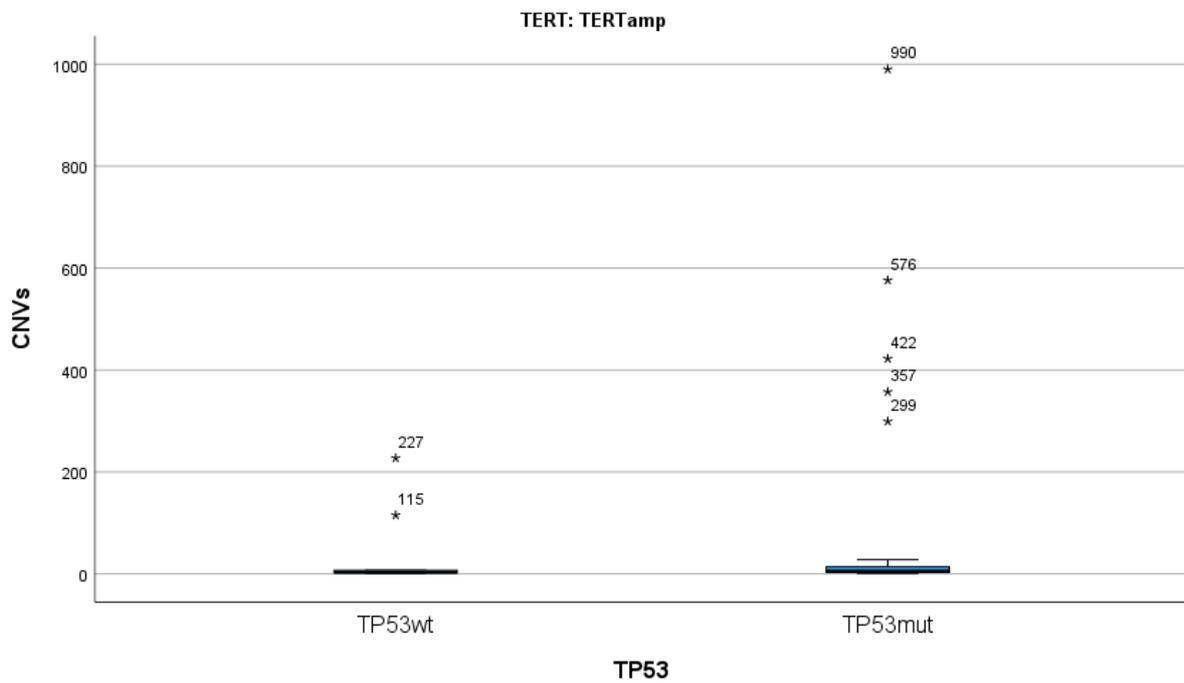
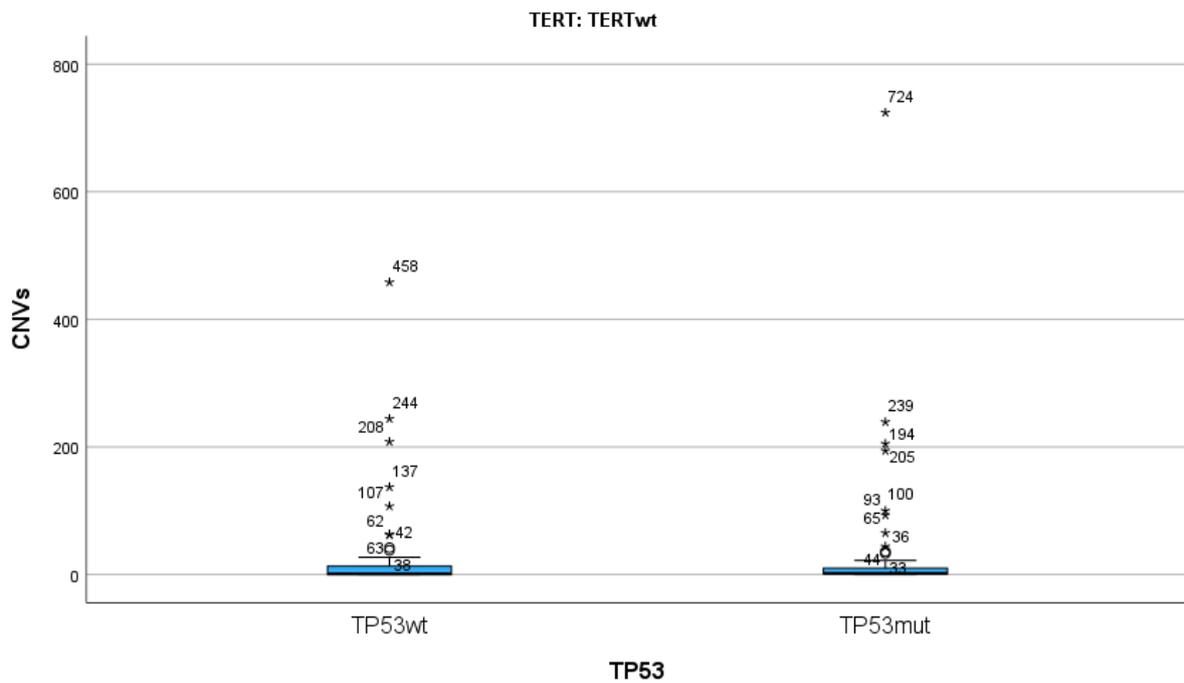


Abbildung 32: Boxplots\* TP53\* CNVs: TERTwt



## 5. Diskussion

Lungenkrebs stellt weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache dar. Das Adenokarzinom der Lunge ist mit ungefähr 42% der häufigste histologische Subtyp.<sup>1,13</sup> Die Inzidenz von *EGFR*-Mutationen in Adenokarzinomen der Lunge liegt bei ca. 19%.<sup>205</sup> Die *EGFR* L858R Mutation macht ca. 40% der gesamten *EGFR*-Mutationen aus.<sup>206,207</sup>

Als Paradebeispiel für eine erfolgreiche zielgerichtete Therapiestrategie gelten Mutationen im *EGFR*-Gen, welches für eine Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert.<sup>8</sup> Eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren führt zu einem Gesamtüberlebensvorteil von fast einem Jahr im Gegensatz zu reiner Chemotherapie.<sup>9</sup> Trotz eines initialen erfolgreichen Ansprechens kommt es bei zielgerichteten Therapien nach einer gewissen Zeit zur Resistenzentwicklung. Sowohl für die Entstehung als auch für das Voranschreiten von Tumoren sind nicht nur einzelne Gene oder Mutationen verantwortlich, sondern komplexe (epi)genetische Veränderungen spielen ebenfalls eine Rolle. Dabei rückt die chromosomale Instabilität (CIN) in den Fokus der Untersuchungen. Die Unfähigkeit, die strukturelle und numerische Integrität unseres Genoms aufrechtzuerhalten, ist ein Markenzeichen von Krebs und beschreibt die genomische und chromosomale Instabilität.<sup>12,72-74</sup> Synergistische Mutationen spielen dabei eine Rolle, da die kombinierte Wirkung von zwei Mutationen die individuelle Wirkung der Einzelnen übersteigen kann. Das Erfassen synergistischer Wechselwirkungen ist für die Feinheiten der Krebsbiologie von großer Bedeutung, um ein Verständnis für die Tumorentwicklung und Resistenzmechanismen zu entwickeln. Dies kann dazu beitragen therapeutische Schwachstellen zu entdecken. Eine Vielzahl von Studien zeigen, dass gleichzeitige, potenziell synergistische Mutationen bei *EGFR*-mutierten Lungenkrebs das Ergebnis der Patienten beeinflussen.<sup>71,131-133,203,208-214</sup>

*TERT* spielt eine Schlüsselrolle bei der Krebsentstehung, da durch die Aufrechterhaltung der Telomerenlänge die Stabilität der Chromosomen gewährleistet wird. Es wird den Zellen dadurch ermöglicht, der Seneszenz bzw. der Apoptose zu entgehen, die ansonsten durch die Verkürzung der Telomere aufgrund der schnelleren Vermehrung von Krebszellen ausgelöst werden würde.<sup>140,155</sup> Durch die Stummschaltung von *TERT* kommt es zu einer Herunterregulation der Telomeraseaktivität in somatischen Zellen.<sup>140,171</sup> Eine Expression von exogenen *TERT* hingegen führt zur Aktivierung der Telomerase. Durch die Aktivierung kommt es dann zur Aufrechterhaltung der Telomerenlänge bzw. zur Aufhebung der Seneszenz, was einer „Unsterblichkeit“ nahekommt.<sup>164,172-176,215</sup> Weitere Studien sprechen dafür, dass eine Amplifikation von *TERT* und andere Mutationen die Telomeraseaktivität erhöhen und somit einen selektierten Phänotyp darstellen.<sup>4,183-193</sup> Alidousty et al. konnten zeigen, dass es sich bei *ALK*-translozierten Adenokarzinomen der Lunge mit *TERT*-Amplifikation um einen eigenen molekularen Subtyp von Lungenkrebs handelt, der mit einer besonders hohen Anzahl an Amplifikationen und Deletionen einhergeht. Es zeigten sich signifikant instabile Genome und

ein Trend zu schlecht differenzierteren Karzinomen mit vergleichsweise schnelleren Rückfällen unter Behandlung.<sup>203</sup> Wir haben uns als Forschungsfragen in unserer Studie gefragt, welche Charakteristika *EGFR* L858R mutierte Adenokarzinome der Lunge im Vergleich zu *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen mit *TERT*-Amplifikation haben und ob *TERT*-Amplifikationen in *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen zu einer höheren Rate an genomischer/ chromosomaler Instabilität führen.

## **5.1 Einordnung der Studie anhand Methodik, deskriptiver Statistik und Limitierungen**

Zur Beantwortung der Forschungsfrage bedarf es zunächst der Einordnung der Studie anhand der Methodik und deskriptiven Statistik, sowie den entsprechenden Limitationen.

Wir führten eine Re-Analyse von neun Studien-Datensätzen hinsichtlich genetischer und klinischer Daten durch. Um konsistente Vergleiche zu gewährleisten, konzentrierte sich unsere Studie ausschließlich auf *EGFR* L858R mutierte Lungenkarzinome mit *TERT*-Amplifikation. Wir haben bewusst alle anderen *EGFR*-Mutationen und *TERT*-Aberrationen aus unserer Studie ausgelassen. Analysiert wurden die Daten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics. Die Grundlage unsere Studienkollektives bildeten die Daten der öffentlich zugänglichen Internetseite cBioPortal for Cancer Genomics ([www.cbioportal.org](http://www.cbioportal.org)), die es uns ermöglichte, eine große Datenmenge zu erfassen, um aussagekräftigere Daten bzw. Hypothesen zu generieren. Die Richtigkeit der eingebenden Daten auf cBioPortal setzten wir voraus und ließen sich von uns nicht überprüfen.

Wir konnten neun Studiendatensätze in unsere Studie mit 4901 Personen mit primären Adenokarzinom der Lunge einschließen. Von diesen hatten 11% (486/4901) eine *EGFR* L858R Mutation. Zhang et al. konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass 24,4 % (22.1% - 26.8%) der NSCLC eine *EGFR*-Mutation hatten, wobei bei *EGFR*-Mutationen 90 % der Mutationen auf Exon 19-21 lagen, wozu mit Exon 21 auch *EGFR* L858R zählt.<sup>116-118,216</sup> Dearden et al. gaben die Inzidenz von *EGFR*-Mutationen in Adenokarzinomen der Lunge mit 19,2% an (940/4890).<sup>205</sup> Da die *EGFR* L858R Mutation ca. 40% der gesamten *EGFR*-Mutationen ausmacht<sup>206,207,217</sup>, liegt unsere Studie mit 11% *EGFR* L858R Mutationen in Adenokarzinomen der Lunge leicht über dem im Rahmen der anderen Studien publizierten Anteil von ca. 9,2%.

*TERT* amplifizierte Adenokarzinome mit *EGFR* L858R Mutation, also *TERT*amp, kamen 45-mal vor, womit *TERT*amp in *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen mit einer Wahrscheinlichkeit von 9,2% (45/486) auftrat.

Zu den 45 *TERT*amp Fällen wurde eine Vergleichsgruppe erstellt, die, wenn möglich, aus 10 zufälligen Patienten je Studie mit *EGFR* L858R mutiertem Lungenadenokarzinomen ohne *TERT*-Amplifikation (*TERT*wt) erstellt wurde, was eine Kohorte von insgesamt 89

Vergleichspatienten ergab. Als Ausnahme gilt die MSK MetTropism (MSK, Cell 2021) Studie, in der aufgrund der großen Fallzahl der *TERTamp* Fälle (n=21) auch einundzwanzig *TERTwt* Fälle eingeschlossen wurden, um die Vergleichsgruppe an die Höhe der Fallzahl anzugleichen. Diese Anpassung war im Nachhinein nicht ausreichend, da sie zu einer Fehlgewichtung der MSK MetTropism (MSK, Cell 2021) Studie führte (siehe Abb. 2 und Tab. 4). Sie sticht mit einem Anteil von 47% (21/45) aller *TERTamp* Fällen, aber nur 24% (21/89) aller *TERTwt* Fällen, heraus. Das Auswahlverfahren der Vergleichsgruppe stellt einen Schwachpunkt unserer Studie dar, da die Vergleichsgruppen im Verhältnis zu den *TERTamp* Fällen in der Studie teils unterrepräsentiert bzw. fehlengewichtet sind, was man insbesondere an der MetTropism (MSK, Cell 2021) Studie sieht. Eine prozentuale Anpassung der Vergleichsgruppen an die *TERTamp* Fälle je eingeschlossene Studie hätte Sinn gemacht und die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft gestärkt. Zum jetzigen Zeitpunkt der Studie sind einige Studien bezüglich der *TERTwt* Fälle im Vergleich zu anderen über-/ unterrepräsentiert, was eine Limitierung darstellt.

Insgesamt stellt unsere Studie mit 134 Fällen eine kleine Kohorte dar, die jedoch aufgrund der Seltenheit von *TERTamp* in *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen der Lunge aussagekräftige Ergebnisse liefert, die in größeren Studien verifiziert und quantifiziert werden sollten.

In unserem Studienkollektiv hatten Frauen signifikant häufiger ein primäres Adenokarzinom der Lunge als Männer (weiblich n= 90, 90/134= 67% vs. Männlich n= 44, 44/134= 33%; Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,001; Tab. 5). Dies spiegelt die Inzidenz wider, dass Adenokarzinome der Lunge häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommen, insbesondere bei *EGFR*-Mutationen. Dieser Geschlechtsunterschied trifft bei Adenokarzinomen in Deutschland zu<sup>2</sup> und wird durch *EGFR*-Mutationen scheinbar verstärkt. Radkiewicz et al. konnten diesen Unterschied auch belegen. Dort zeigte sich ein geringer Geschlechtsunterschied bei Adenokarzinomen mit 53% bei Frauen vs. 47% bei Männern, der jedoch bei *EGFR* mutierten Adenokarzinomen deutlich größer war (Frauen: 68% (n= 472) vs. Männer: 32% (n= 221)).<sup>218</sup> Unsere Studie unterstreicht somit die Ergebnisse, dass *EGFR* mutierte Adenokarzinome häufiger bei Frauen auftreten.<sup>2,45,205,218</sup>

Auffällig war zudem, dass an der Studie Lung Adenocarcinoma MSK, NPJ Precision Oncology 2021 ungewöhnlich viele männliche Patienten (n=10, 10/12= 83%; Tab. 5) teilnahmen.

Das Alter bei Erstdiagnose lag im Median bei 66 Jahren (siehe Tab. 5), was in etwa dem Altersmedian von 69 Jahren für Adenokarzinome (Stand 2017-2019 Deutschland) entspricht.<sup>2</sup> Beim pathologischen Stadium fehlten bei 70 Patienten die Angaben. Es waren Adenokarzinome signifikant häufiger im Stadium 1 eingeschlossen (n=43, 43/64= 67%, Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,001; Tab. 5), was ungewöhnlich erscheint, da die meisten

Adenokarzinome bei Erstdiagnose schon Fernmetastasen haben und somit im Stadium 4 sind (Stadium 4: 58% bei Erstdiagnose, Deutschland 2017-2019) bzw. nur 16% im Stadium 1 sind (Erstdiagnose, Deutschland 2017-2019). Dies ist unter anderem auf die Auswahl der Fälle für die TCGA-Kohorten zurückzuführen, bei denen operierte Tumore in die Studien einbezogen wurden, was auf frühere Stadien hindeutet, da diese überhaupt operabel sind.

Die Abweichung unserer Kohorte gegenüber den durchschnittlichen Adenokarzinome bei Erstdiagnose in Deutschland lässt sich somit zu Teilen erklären. Hinzu kommt, dass in unserem Studienkollektiv Frauen signifikant häufiger ein primäres Adenokarzinom hatten. Radkiewicz et al. konnten zeigen, dass Frauen mit Adenokarzinomen häufiger jünger waren, eine geringere Komorbiditätslast aufwiesen und ein weniger fortgeschrittenes Stadium als Männer hatten.<sup>2,45</sup>

Bei den Histologien/ Subtypen fehlten bei 74 Patienten die Angaben. Es zeigten sich azinäre Adenokarzinome statistisch signifikant am häufigsten ( $n=18$ ,  $18/60=30\%$ , Chi-Quadrat-Test  $p$ -Wert=  $0,001$ ; Tab. 6), was im Gradingssystem für Adenokarzinome einer G2 (mäßig differenziert) entsprechen würde und das häufigste dominante Muster darstellt.<sup>2,45,57</sup>

Beim Raucherstatus fehlten Angaben bei 73 Patienten. Es gab ungefähr dieselbe Anzahl von Rauchern wie Nie-Rauchern (siehe Tab. 7), was beim Rauchen als Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs erst einmal ungewöhnlich erscheint. Es spiegelt die Erkenntnis wider, dass Adenokarzinome der Lunge auch gehäuft bei Nie-Rauchern auftreten, insbesondere bei Frauen. Die genaue Ursache dafür ist noch teil aktueller Forschung. *EGFR*-Mutationen treten jedoch gehäuft bei Frauen auf, unabhängig vom Raucherstatus und erklären zu Teilen das Ergebnis. Der unterschiedliche Hormonstatus wird als mögliche Erklärung für die unterschiedliche Krebsbiologie und klinische Manifestation zwischen Frauen und Männern in Betracht gezogen. Es gibt Berichte über *EGFR*-Mutationen und Östrogene, die zeigen, dass  $17\text{-}\beta\text{-Östradiol}$  die *EGFR*-Signalwege bei NSCLC aktiviert.<sup>2, 45, 218-224</sup>

Bei den Raucherjahren fehlten bei 85 Patienten Angaben. Es zeigte sich ein Median von 2,00 für unsere Studie.

Der geschätzte Mittelwert für die rezidivfreie Zeit lag bei 30.858 Monaten und der Medianwert bei 13,987, dabei konnten nur 35 Fälle, von denen 19 ein Rezidiv hatten und 16 zensiert wurden, analysiert werden.

Der Kaplan-Meier-Schätzer für den Überlebensverlauf mit 89 Fällen, von den 39 verstorben sind und 50 zensiert wurden, ergab einen geschätzten Mittelwert von 50,647 Monaten und einen Median von 43,000 Monaten. Verglichen mit dem relativen Überleben nach Erstdiagnose eines NSCLC für Deutschland (2017-2019) sind die Zahlen hoch. Dort betrug das Überleben nach 36 Monaten im Stadium 4 nur ca. 12%, wohingegen es im Stadium 1 ca. 76% waren.<sup>2</sup> Der Unterschied erklärt sich dadurch, dass in unserer Studie 67% der Patienten mit Angabe ein Stadium 1 hatten, welches mit einem guten Überlebensverlauf einhergeht und

zudem mehr Frauen eingeschlossen wurden, bei denen die relativen 5 Jahres-Überlebensraten bei Adenokarzinomen höher als bei Männern liegen.<sup>1,2,45</sup>

Die Überlebensdaten und Rezidivdaten sind in unserer Studie auch dadurch limitiert, dass wir aufgrund nicht vorhandener Daten keine Angaben zur Therapie miteinbeziehen konnten, sodass wir nicht sagen können, ob die Patienten therapiert wurden oder nicht therapiert wurden, bzw. womit sie therapiert wurden. Dies limitiert die Aussagekraft dieser Daten und macht es schwierig, sie in den Vergleich zu anderen Daten zu setzen.

Der Mutation Count (Mutationszahl) lag im Mittelwert bei 32,46 und der Medianwert bei 6,00. Der Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous (“Tumormutationslast”) lag im Mittelwert bei 4,91 und der Medianwert bei 3,50.

Count of Copy Number Variations (CNVs) (Anzahl der “Kopienzahlvarianten”) lag im Mittelwert bei 48,25 und der Medianwert bei 3,00.

Alle 3 Werte zeigten starke Ausreißer nach oben.

Insgesamt zeigt unsere Studie eine Limitierung bei der Auswahl der Patienten in der Methodik, was zu einer Fehlgewichtung der einzelnen Studien führte, insbesondere der Vergleichsgruppe *TERTwt*. Es zeigen sich zudem in der deskriptiven Statistik Auffälligkeiten gegenüber anderen Studien bzw. gegenüber Daten von Adenokarzinomen bei Erstdiagnose in Deutschland. Dabei waren statistisch signifikant mehr Frauen betroffen, statistisch signifikant häufiger trat das pathologische Stadium 1 auf und es gab Hinweise, dass in unserer Kohorte das Gesamtüberleben verlängert ist, was sich durch das häufigere pathologische Stadium 1 gut erklären lässt. Limitierend kommt hinzu, dass es keine Angaben zur Therapie zu den einzelnen Fällen gibt. Zudem ist die Kohorte mit 134 Fällen klein und somit sind die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft begrenzt, weshalb Folgestudien zur Verifizierung nötig sind.

## **5.2 Forschungsfrage und Unterfrage**

### Forschungsfrage:

Welche Charakteristika haben *EGFR* L858R mutierte Adenokarzinome der Lunge im Vergleich zu *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen mit *TERT*-Amplifikation?

### Unterfrage:

Führen *TERT*-Amplifikationen in *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen zu einer höheren Rate an genomischer/ chromosomaler Instabilität?

### **5.2.1. Vergleich Kohorte *TERTwt* mit *TERTamp***

Bei der Geschlechterverteilung ließ sich ein Trend in den Gruppen *TERTamp* und *TERTwt* ableiten, aber nicht zwischen den Gruppen. Dieser zeigte, dass in beiden Gruppen mehr Frauen als Männer waren. In der *TERTamp* Gruppe war dieser Unterschied mit 77% Frauen und 23% Männern deutlicher (siehe Tab. 10-11, Abb.7). Dies kann darauf hindeuten, dass

*TERT*-Amplifikationen vermehrt im weiblichen Geschlecht auftreten, kann aber auch nur damit im Zusammenhang stehen, dass Adenokarzinome der Lunge häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommen und dadurch mehr Frauen eingeschlossen wurden, insbesondere bei *EGFR*-Mutation.<sup>2,45,205,218</sup> Der unterschiedliche Hormonstatus zwischen Mann und Frau beeinflusst die Krebsbiologie und klinische Manifestation. Es gibt Berichte über *EGFR*-Mutationen und Östrogene, die zeigen, dass 17- $\beta$ -Östradiol die *EGFR*-Signalwege bei NSCLC aktiviert.<sup>2,45,218-224</sup> Es bedarf weiterer Forschung, um diese komplexen Zusammenhänge zu klären, unter anderem auch, weil es bei einer kleinen Kohorte von follikulären Schilddrüsenkarzinomen mit *TERT*-Promotor-Mutationen keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern gab.<sup>197</sup> Dies wirft die Frage auf, ob es sich beim Unterschied um ein Adenokarzinom der Lunge spezifisches Problem handelt.

Beim Alter bei Erstdiagnose konnten wir keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen *TERT*amp und *TERT*wt feststellen, sodass wir unsere Hypothese eines jüngeren Alters bei Erstdiagnose in der *TERT*amp Gruppe nicht bestätigen können. Das Alter bei Erstdiagnose unter *TERT*-Einfluss scheint eventuell auch tumorabhängig zu sein, so zeigten sich beim papillären Schilddrüsenkarzinom ein starker altersabhängiger Zusammenhang mit Auftreten im höheren Alter<sup>198</sup>, wohingegen andere Studien keinen Altersunterschied<sup>186,197</sup> oder ein Tendenz zu jüngerem Alter feststellen konnten.<sup>195,196</sup>

Beim pathologischen Stadium war in beiden Gruppen das Stadium 1 am häufigsten. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab es nicht. Hier konnte sich unsere Vermutung, dass in der *TERT*amp Kohorte mehr Patienten ein schlechteres bzw. fortgeschrittenes Tumorstadium haben, nicht bestätigen, obwohl andere Studien fortgeschrittene Tumorstadien postulieren, wobei sich diese Studien nicht auf Lungenkrebs beziehen.<sup>225-227</sup>

Bei der Kategorie Histologien/ Subtypen gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Verteilung der einzelnen Histologien war in der *TERT*amp Gruppe gleichmäßig verteilt, wobei in der *TERT*wt Gruppe azinäre Adenokarzinome mit 26,7 % der gesamten Histologie-/ Subtyp-Fällen mit Abstand am häufigsten vorkamen, gefolgt von moderaten Adenokarzinomen mit 13,3% der gesamten Histologie-/ Subtyp-Fällen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass *TERT*-Amplifikationen mit verschiedenen Histologien/ Subtypen assoziiert sind bzw. evtl. eine größere Vielfalt bewirken oder stützen. Andere Studien konnten zeigen, dass es unter *TERT*-Amplifikationen oder *TERT*-Promotor-Mutationen zu schlecht differenzierteren Tumoren kam.<sup>203,225,226</sup> Limitierend kommt hier die geringe Fallzahl zum Tragen, insbesondere bei den *TERT*amp Fällen (n=15), welche die Aussagekraft schmälert.

Sowohl beim Raucherstatus als auch bei den Packyears gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Auffällig war, dass in beiden Gruppen in etwa die Zahl der Raucher

und Nie-Raucher innerhalb der eigenen Gruppe gleich groß war. Unsere Hypothese, dass Rauchen die *TERT*-Amplifikation begünstigt und zu genomischer/ chromosomaler Instabilität beiträgt, können wir bezogen auf das Rauchen in dieser Analyse nicht bestätigen. Es zeigt sich eher der gegenteilige Trend, dass die Nie-Raucher verhältnismäßig stark betroffen sind, ähnlich den Rauchern (siehe Tab19, Abb. 11).

Bei der rezidivfreien Zeit in Monaten ließ sich ein Trend für eine geringere rezidivfreie Zeit in der *TERTamp* Gruppe erkennen (Medianwert *TERTwt*= 16,60 vs. *TERTamp*= 7,00). Dieser war statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert= 0,122; Tab. 24-26). Zudem gab es nur Angaben bei 40 Patienten. Limitierend ist, dass die rezidivfreie Zeit allein nur schwer zu interpretieren ist, da man nicht weiß, ob am Ende der Zeit ein Rezidiv stand oder es der letzte Zeitpunkt der Beobachtung war und es zu keinem Rezidiv gekommen ist. Ein geringe rezidivfreie Zeit könnte somit auf einen kürzen Beobachtungszeitraum oder auf ein Rezidiv zurückzuführen sein. Es fehlt der klare Endpunkt. Diesen stellt der Rezidivstatus dar, der für sich genommen auch wenig Aussagekraft hat, da er die Zeit nicht berücksichtigt, bis es zum Rezidiv kommt. Dennoch haben wir uns entschieden beide Eckpunkte separat auszuwerten, da es bei den einzelnen Punkten mehr Daten gab und sie dennoch Hinweise liefern können.

Beim Rezidivstatus zeigte die *TERTwt* Gruppe statistisch signifikant häufiger ein Rezidiv (Chi-Quadrat-Test: p-Wert= 0,007; Tab. 27-28, Abb. 12). In der *TERTamp* Gruppe war der Unterschied zwischen Rezidiv und kein Rezidiv (44% vs. 56%) nicht so groß wie in der *TERTwt* Gruppe (81% vs. 19%). Auch hier gab es nur Angaben bei 50 Patienten. Als Zusammenschau der rezidivfreien Zeit in Monaten und des Rezidivstatus wurde eine Kaplan-Meier Analyse zur rezidivfreien Zeit in Monaten durchgeführt, mit dem Endpunkt Rezidiv, um eine bessere Aussagekraft zu generieren. Diese konnte zwischen den Gruppen kein signifikantes Ergebnis zeigen. Es fehlten bei vielen Patienten die entsprechenden Angaben, sodass mit 35 Fällen die bearbeitete Fallzahl klein war, wobei in der *TERTamp* Gruppe nur 3 Ereignisse auftraten, was die Aussagekraft reduziert. Abschließend sind die Daten schwer zu interpretieren und es lassen sich keine klaren Schlüsse über Unterschiede in den beiden Gruppen *TERTamp* und *TERTwt* ableiten. Hier sind größere und umfassendere Studien notwendig, zumal andere Studien schnellere Rezidive und/ oder ein schlechtes Outcome unter *TERT*-Aberration darlegen.<sup>189,193,203,204,225-227</sup>

Zum Gesamtüberleben (in Monaten) in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* gab es 89 Angaben. Der Medianwert zwischen den Gruppen unterschied sich (*TERTwt*= 29,50 vs. *TERTamp*= 22,00), wodurch sich ein Trend für ein geringeres Gesamtüberleben (in Monaten) in der *TERTamp* Gruppe ableiten ließ, der statistisch nicht signifikant war (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert= 0,130; Tabelle 26). Ähnlich der rezidivfreien Zeit ist das Gesamtüberleben ohne klaren Endpunkt (Verstorben/ Lebend) nur wenig aussagekräftig, da man nicht weiß, ob am

Ende der Zeit der Tod stand oder es der letzte Zeitpunkt der Beobachtung war und es zu keinem Versterben gekommen ist. Den Endpunkt stellt der Überlebensstatus dar, der für sich genommen auch wenig Aussagekraft hat, da er die Zeit nicht berücksichtigt, bis es zur Statusänderung von lebend zu verstorben gekommen ist. Dennoch haben wir uns auch hier entschieden beide Eckpunkte separat auszuwerten, da es bei den einzelnen Punkten mehr Daten gab und sie dennoch Hinweise liefern können, die jedoch stark limitiert sind und vorsichtig interpretiert werden müssen. Beim Überlebensstatus in den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* gab es zu 92 Patienten Angaben. Insgesamt zeigte die *TERTamp* Gruppe statistisch signifikant häufiger den Überlebensstatus lebend (Chi-Quadrat-Test: p-Wert= 0,018; Tab 36-37, Abb. 15). Um aussagekräftigere Daten zu bekommen, führten wir eine Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit in Monaten mit dem Endpunkt Verstorben bzw. Tod durch. Der Log Rang Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert= 0,410) zwischen den beiden Gruppen, die aus insgesamt 89 Patienten bestanden. Zwischen den beiden Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* ließen sich bezüglich des Gesamtüberlebens (in Monaten) unter Berücksichtigung des Überlebensstatus keine signifikanten Unterschiede feststellen, auch hier bedarf es weiterer und größerer Studien. Andere Studien zeigen ein verringertes Gesamtüberleben durch *TERT*-Expressionen, Amplifikationen oder Umlagerungen.<sup>183,228,229</sup>

Zudem kommt sowohl bei der Überlebenszeit als auch bei der rezidivfreien Zeit hinzu, dass wir aufgrund nicht vorhandener Daten keine Angaben zur Therapie miteinbeziehen konnten, sodass wir nicht sagen können, ob die Patienten therapiert oder nicht therapiert wurden, bzw. womit sie therapiert wurden. Dies limitiert die Aussagekraft dieser Daten und macht es schwierig, sie in den Vergleich zu anderen Daten zu setzen, da diese Angaben eine entscheidende Rolle spielen. Dies gilt auch für den Vergleich der Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* untereinander. Unsere Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur rezidivfreien Zeit sind diffus und können die Hypothese, dass die Amplifikation von *TERT* in *EGFR* L858R mutierten Adenokarzinomen zu einer höheren Rate von genomischer/ chromosomaler Instabilität im Gegensatz zum Wildtyp führt, welche mit einem geringeren Gesamtüberleben, sowie früheren und häufigeren Rezidiven vergesellschaftet ist, nicht belegen, aber auch nicht widerlegen.

Der Mutation Count unterschied sich zwischen den Gruppen *TERTwt* und *TERTamp* statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert= 0,648; Tab. 42-44). Aufgrund unserer Hypothese hätten wir einen erhöhten Wert in der *TERTamp* Gruppe als Anhalt für eine höhere Rate von genomischer/ chromosomaler Instabilität erwartet. Unsere Daten bestätigen die Hypothese nicht.

Der Tumor Mutational Burden nonsynonymous unterschied sich zwischen den Gruppen *TERT*<sub>wt</sub> und *TERT*<sub>amp</sub> statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert= 0,334; Tab. 45-47).

Der Count of Copy Number Variations unterschied sich zwischen den Gruppen *TERT*<sub>wt</sub> und *TERT*<sub>amp</sub> statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert= 0,001; Medianwert: *TERT*<sub>wt</sub>= 1,00 vs. *TERT*<sub>amp</sub>= 6,00; Tab. 48-51), wobei es Angaben bei jedem Patienten gab, welche mit 134 die Aussagekraft des Ergebnisses unterstreicht. Da es in beiden Gruppen große Extremwerte gab, führten wir zur Verifizierung der Ergebnisse einen erneuten Mann-Whitney-U-Test unter Ausschluss der Extremwerte >250 durch, der auch statistisch signifikant war (p-Wert= 0,009; Tab. 53) und das Ergebnis zusätzlich unterstreicht.

Copy Number Variations sind Teil aktueller Forschung und spielen eine Rolle bei Evolutionsprozessen, der Populationsvielfalt, dem Ausbruch spezifischer Krankheiten und der Beeinflussung des Mikrobioms.<sup>230-234</sup> Sie können zu Veränderungen im Genom führen und damit die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhen, insbesondere in ungünstigen Bedingungen und Umgebungen, was Tumoren zugutekommt, da sie sich an neue oder andere Umgebungen anpassen können.<sup>235</sup> Genomische/ chromosomale Instabilität ist durch eine erhöhte Neigung des genetischen Materials zu Veränderungen und Mutationen gekennzeichnet, die von Substitutionen, Insertionen und Deletionen bis hin zu umfassenderen strukturellen Veränderungen wie Duplikationen oder Umlagerungen reichen. Genomische/ chromosomale Instabilität kann eine bedeutende Rolle bei der Förderung der Entstehung von Copy Number Variations spielen. Im Umkehrschluss kann ein erhöhter Wert von Copy Number Variations als Indikator für genomische/ chromosomale Instabilität gesehen werden.<sup>236,237</sup>

Der erhöhte Count of Copy Number Variations in der *TERT*<sub>amp</sub> Gruppe liefert einen festen Hinweis für eine höhere Rate genomischer/ chromosomaler Instabilität durch *TERT*-Amplifikationen und entspricht somit unserer Hypothese. Der Zustand erhöhter genomischer/ chromosomaler Instabilität scheint durch eine erhöhte Telomeraseaktivität aufgrund der *TERT*-Amplifikation verursacht und/ oder begleitet zu werden. Es unterstreicht die Ergebnisse von Alidousty et al., die bei *ALK*-translozierten Adenokarzinomen der Lunge mit *TERT*-Amplifikationen vermehrt Amplifikationen und Deletionen nachweisen konnten, welche auf einen erhöhten Count of Copy Number Variations hindeuten. Dort konnte gezeigt werden, dass *ALK*-translozierte Adenokarzinome der Lunge mit *TERT*-Amplifikationen einen eigenen molekularen Subtyp von Lungenkrebs darstellen.<sup>203</sup> Ähnliches scheint für *EGFR* L858R mutierte Adenokarzinome der Lunge mit *TERT*-Amplifikation zu gelten.

Es sind größere und umfassender Studien nötig, um diese These und unsere Ergebnisse zu verifizieren.

### 5.2.2. Mutationen und CNAs

Bei den Mutationen zeigte sich keine signifikante Häufigkeit einer Mutation zwischen den Gruppen *TERT*<sub>wt</sub> und *TERT*<sub>amp</sub> (siehe Tab. 54).

Die *TP53*-Mutation trat in 56% aller Fälle als Co-Mutation auf, gleichmäßig verteilt auf beide Gruppen (*TERT*<sub>wt</sub>: 54% (48/89) vs. *TERT*<sub>amp</sub>: 60% (27/45)). Diese Ergebnisse ähneln anderen Studien, wie beispielsweise Jiao et al., in der bei metastasierten NSCLC 56,1 % eine *TP53*-Mutation (809/1441) hatten.<sup>238</sup> Es gibt auch Hinweise, dass *TP53*-Mutationen häufiger bei *EGFR*-Mutationen gefunden werden.<sup>239-241</sup>

Wir führten nach diesem Ergebnis noch eine Einzelanalyse einiger Daten mit der *TP53*-Mutation und eine Vergleichsanalyse zwischen *TERT*<sub>amp</sub> und *TERT*<sub>wt</sub> mit und ohne *TP53*-Mutation durch, um zu prüfen, inwieweit unsere vorherigen Ergebnisse eventuell durch die *TP53*-Mutation beeinflusst wurden, da die *TP53*-Mutation in 56% aller Fälle und in 60% der *TERT*<sub>amp</sub> Fälle auftrat und somit einen relevanten Confounder darstellt.

*TP53* ist das Tumorprotein-53-Gen und kodiert für das p-53-Protein, welches ein Transkriptionsfaktor ist, der als Hauptregulator für eine Vielzahl zellulärer Prozesse verantwortlich ist, wie Proliferation, Differenzierung, Apoptose, Stoffwechsel und DNA-Reparatur. Veränderungen von *TP53* sind in allen Krebsarten am häufigsten aufzufinden und spielen eine Rolle bei der Entstehung und Entwicklung von Krebs. Veränderungen in *TP53* wirken sich meist negativ auf die Prognose aus.<sup>238,242</sup> P-53 spielt eine entscheidende Rolle bei der Gesamtintegrität des Genoms und wird als „Hüter des Genoms“ bezeichnet, weil bei der Schädigung der DNA diverse Signalwege zusammenlaufen, um p53 zu aktivieren. Die Aktivierung führt zur Reparatur der geschädigten DNA-Sequenz oder aber die DNA-Replikationsgabel wird blockiert. Über diesen Mechanismus werden Mutationen und genomische Instabilität unterbunden.<sup>243,244</sup> Somit stellt eine *TP53*-Mutation einen Treiber für genomische/ chromosomale Instabilität dar, weshalb die statistische Abgrenzung zur *TERT*-Amplifikation für die Forschungsfrage von Bedeutung ist.

In der statistischen Analyse der *TP53*-Mutation in der Gesamtzahl aller Fälle zeigten sich statistisch signifikant mehr Nie-Raucher in der Gruppe ohne *TP53*-Mutation und weniger Nie-Raucher unter *TP53* Mutation (Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,003). Es zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Wert an PackYears in der Gruppe mit *TP53*-Mutation (Median: *TP53*<sub>mut</sub>= 10,00 vs. *TP53*<sub>wt</sub>= 0,00; Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,01). Die Ergebnisse unterstreichen bereits vorhanden Daten, dass die *TP53*-Mutation durch Rauchen begünstigt wird.<sup>245,246</sup> Zudem zeigte sich eine statistisch signifikant kürzere Überlebenszeit in Monaten in der Gruppe mit *TP53*-Mutation (Median Schätzer: *TP53*<sub>mut</sub>= 38,000 vs. keine *TP53*<sub>wt</sub>= kein Wert; Mittelwert Schätzer: *TP53*<sub>mut</sub>= 36,946 vs. *TP53*<sub>wt</sub>= 63,732; Log Rank Test p-Wert= 0,038), ein statistisch signifikant höherer Mutation Count in der Gruppe mit *TP53*-Mutation (Median:

*TP53*mut=8,00 vs. keine *TP53*wt= 4,00; Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,005), sowie ein statistisch signifikant höherer TMB in der Gruppe mit *TP53*-Mutation (Median: *TP53*mut= 4,300 vs. keine *TP53*wt= 2,600; Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,001). Auch diese Ergebnisse spiegeln das Ergebnis aktueller Forschung wider, dass die *TP53*-Mutation zu einem schlechteren Outcome mit verkürzter Überlebenszeit und höheren Raten genomischer Instabilität führt.<sup>244,247-252</sup> Der Count of Copy Variations war statistisch in der Gesamtzahl aller Fälle nicht signifikant verändert, sodass es dort keinen Hinweis auf *TP53*-Mutation als Confounder für das signifikante Ergebnis des Count of Copy Variations bei *TERT*amp gab. Im direkten Gruppenvergleich zwischen der *TP53*-Mutation und *TP53*-Wildtyp in den *TERT*amp vs. *TERT*wt Fällen zeigte sich sowohl beim Raucher Status (Chi-Quadrat-Test p-Wert= 0,008; Tab. 62-64), als auch bei den PackYears (Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,026; Tab. 65-67) ein statistisch signifikantes Ergebnis in der *TERT*wt Gruppe für mehr Raucher bzw. PackYears unter *TP53*-Mutation. In der *TERT*amp Gruppe zeigte sich dies nicht. Bei der Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten) zeigte sich in der *TERT*wt-Gruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer geringeren rezidivfreien Zeit (in Monaten) mit *TP53*-Mutation (Log Rank Test p-Wert= 0,003; Tab. 71). In der *TERT*amp Gruppe gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis und in der Gruppe ohne *TP53*-Mutation kein Ereignis, was das Ergebnis stark limitiert. Bei der Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten) zeigte sich ein ähnliches Bild, nämlich dass die *TERT*wt Gruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer geringeren Überlebenszeit (in Monaten) bei *TP53*-Mutation hatte (Log Rank Test p-Wert= 0,028; Tab.75). In der *TERT*amp Gruppe gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis (Log Rank Test p-Wert= 0,534; Tab. 75). Die *TP53*-Mutation verkürzt somit die rezidivfreie Zeit und die Überlebenszeit bei *TERT*wt statistisch signifikant, wohingegen wir dies bei *TERT*amp nicht zeigen konnten, obwohl sich auch dort ein Trend zur Verkürzung unter *TP53*-Mutation abzeichnete. Beim Mutation Count zeigte sich in der *TERT*amp Gruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem höheren Mutation Count bei *TP53*-Mutation (Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,009; Tab. 78), wohingegen es in der *TERT*wt Gruppe kein statistisch signifikantes Ergebnis gab (Mann-Whitney-U-Test p-Wert = 0,105; Tab. 78). Die *TP53*-Mutation scheint mit der *TERT*-Amplifikation einen synergistischen Effekt auf die Erhöhung des Mutation Count zu haben. Beim TMB zeigte sich in der *TERT*wt Gruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem höheren TMB bei *TP53*-Mutation (Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,001; Tab. 81). In der *TERT*amp Gruppe gab es kein statistisch signifikantes Ergebnis, aber einen Trend zu einem höheren TMB bei *TP53*-Mutation (Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,055; Tab. 81). Hier scheint insbesondere die *TP53*-Mutation unabhängig von *TERT* einen höheren TMB zu begünstigen. Der Count of Copy Number Variations (CNVs) mit/ohne *TP53*-Mutation in den Gruppen *TERT*amp vs. *TERT*wt ist in den Tabellen 82 bis 84 zu sehen. Beim CNVs zeigte sich in beiden

Gruppen kein statistisch signifikantes Ergebnis (*TERT*amp Gruppe: Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,121; *TERT*wt Gruppe: Mann-Whitney-U-Test p-Wert= 0,302; Tab. 84). Der Einfluss der *TP53*-Mutation auf die Erhöhung der Copy Number Variations als Confounder konnte statistisch nahezu ausgeschlossen werden, sodass der Haupteinfluss durch die *TERT*-Amplifikation zu kommen scheint.

Des Weiteren traten RBM10 und EGFR T790M mit annähernd 10% auch als häufige Co-Mutationen auf, wobei es bei RBM10 einen Trend zum gehäuftem Auftreten in der *TERT*amp Gruppe gab, der statistisch nicht signifikant war.

Erwähnenswerte häufige Copy Number Alterations in den gesamten Studienfällen bei einem Cut-Off Punkt größer 10% aller Fälle neben der unten erwähnten *RICTOR*-Amplifikation waren *CDKN2A* DeepDel, *CDKN2B* DeepDel und *MDM2* AMP, die jedoch nicht signifikant häufiger in einer der beiden Gruppen vorkamen.

Die *RICTOR*-Amplifikation ist signifikant häufiger in der *TERT*amp Gruppe als in der *TERT*wt Gruppe bei den Copy Number Alterations aufgetreten (*TERT*amp n= 5 vs. *TERT*wt n= 0, Exakter Test nach Fisher: p-Wert= 0,004, Tab. 58). Die 5 Fälle der *RICTOR*-Amplifikation sind in 3 verschiedenen Studien aufgetreten, was das Ergebnis bestärkt. Das Auftreten der *RICTOR*-Amplifikation in mehreren Studien spricht gegen eine bestimmte Selektion, die es bei allen Fällen in nur einer Studie hätte sein können. *RICTOR*-Amplifikationen scheinen somit im direkten Zusammenhang mit *TERT*-Amplifikationen zu stehen.

Limitierend kommt jedoch hinzu, dass bei allen *RICTOR*-Amplifikationen auch eine *TP53*-Mutation begleitend vorlag, sodass die Möglichkeit bestände, dass diese zusätzlich relevant für die *RICTOR*-Amplifikation ist oder die genetische Instabilität durch die *TP53*-Mutation die *RICTOR*-Amplifikationen begünstigt hat.

Rapamycin-Insensitive Companion of mTOR (*RICTOR*) übernimmt eine zentrale Funktion bei der Überwachung zellulärer Aktivitäten, die mit Wachstum, Stoffwechsel und Überleben verbunden sind. Es nimmt eine Position innerhalb des Proteinensembles ein, das als Säugetierziel des Rapamycin-Komplexes 2 (mTORC2) bekannt ist. Die beiden Einheiten mTORC1 und mTORC2 stellen diskrete Proteinkomplexe dar, die zusammen das mechanistische Ziel von Rapamycin (mTOR) bilden. Die Einheit mTORC2 ist Teil einer der am häufigsten gestörten Signalkaskadenwege in menschlichen Tumoren, nämlich dem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)/ Proteinkinase B (AKT)/ mTOR-Signalweg.<sup>253-256</sup>

*RICTOR* ist ein Bestandteil des endogenen mTORC2-Komplexes und bestimmt die Stabilität und Integrität des mTORC2-Komplexes, wobei *RICTOR* als Schlüsseffektormolekül des PI3K-AKT-Signalweges fungiert. Der PI3K/ AKT/ mTOR-Signalweg ist als wichtigster Downstream-Signalweg für die meisten Rezeptortyrosinkinasen relevant, darunter auch für den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor. Die Verstärkung von *RICTOR* führt oft zu

schlechten klinischen Ergebnissen und einer Resistenz gegen TKIs, was auch für epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKIs) gilt. Klinische Untersuchungen haben bestätigt, dass Patienten mit *EGFR*-Mutationen und aktiviertem PI3K-Signalweg ein verringertes progressionsfreies Überleben und ein schlechteres Gesamtüberleben aufweisen.<sup>211,239,253-261</sup>

Es wird vermutet, dass die Vermehrung von RICTOR zur ständigen Aktivierung von AKT beiträgt, einer Kinase, die stromabwärts von PI3K aktiv wird. Dieser Prozess scheint unabhängig von vorgeschalteten Signalgebern zu funktionieren und führt sowohl zum Fortschreiten des Tumorwachstums als auch zur Entwicklung einer Resistenz gegen therapeutische Arzneimittel, was den Nutzen gezielter Medikamente für Patienten erheblich einschränkt. Daher stellt RICTOR ein wichtiges potenzielles Ziel in der Behandlung von Lungenkrebs und den Arzneimittelresistenzproblemen dar. Weitere Studien sind erforderlich, um den Mechanismus von RICTOR aufzuklären und um zu erfahren, wie sich in diesem Zusammenhang die *TERT*-Amplifikation einreicht.<sup>211,252,253,256-258,260,262</sup>

### 5.3 Fazit

Unsere retrospektive und hypothesengenerierende Studie enthüllt eine hypothetische Abfolge von Ereignissen, die zur Entstehung eines aggressiveren Subtyps des *EGFR*-mutierten Adenokarzinoms der Lunge und zu möglichen Arzneimittelresistenzen führen könnte. Dieser Prozess beginnt mit einem anfänglichen Zustand erhöhter genomischer/ chromosomaler Instabilität, der durch eine erhöhte Telomeraseaktivität aufgrund der *TERT*-Amplifikation begleitet wird, wobei die erhöhte Telomeraseaktivität wahrscheinlich stabilisierend auf die genomisch/ chromosomalen instabilen Zellen wirkt.

Hinweisend sind die Erkenntnisse über die *TERT*-Amplifikationen als auch der signifikant erhöhte Wert an Copy Number Variations. *TERT*-Amplifikationen scheinen somit mit einer höheren Rate an genomischer/ chromosomaler Instabilität assoziiert zu sein. Dieser Zustand der genomischen/ chromosomalen Instabilität begünstigt die Entstehung neuer genetischer Mutationen, einschließlich *RICTOR*-Amplifikationen. Hierfür spricht das signifikant höhere Auftreten der *RICTOR*-Amplifikation, sowie auch der erhöhte Wert an Copy Number Variations. Die neuen genetischen Mutationen, insbesondere auch die *RICTOR*-Amplifikation spielen wiederum möglicherweise eine Rolle bei den Arzneimittelresistenzen.

*EGFR*-mutierte Adenokarzinome der Lunge mit *TERT*-Amplifikation scheinen somit ein eigener heterogener, molekularer Subtyp von Lungenkrebs zu sein. Um diese Hypothese zu validieren und ihre mögliche Auswirkung auf die Patienten zu prüfen, ist eine umfassendere und größere Kohortenanalyse mit umfangreichen klinischen Daten einschließlich Angaben zu Therapieansprechen unerlässlich.

Es ist jedoch unbedingt erforderlich, die Grenzen unserer Untersuchung anzuerkennen. Der Fallbestand mit umfassenden klinischen Daten bzw. die Gesamtzahl der Fälle bleibt begrenzt,

die Gewichtung der Studien ist ungleichmäßig, das am häufigsten vertretende pathologische Tumorstadium 1 ist deutlich geringer als in anderen Studien mit Stadium 4 und die Daten zum Überleben und zu Rezidiven fehlen größtenteils. Nichtsdestotrotz ebnet die durch diese Untersuchung aufgezeigten Entdeckungen den Weg für nachfolgende Untersuchungen, die darauf abzielen müssen, ein tieferes Verständnis der Auswirkungen der *TERT*-Amplifikation und der genomischen/ chromosomalen Instabilität im Bereich des *EGFR*-mutierten Lungenkrebses zu bekommen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Krebsregisterdaten Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html) (Zuletzt abgerufen am 22.07.2023).
2. Giesinger F, et al. Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). November 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> (Zuletzt abgerufen am 22.07.2023).
3. Tjihuis AE, Johnson SC, McClelland SE. The emerging links between chromosomal instability (CIN), metastasis, inflammation and tumour immunity. *Mol Cytogenet* 2019; 12: 17.
4. Maciejowski J, de Lange T. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20(4): 259.
5. Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev* 2012; 26(3): 123-35.
6. Carroll WL. Safety in numbers: hyperdiploidy and prognosis. *Blood* 2013; 121(13): 2374-6.
7. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996; 347(9010): 1222-5.
8. Liu X, Wang P, Zhang C, Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget* 2017; 8(30): 50209-20.
9. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 213-22.
10. Richardson TE, Walker JM, Abdullah KG, et al. Chromosomal instability in adult-type diffuse gliomas. *Acta Neuropathol Commun* 2022; 10(1): 115.
11. Jiang T, Jia Q, Fang W, et al. Pan-cancer analysis identifies TERT alterations as predictive biomarkers for immune checkpoint inhibitors treatment. *Clin Transl Med* 2020; 10(2): e109.
12. Chan SH, Ngeow J. Germline mutation contribution to chromosomal instability. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(9): T33-t46.
13. Hutchinson BD, Shroff GS, Truong MT, Ko JP. Spectrum of Lung Adenocarcinoma. *Semin Ultrasound CT MR* 2019; 40(3): 255-64.
14. Alberg AJ, et al. Epidemiology of lung cancer. *Encyclopedia of human nutrition*: Academic Press: London; 2005. p. 272-84.
15. Van der Heyden JH, Schaap MM, Kunst AE, et al. Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations. *Lung Cancer* 2009; 63(3): 322-30.
16. Mao Y, Pan S, Wen SW, Johnson KC. Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. *Am J Epidemiol* 2003; 158(6): 564-75.
17. Kuznetsov L, Mielck A. [Regional concentration of social disadvantage and of risks for lung cancer and colon cancer: systematic review and recommendations for research]. *Gesundheitswesen* 2012; 74(6): e42-51.
18. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 83: 1-1438.
19. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1033-4.
20. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(2): 99-106.
21. Bundesamt für Strahlenschutz. Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung 2004. <https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-201411111957/1/BMU-JB2004-Umweltradioaktivitaet.pdf>. (Zuletzt abgerufen am 22.07.2023).
22. Menzler S, et al. Abschätzung des attributablen Lungenkrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnungen. *Fortschritte der Umweltmedizin: ecomed Medizin: Landsberg*.

23. Darby S, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Bmj* 2005; 330(7485): 223.
24. Assessment NCFE. Air Quality Criteria for Particulate Matter: US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development ...; 1996.
25. Organization WH. Air quality guidelines: global update 2005: particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide: World Health Organization; 2006.
26. Pesch B, Jockel K, Wichmann H. Luftverunreinigungen und Lungenkrebs. *Informatik Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 1995; 26(2): 134-53.
27. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 1998; 9(1): 84-91.
28. Staff IAfRoC. Man-made vitreous fibres; 2002.
29. Organization WH. IARC Monographs, volume 33: polynuclear aromatic hydrocarbons, part 2, carbon blacks, mineral oils (lubricant base oils and derived products) and some nitroarenes-summary of data reported and evaluation. 2000.
30. Organization WH. IARC Monographs, volume 34: polynuclear aromatic compounds, part 3, industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding-summary of data reported and evaluation. 2000.
31. Organization WH. IARC Monographs, volume 35: polynuclear aromatic compounds, part 4, bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots-summary of data reported and evaluation. 2000.
32. Wichmann H-E. Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen-Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland. *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* 2004; 9(2): 85-99.
33. Cancer IAfRo. Some inorganic and organometallic compounds: International Agency for Research on Cancer; 1973.
34. Thiess A, Hey W, Zeller H. Zur Toxikologie von Dichlordimethyläther-Verdacht auf kanzerogene Wirkung auch beim Menschen. 1973.
35. Organization WH. IARC Monographs, volume 58: beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry-summary of data reported and evaluation. 2000.
36. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2006; 86: 1-294.
37. Patel B, Priefer R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease, lung infection, and/or inhaled corticosteroids use on potential risk of lung cancer. *Life Sci* 2022; 294: 120374.
38. Zhou W, Heist RS, Liu G, et al. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006; 53(3): 375-80.
39. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006; 106(11): 2428-36.
40. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(22): 1812-23.
41. Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, et al. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(6): 536-47.
42. Neuhauser ML, Patterson RE, Thornquist MD, Omenn GS, King IB, Goodman GE. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(4): 350-8.
43. Skuladottir H, Tjoenneland A, Overvad K, et al. Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer? *Lung Cancer* 2004; 45(1): 1-10.
44. Wright ME, Mayne ST, Swanson CA, Sinha R, Alavanja MC. Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14(1): 85-96.
45. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 2.1. 2022. AWMF-Registernummer:020/007OL.

- [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI\\_S3\\_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf) (Zuletzt abgerufen am 12.11.2023).
46. Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(6): Cd001991.
  47. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
  48. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020; 146(6): 1503-13.
  49. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; 382(6): 503-13.
  50. Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2): 269-74.
  51. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 149s-60s.
  52. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75(1): 56-63.
  53. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(1): 26-9.
  54. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214(1): 73-80.
  55. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(1): 375-82.
  56. Hellwig D, Baum RP, Kirsch C. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin* 2009; 48(2): 59-69, quiz N8-9.
  57. Kutob L, Schneider F. Lung Cancer Staging. *Surg Pathol Clin* 2020; 13(1): 57-71.
  58. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am* 2019; 103(3): 463-73.
  59. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e211S-e50S.
  60. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 178s-201s.
  61. Vesselle H, Turcotte E, Wiens L, Haynor D. Application of a neural network to improve nodal staging accuracy with 18F-FDG PET in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003; 44(12): 1918-26.
  62. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren: John Wiley & Sons; 2016.
  63. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
  64. Querings S, Altmüller J, Ansén S, et al. Benchmarking of mutation diagnostics in clinical lung cancer specimens. *PLoS One* 2011; 6(5): e19601.
  65. Moskalev EA, Stöhr R, Rieker R, et al. Increased detection rates of EGFR and KRAS mutations in NSCLC specimens with low tumour cell content by 454 deep sequencing. *Virchows Arch* 2013; 462(4): 409-19.
  66. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, et al. Predictive PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer: Current state of the art and experiences of the first German harmonization study. *Der Pathologe* 2016; 37: 557-67.
  67. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2016; 29(10): 1165-72.

68. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20(5): 497-530.
69. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34(1): 17-41.
70. Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12(4): 612-23.
71. Liu B, Duenas D, Zheng L, Reckamp K, Shen B. Genomic instability as a major mechanism for acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Protein Cell* 2022; 13(2): 82-9.
72. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-74.
73. Chen M, Linstra R, van Vugt M. Genomic instability, inflammatory signaling and response to cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877(1): 188661.
74. Bakhoun SF, Compton DA. Chromosomal instability and cancer: a complex relationship with therapeutic potential. *J Clin Invest* 2012; 122(4): 1138-43.
75. Aguilera A, García-Muse T. Causes of genome instability. *Annu Rev Genet* 2013; 47: 1-32.
76. Lawrence KS, Chau T, Engebrecht J. DNA damage response and spindle assembly checkpoint function throughout the cell cycle to ensure genomic integrity. *PLoS Genet* 2015; 11(4): e1005150.
77. Brambati A, Colosio A, Zardoni L, Galanti L, Liberi G. Replication and transcription on a collision course: eukaryotic regulation mechanisms and implications for DNA stability. *Front Genet* 2015; 6: 166.
78. Christensen S, Van der Roest B, Besselink N, et al. 5-Fluorouracil treatment induces characteristic T>G mutations in human cancer. *Nat Commun* 2019; 10(1): 4571.
79. Comaills V, Kabeche L, Morris R, et al. Genomic Instability Is Induced by Persistent Proliferation of Cells Undergoing Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Cell Rep* 2016; 17(10): 2632-47.
80. Davoli T, Uno H, Wooten EC, Elledge SJ. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy. *Science* 2017; 355(6322).
81. Levine MS, Holland AJ. The impact of mitotic errors on cell proliferation and tumorigenesis. *Genes Dev* 2018; 32(9-10): 620-38.
82. Wang Y, Xu H, Liu T, et al. Temporal DNA-PK activation drives genomic instability and therapy resistance in glioma stem cells. *JCI Insight* 2018; 3(3).
83. Din S, Wong K, Mueller MF, et al. Mutational Analysis Identifies Therapeutic Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancers. *Clin Cancer Res* 2018; 24(20): 5133-42.
84. Germano G, Lamba S, Rospo G, et al. Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth. *Nature* 2017; 552(7683): 116-20.
85. Mackenzie KJ, Carroll P, Martin CA, et al. cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity. *Nature* 2017; 548(7668): 461-5.
86. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4): 252-64.
87. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1974-82.
88. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* 2017; 16(11): 2598-608.
89. Jenzer M, Keß P, Nientiedt C, et al. The BRCA2 mutation status shapes the immune phenotype of prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68(10): 1621-33.
90. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541(7637): 321-30.
91. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011; 144(1): 27-40.

92. Hirsch D, Kemmerling R, Davis S, et al. Chromothripsis and focal copy number alterations determine poor outcome in malignant melanoma. *Cancer Res* 2013; 73(5): 1454-60.
93. Korbel JO, Campbell PJ. Criteria for inference of chromothripsis in cancer genomes. *Cell* 2013; 152(6): 1226-36.
94. Leibowitz ML, Zhang CZ, Pellman D. Chromothripsis: A New Mechanism for Rapid Karyotype Evolution. *Annu Rev Genet* 2015; 49: 183-211.
95. Molenaar JJ, Koster J, Zwiijnenburg DA, et al. Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neuritogenesis genes. *Nature* 2012; 483(7391): 589-93.
96. Notta F, Chan-Seng-Yue M, Lemire M, et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature* 2016; 538(7625): 378-82.
97. Smida J, Xu H, Zhang Y, et al. Genome-wide analysis of somatic copy number alterations and chromosomal breakages in osteosarcoma. *Int J Cancer* 2017; 141(4): 816-28.
98. Zhang CZ, Spektor A, Cornils H, et al. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature* 2015; 522(7555): 179-84.
99. Lee AJ, Endesfelder D, Rowan AJ, et al. Chromosomal instability confers intrinsic multidrug resistance. *Cancer Res* 2011; 71(5): 1858-70.
100. Bolhaqueiro ACF, Ponsioen B, Bakker B, et al. Ongoing chromosomal instability and karyotype evolution in human colorectal cancer organoids. *Nat Genet* 2019; 51(5): 824-34.
101. Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer* 2010; 103(8): 1139-43.
102. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. *J Cell Physiol* 2009; 218(3): 460-6.
103. Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, Kitano H. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. *Mol Syst Biol* 2005; 1: 2005.0010.
104. Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol* 2018; 12(1): 3-20.
105. Yoshida T, Zhang G, Haura EB. Targeting epidermal growth factor receptor: central signaling kinase in lung cancer. *Biochem Pharmacol* 2010; 80(5): 613-23.
106. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2014; 25(3): 282-303.
107. El-Hashim AZ, Khajah MA, Renno WM, et al. Src-dependent EGFR transactivation regulates lung inflammation via downstream signaling involving ERK1/2, PI3K $\delta$ /Akt and NF $\kappa$ B induction in a murine asthma model. *Sci Rep* 2017; 7(1): 9919.
108. Wilson KJ, Mill C, Lambert S, et al. EGFR ligands exhibit functional differences in models of paracrine and autocrine signaling. *Growth Factors* 2012; 30(2): 107-16.
109. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(8): 535-46.
110. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385-94.
111. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 133-44.
112. Yewale C, Baradia D, Vhora I, Patil S, Misra A. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: a review of trends and strategies. *Biomaterials* 2013; 34(34): 8690-707.
113. Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 432-3.
114. Shi Y, Li J, Zhang S, et al. Molecular Epidemiology of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology - Mainland China Subset Analysis of the PIONEER study. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143515.
115. Skov BG, Høgdall E, Clementsen P, et al. The prevalence of EGFR mutations in non-small cell lung cancer in an unselected Caucasian population. *Apmis* 2015; 123(2): 108-15.
116. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3327-34.
117. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-57.

118. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8.
119. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 2013; 12(2): 220-9.
120. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, Yokouchi H, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Non-responsiveness to gefitinib in a patient with lung adenocarcinoma having rare EGFR mutations S768I and V769L. *Lung Cancer* 2006; 54(3): 419-22.
121. Baek JH, Sun JM, Min YJ, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer except both exon 19 deletion and exon 21 L858R: a retrospective analysis in Korea. *Lung Cancer* 2015; 87(2): 148-54.
122. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol* 2014; 25(1): 126-31.
123. Cheng C, Wang R, Li Y, et al. EGFR Exon 18 Mutations in East Asian Patients with Lung Adenocarcinomas: A Comprehensive Investigation of Prevalence, Clinicopathologic Characteristics and Prognosis. *Sci Rep* 2015; 5: 13959.
124. Chiu CH, Yang CT, Shih JY, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Response in Advanced Lung Adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I Mutations. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5): 793-9.
125. Naidoo J, Sima CS, Rodriguez K, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib. *Cancer* 2015; 121(18): 3212-20.
126. Sasaki H, Endo K, Takada M, et al. EGFR exon 20 insertion mutation in Japanese lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 58(3): 324-8.
127. Wu JY, Wu SG, Yang CH, et al. Lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 20 mutations is associated with poor gefitinib treatment response. *Clin Cancer Res* 2008; 14(15): 4877-82.
128. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 830-8.
129. Dong RF, Zhu ML, Liu MM, et al. EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in NSCLC: From molecular mechanisms to clinical research. *Pharmacol Res* 2021; 167: 105583.
130. Molina-Vila MA, Bertran-Alamillo J, Mayo C, Rosell R. Screening for EGFR mutations in lung cancer. *Discov Med* 2009; 8(43): 181-4.
131. Ma C, Wei S, Song Y. T790M and acquired resistance of EGFR TKI: a literature review of clinical reports. *J Thorac Dis* 2011; 3(1): 10-8.
132. Watanabe M, Kawaguchi T, Isa S, et al. Ultra-Sensitive Detection of the Pretreatment EGFR T790M Mutation in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with an EGFR-Activating Mutation Using Droplet Digital PCR. *Clin Cancer Res* 2015; 21(15): 3552-60.
133. Kim Y, Ko J, Cui Z, et al. The EGFR T790M mutation in acquired resistance to an irreversible second-generation EGFR inhibitor. *Mol Cancer Ther* 2012; 11(3): 784-91.
134. Genova C, Rijavec E, Barletta G, et al. Afatinib for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(6): 889-903.
135. Baraibar I, Mezquita L, Gil-Bazo I, Planchard D. Novel drugs targeting EGFR and HER2 exon 20 mutations in metastatic NSCLC. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 148: 102906.
136. Greig SL. Osimertinib: First Global Approval. *Drugs* 2016; 76(2): 263-73.
137. Zhang H. Osimertinib making a breakthrough in lung cancer targeted therapy. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5489-93.
138. Mehlman C, Cadranet J, Rousseau-Bussac G, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: A multicentric retrospective French study. *Lung Cancer* 2019; 137: 149-56.

139. Ou SI, Agarwal N, Ali SM. High MET amplification level as a resistance mechanism to osimertinib (AZD9291) in a patient that symptomatically responded to crizotinib treatment post-osimertinib progression. *Lung Cancer* 2016; 98: 59-61.
140. Dratwa M, Wysoczańska B, Łacina P, Kubik T, Bogunia-Kubik K. TERT-Regulation and Roles in Cancer Formation. *Front Immunol* 2020; 11: 589929.
141. Akincilar SC, Unal B, Tergaonkar V. Reactivation of telomerase in cancer. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(8): 1659-70.
142. Hrdlicková R, Nehyba J, Bose HR, Jr. Alternatively spliced telomerase reverse transcriptase variants lacking telomerase activity stimulate cell proliferation. *Mol Cell Biol* 2012; 32(21): 4283-96.
143. Aramburu T, Plucinsky S, Skordalakes E. POT1-TPP1 telomere length regulation and disease. *Comput Struct Biotechnol J* 2020; 18: 1939-46.
144. Cech TR. Beginning to understand the end of the chromosome. *Cell* 2004; 116(2): 273-9.
145. Cech TR, Lingner J. Telomerase and the chromosome end replication problem. *Ciba Found Symp* 1997; 211: 20-8; discussion 8-34.
146. Lingner J, Cooper JP, Cech TR. Telomerase and DNA end replication: no longer a lagging strand problem? *Science* 1995; 269(5230): 1533-4.
147. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet* 2008; 42: 301-34.
148. Shay JW, Wright WE. Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1(1): 72-6.
149. Greider CW, Blackburn EH. A telomeric sequence in the RNA of Tetrahymena telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature* 1989; 337(6205): 331-7.
150. Denchi EL, de Lange T. Protection of telomeres through independent control of ATM and ATR by TRF2 and POT1. *Nature* 2007; 448(7157): 1068-71.
151. Tong AS, Stern JL, Sfeir A, et al. ATM and ATR Signaling Regulate the Recruitment of Human Telomerase to Telomeres. *Cell Rep* 2015; 13(8): 1633-46.
152. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev* 2005; 19(18): 2100-10.
153. de Lange T. T-loops and the origin of telomeres. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5(4): 323-9.
154. Doksani Y, Wu JY, de Lange T, Zhuang X. Super-resolution fluorescence imaging of telomeres reveals TRF2-dependent T-loop formation. *Cell* 2013; 155(2): 345-56.
155. Daniel M, Peek GW, Tollefsbol TO. Regulation of the human catalytic subunit of telomerase (hTERT). *Gene* 2012; 498(2): 135-46.
156. Ramlee MK, Wang J, Toh WX, Li S. Transcription Regulation of the Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Gene. *Genes (Basel)* 2016; 7(8).
157. Bandaria JN, Qin P, Berk V, Chu S, Yildiz A. Shelterin Protects Chromosome Ends by Compacting Telomeric Chromatin. *Cell* 2016; 164(4): 735-46.
158. Giraud-Panis MJ, Teixeira MT, Géli V, Gilson E. CST meets shelterin to keep telomeres in check. *Mol Cell* 2010; 39(5): 665-76.
159. Rice C, Skordalakes E. Structure and function of the telomeric CST complex. *Comput Struct Biotechnol J* 2016; 14: 161-7.
160. Blackburn EH, Collins K. Telomerase: an RNP enzyme synthesizes DNA. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(5).
161. Darzacq X, Kittur N, Roy S, Shav-Tal Y, Singer RH, Meier UT. Stepwise RNP assembly at the site of H/ACA RNA transcription in human cells. *J Cell Biol* 2006; 173(2): 207-18.
162. Egan ED, Collins K. Biogenesis of telomerase ribonucleoproteins. *Rna* 2012; 18(10): 1747-59.
163. Hama T, Ferré-D'Amaré AR. The box H/ACA ribonucleoprotein complex: interplay of RNA and protein structures in post-transcriptional RNA modification. *J Biol Chem* 2010; 285(2): 805-9.
164. Hockemeyer D, Collins K. Control of telomerase action at human telomeres. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22(11): 848-52.

165. Kiss T, Fayet-Lebaron E, Jády BE. Box H/ACA small ribonucleoproteins. *Mol Cell* 2010; 37(5): 597-606.
166. Lingner J, Hughes TR, Shevchenko A, Mann M, Lundblad V, Cech TR. Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science* 1997; 276(5312): 561-7.
167. Meyerson M, Counter CM, Eaton EN, et al. hEST2, the putative human telomerase catalytic subunit gene, is up-regulated in tumor cells and during immortalization. *Cell* 1997; 90(4): 785-95.
168. Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, et al. Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science* 1997; 277(5328): 955-9.
169. Schmidt JC, Cech TR. Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation. *Genes Dev* 2015; 29(11): 1095-105.
170. Trybek T, Kowalik A, Gózdź S, Kowalska A. Telomeres and telomerase in oncogenesis. *Oncol Lett* 2020; 20(2): 1015-27.
171. Shay JW. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(6): 584-93.
172. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279(5349): 349-52.
173. Chiba K, Johnson JZ, Vogan JM, Wagner T, Boyle JM, Hockemeyer D. Cancer-associated TERT promoter mutations abrogate telomerase silencing. *Elife* 2015; 4.
174. Cristofari G, Lingner J. Telomere length homeostasis requires that telomerase levels are limiting. *Embo j* 2006; 25(3): 565-74.
175. Ramirez RD, Morales CP, Herbert BS, et al. Putative telomere-independent mechanisms of replicative aging reflect inadequate growth conditions. *Genes Dev* 2001; 15(4): 398-403.
176. Vaziri H, Benchimol S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol* 1998; 8(5): 279-82.
177. Feldser DM, Greider CW. Short telomeres limit tumor progression in vivo by inducing senescence. *Cancer Cell* 2007; 11(5): 461-9.
178. Greenberg RA, Chin L, Femino A, et al. Short dysfunctional telomeres impair tumorigenesis in the INK4a(delta2/3) cancer-prone mouse. *Cell* 1999; 97(4): 515-25.
179. Qi L, Strong MA, Karim BO, Armanios M, Huso DL, Greider CW. Short telomeres and ataxia-telangiectasia mutated deficiency cooperatively increase telomere dysfunction and suppress tumorigenesis. *Cancer Res* 2003; 63(23): 8188-96.
180. Qi L, Strong MA, Karim BO, Huso DL, Greider CW. Telomere fusion to chromosome breaks reduces oncogenic translocations and tumour formation. *Nat Cell Biol* 2005; 7(7): 706-11.
181. Rudolph KL, Millard M, Bosenberg MW, DePinho RA. Telomere dysfunction and evolution of intestinal carcinoma in mice and humans. *Nat Genet* 2001; 28(2): 155-9.
182. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266(5193): 2011-5.
183. Peifer M, Hartwig F, Roels F, et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature* 2015; 526(7575): 700-4.
184. Yuan X, Dai M, Xu D. TERT promoter mutations and GABP transcription factors in carcinogenesis: More foes than friends. *Cancer Lett* 2020; 493: 1-9.
185. Yuan X, Larsson C, Xu D. Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players. *Oncogene* 2019; 38(34): 6172-83.
186. Wang K, Liu T, Liu C, et al. TERT promoter mutations and TERT mRNA but not FGFR3 mutations are urinary biomarkers in Han Chinese patients with urothelial bladder cancer. *Oncologist* 2015; 20(3): 263-9.
187. Tallet A, Nault JC, Renier A, et al. Overexpression and promoter mutation of the TERT gene in malignant pleural mesothelioma. *Oncogene* 2014; 33(28): 3748-52.
188. Liu X, Wu G, Shan Y, Hartmann C, von Deimling A, Xing M. Highly prevalent TERT promoter mutations in bladder cancer and glioblastoma. *Cell Cycle* 2013; 12(10): 1637-8.
189. Liu T, Yuan X, Xu D. Cancer-Specific Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Promoter Mutations: Biological and Clinical Implications. *Genes (Basel)* 2016; 7(7).

190. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(15): 6021-6.
191. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 2013; 339(6122): 957-9.
192. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 2013; 339(6122): 959-61.
193. Barthel FP, Wei W, Tang M, et al. Systematic analysis of telomere length and somatic alterations in 31 cancer types. *Nat Genet* 2017; 49(3): 349-57.
194. Liu T, Liang X, Björkholm M, Jia J, Xu D. The absence of TERT promoter mutations in primary gastric cancer. *Gene* 2014; 540(2): 266-7.
195. Wang K, Liu T, Liu L, et al. TERT promoter mutations in renal cell carcinomas and upper tract urothelial carcinomas. *Oncotarget* 2014; 5(7): 1829-36.
196. Wang K, Liu T, Ge N, et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in upper tract urothelial carcinomas and serve as urinary biomarkers detected by a sensitive castPCR. *Oncotarget* 2014; 5(23): 12428-39.
197. Wang N, Liu T, Sofiadis A, et al. TERT promoter mutation as an early genetic event activating telomerase in follicular thyroid adenoma (FTA) and atypical FTA. *Cancer* 2014; 120(19): 2965-79.
198. Liu T, Wang N, Cao J, et al. The age- and shorter telomere-dependent TERT promoter mutation in follicular thyroid cell-derived carcinomas. *Oncogene* 2014; 33(42): 4978-84.
199. Liu T, Brown TC, Juhlin CC, et al. The activating TERT promoter mutation C228T is recurrent in subsets of adrenal tumors. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(3): 427-34.
200. Xie H, Liu T, Wang N, et al. TERT promoter mutations and gene amplification: promoting TERT expression in Merkel cell carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5(20): 10048-57.
201. Praiss AM, Marra A, Zhou Q, et al. TERT promoter mutations and gene amplification in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2023; 179: 16-23.
202. Lyu J, Miao Y, Yu F, Chang C, Guo W, Zhu H. CDK4 and TERT amplification in head and neck mucosal melanoma. *J Oral Pathol Med* 2021; 50(10): 971-8.
203. Alidousty C, Duerbaum N, Wagener-Ryczek S, et al. Prevalence and potential biological role of TERT amplifications in ALK translocated adenocarcinoma of the lung. *Histopathology* 2021; 78(4): 578-85.
204. Ma R, Liu C, Lu M, et al. The TERT locus genotypes of rs2736100-CC/CA and rs2736098-AA predict shorter survival in renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2019; 37(5): 301.e1-e10.
205. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2371-6.
206. Kim EY, Cho EN, Park HS, et al. Compound EGFR mutation is frequently detected with co-mutations of actionable genes and associated with poor clinical outcome in lung adenocarcinoma. *Cancer biology & therapy* 2016; 17(3): 237-45.
207. Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS, et al. Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology* 2013; 8(1): 118-22.
208. Hata AN, Niederst MJ, Archibald HL, et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat Med* 2016; 22(3): 262-9.
209. Gini B, Thomas N, Blakely CM. Impact of concurrent genomic alterations in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung cancer. *J Thorac Dis* 2020; 12(5): 2883-95.
210. Guo Y, Song J, Wang Y, et al. Concurrent Genetic Alterations and Other Biomarkers Predict Treatment Efficacy of EGFR-TKIs in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *Front Oncol* 2020; 10: 610923.
211. Kim Y, Lee B, Shim JH, et al. Concurrent Genetic Alterations Predict the Progression to Target Therapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2019; 14(2): 193-202.
212. Nagasaka M, Singh V, Baca Y, et al. The Effects of HER2 Alterations in EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2022; 23(1): 52-9.

213. Vokes NI, Chambers E, Nguyen T, et al. Concurrent TP53 Mutations Facilitate Resistance Evolution in EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2022; 17(6): 779-92.
214. Yu HA, Suzawa K, Jordan E, et al. Concurrent Alterations in EGFR-Mutant Lung Cancers Associated with Resistance to EGFR Kinase Inhibitors and Characterization of MTOR as a Mediator of Resistance. *Clin Cancer Res* 2018; 24(13): 3108-18.
215. Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31(1): 9-18.
216. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(48): 78985-93.
217. Gelatti ACZ, Drilon A, Santini FC. Optimizing the sequencing of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2019; 137: 113-22.
218. Radkiewicz C, Dickman PW, Johansson ALV, Wagenius G, Edgren G, Lambe M. Sex and survival in non-small cell lung cancer: A nationwide cohort study. *PLoS One* 2019; 14(6): e0219206.
219. Skříčková J, Kadlec B, Venclíček O, Merta Z. Lung cancer. *Cas Lek Cesk* 2018; 157(5): 226-36.
220. Toh CK, Gao F, Lim WT, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 2006; 24(15): 2245-51.
221. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 472-8.
222. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(10): 778-90.
223. Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *Jama* 2006; 296(2): 180-4.
224. Deng F, Li M, Shan WL, et al. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and the expression of estrogen receptor- $\beta$  in advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2017; 13(4): 2359-65.
225. Gertler R, Rosenberg R, Stricker D, et al. Telomere length and human telomerase reverse transcriptase expression as markers for progression and prognosis of colorectal carcinoma. *Journal of clinical oncology* 2004; 22(10): 1807-14.
226. Dômont J, Pawlik TM, Boige V, et al. Catalytic subunit of human telomerase reverse transcriptase is an independent predictor of survival in patients undergoing curative resection of hepatic colorectal metastases: a multicenter analysis. *Journal of clinical oncology* 2005; 23(13): 3086-93.
227. Sanders RP, Drissi R, Billups CA, Daw NC, Valentine MB, Dome JS. Telomerase expression predicts unfavorable outcome in osteosarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(18): 3790-7.
228. Ackermann S, Cartolano M, Hero B, et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science* 2018; 362(6419): 1165-70.
229. Valentijn LJ, Koster J, Zwijnenburg DA, et al. TERT rearrangements are frequent in neuroblastoma and identify aggressive tumors. *Nature genetics* 2015; 47(12): 1411-4.
230. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444(7118): 444-54.
231. Lupski JR. Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet* 1998; 14(10): 417-22.
232. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr* 2018; 57(Suppl 1): 1-14.
233. Poole AC, Goodrich JK, Youngblut ND, et al. Human Salivary Amylase Gene Copy Number Impacts Oral and Gut Microbiomes. *Cell Host Microbe* 2019; 25(4): 553-64.e7.
234. Greenblum S, Carr R, Borenstein E. Extensive strain-level copy-number variation across human gut microbiome species. *Cell* 2015; 160(4): 583-94.
235. Steele CD, Abbasi A, Islam SMA, et al. Signatures of copy number alterations in human cancer. *Nature* 2022; 606(7916): 984-91.

236. Hovhannisyan G, Harutyunyan T, Aroutiounian R, Liehr T. DNA Copy Number Variations as Markers of Mutagenic Impact. *Int J Mol Sci* 2019; 20(19).
237. Moon JJ, Lu A, Moon C. Role of genomic instability in human carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2019; 244(3): 227-40.
238. Jiao XD, Qin BD, You P, Cai J, Zang YS. The prognostic value of TP53 and its correlation with EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer, an analysis based on cBioPortal data base. *Lung Cancer* 2018; 123: 70-5.
239. Blakely CM, Watkins TBK, Wu W, et al. Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers. *Nat Genet* 2017; 49(12): 1693-704.
240. Pailler E, Oulhen M, Borget I, et al. Circulating Tumor Cells with Aberrant ALK Copy Number Predict Progression-Free Survival during Crizotinib Treatment in ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Res* 2017; 77(9): 2222-30.
241. Wei Y, Shen K, Lv T, et al. Three new disease-progression modes in NSCLC patients after EGFR-TKI treatment by next-generation sequencing analysis. *Lung Cancer* 2018; 125: 43-50.
242. Sabapathy K, Lane DP. Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(1): 13-30.
243. Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. *Cell* 2017; 170(6): 1062-78.
244. Canale M, Andrikou K, Priano I, et al. The Role of TP53 Mutations in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Clinical Significance and Implications for Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14(5).
245. Erdem HB, Alay MT, Özdemir Z, et al. Higher TP53 somatic mutation prevalence from liquid biopsy analysis in ever smoker non-small-cell lung cancer patients. *Mutat Res* 2023; 828: 111847.
246. Halvorsen AR, Silwal-Pandit L, Meza-Zepeda LA, et al. TP53 Mutation Spectrum in Smokers and Never Smoking Lung Cancer Patients. *Front Genet* 2016; 7: 85.
247. Lee JK, Lee J, Kim S, et al. Clonal History and Genetic Predictors of Transformation Into Small-Cell Carcinomas From Lung Adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2017; 35(26): 3065-74.
248. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 6377.
249. Piper-Vallillo AJ, Sequist LV, Piotrowska Z. Emerging Treatment Paradigms for EGFR-Mutant Lung Cancers Progressing on Osimertinib: A Review. *J Clin Oncol* 2020; Jco1903123.
250. Wang F, Zhao N, Gao G, et al. Prognostic value of TP53 co-mutation status combined with EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(11): 2851-9.
251. Zhang R, Tian P, Chen B, Wang T, Li W. The prognostic impact of TP53 comutation in EGFR mutant lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med* 2019; 131(3): 199-206.
252. Su Ir Lyu, et al. Concurrent TERT Amplifications in EGFR Mutated Lung Adenocarcinoma are Associated with Higher Levels of Copy Number Aberrations - A Hypothesis-Generating Study. *Journal of Cancer Science and Clinical Therapeutics* 8 (2024): 95-101.
253. Zhao D, Jiang M, Zhang X, Hou H. The role of RICTOR amplification in targeted therapy and drug resistance. *Mol Med* 2020; 26(1): 20.
254. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307(5712): 1098-101.
255. Yang G, Murashige DS, Humphrey SJ, James DE. A Positive Feedback Loop between Akt and mTORC2 via SIN1 Phosphorylation. *Cell Rep* 2015; 12(6): 937-43.
256. Zhang Y, Kwok-Shing Ng P, Kucheralapati M, et al. A Pan-Cancer Proteogenomic Atlas of PI3K/AKT/mTOR Pathway Alterations. *Cancer Cell* 2017; 31(6): 820-32.e3.
257. Fang W, Huang Y, Gu W, et al. PI3K-AKT-mTOR pathway alterations in advanced NSCLC patients after progression on EGFR-TKI and clinical response to EGFR-TKI plus everolimus combination therapy. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(4): 1258-67.
258. Fumarola C, Bonelli MA, Petronini PG, Alfieri RR. Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in non small cell lung cancer. *Biochem Pharmacol* 2014; 90(3): 197-207.

259. Joechle K, Guenzle J, Hellerbrand C, et al. Role of mammalian target of rapamycin complex 2 in primary and secondary liver cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2021; 13(11): 1632-47.
260. Kim HR, Cho BC, Shim HS, et al. Prediction for response duration to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutated never smoker lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2014; 83(3): 374-82.
261. Laugier F, Finet-Benyair A, André J, et al. RICTOR involvement in the PI3K/AKT pathway regulation in melanocytes and melanoma. *Oncotarget* 2015; 6(29): 28120-31.
262. Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1075-83.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung und Struktur der menschlichen Telomere.....	22
Abbildung 2: Balkendiagramm* <i>TERT</i> amp und <i>TERT</i> wt Fälle je Studie .....	30
Abbildung 3: Balkendiagramm* Alter bei Erstdiagnose .....	35
Abbildung 4: Balkendiagramm* Histologie/ Subtyp .....	37
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve: Rezidivfreie Zeit .....	40
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben .....	41
Abbildung 7: Balkendiagramm* Geschlecht: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	43
Abbildung 8: Boxplots* Alter bei Erstdiagnose: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	45
Abbildung 9: Balkendiagramm* Pathologisches Stadium: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	47
Abbildung 10: Balkendiagramm* Histologie/ Subtyp: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	49
Abbildung 11: Balkendiagramm* Raucherstatus: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	51
Abbildung 12: Balkendiagramm* Rezidivstatus: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	55
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve der rezidivfreien Zeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	57
Abbildung 14: Boxplots* Gesamtüberleben: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	59
Abbildung 15: Balkendiagramm* Überlebensstatus: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	60
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	62
Abbildung 17: Boxplots* CNVs: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	66
Abbildung 18: Balkendiagramm* <i>TP53</i> : <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	73
Abbildung 19: Balkendiagramm* <i>TP53</i> * Raucherstatus: <i>TERT</i> wt .....	77
Abbildung 20: Balkendiagramm* <i>TP53</i> * Raucherstatus: <i>TERT</i> amp.....	77
Abbildung 21: Boxplots* <i>TP53</i> * PackYears: <i>TERT</i> wt.....	80
Abbildung 22: Boxplots* <i>TP53</i> * PackYears: <i>TERT</i> amp.....	81
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve der rezidivfreien Zeit* <i>TP53</i> : <i>TERT</i> wt.....	83
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve der rezidivfreien Zeit* <i>TP53</i> : <i>TERT</i> amp .....	83
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit* <i>TP53</i> : <i>TERT</i> wt .....	85
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit* <i>TP53</i> : <i>TERT</i> amp.....	86
Abbildung 27: Boxplots* <i>TP53</i> * Mutation Count: <i>TERT</i> wt.....	89
Abbildung 28: Boxplots* <i>TP53</i> * Mutation Count: <i>TERT</i> amp.....	89
Abbildung 29: Boxplots* <i>TP53</i> * TMB: <i>TERT</i> wt .....	92
Abbildung 30: Boxplots* <i>TP53</i> * TMB: <i>TERT</i> amp .....	92
Abbildung 31: Boxplots* <i>TP53</i> * CNVs: <i>TERT</i> amp .....	95
Abbildung 32: Boxplots* <i>TP53</i> * CNVs: <i>TERT</i> wt.....	95
Abbildung 33: Balkendiagramm* Geschlecht: <i>TP53</i> wt vs. <i>TP53</i> mut .....	127
Abbildung 34: Balkendiagramm* Pathologisches Stadium: <i>TP53</i> wt vs. <i>TP53</i> mut.....	130

Abbildung 35: Balkendiagramm* Histologie/ Subtyp: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	132
Abbildung 36: Balkendiagramm* Raucherstatus: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	133
Abbildung 37: Boxplots* PackYears: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	135
Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve der rezidivfreien Zeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	137
Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	138
Abbildung 40: Boxplots* Mutation Count: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	140
Abbildung 41: Boxplots* TMB: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	141
Abbildung 42: Boxplots* CNVs: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	143

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Stadien nach IASLC <sup>62</sup> .....	15
Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 <sup>62,63</sup> .....	16
Tabelle 3: Allgemeine Studiendaten .....	31
Tabelle 4: Verteilung* <i>TERTamp</i> / <i>TERTwt</i> je Studie.....	32
Tabelle 5: Geschlecht, Alter und pathologisches Stadium je Studie.....	34
Tabelle 6: Histologie/ Subtyp je Studie .....	35
Tabelle 7: Raucherstatus und Raucherjahre je Studie .....	37
Tabelle 8: Rezidivfreie Zeit und Rezidivstatus, Gesamtüberleben und Überlebensstatus je Studie .....	38
Tabelle 9: Mutation Count, Tumor Mutational Burden, Count of Copy Number Variations je Studie .....	42
Tabelle 10: Kreuztabelle* Geschlecht: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	43
Tabelle 11: Pearson-Chi-Quadrat* Geschlecht: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	44
Tabelle 12: Verarbeitete Fälle* Alter bei Erstdiagnose: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	44
Tabelle 13: Deskriptive Statistik* Alter bei Erstdiagnose: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	44
Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test* Alter bei Erstdiagnose: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	46
Tabelle 15: Kreuztabelle* Pathologisches Stadium: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	46
Tabelle 16: Chi-Quadrat-Test* Pathologisches Stadium: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	47
Tabelle 17: Kreuztabelle* Histologie/ Subtyp: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	48
Tabelle 18: Chi-Quadrat-Test* Histologie/ Subtyp: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	49
Tabelle 19: Kreuztabelle* Raucherstatus: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	50
Tabelle 20: Chi-Quadrat-Test* Raucherstatus: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	51
Tabelle 21: Verarbeitete Fälle* PackYears: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	51
Tabelle 22: Deskriptive Statistik* PackYears: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	52
Tabelle 23: Mann-Whitney-U-Test* PackYears: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	52
Tabelle 24: Verarbeitete Fälle* Rezidivfreie Zeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	53
Tabelle 25: Deskriptive Statistik* Rezidivfreie Zeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	53
Tabelle 26: Mann-Whitney-U-Test* Rezidivfreie Zeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	54

Tabelle 27: Kreuztabelle* Rezidivstatus: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	54
Tabelle 28: Chi-Quadrat-Test* Rezidivstatus: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	54
Tabelle 29: Verarbeitete Fälle* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	55
Tabelle 30: Mittelwerte und Mediane* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	56
Tabelle 31: Perzentilen* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	56
Tabelle 32: Log Rank Test* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	56
Tabelle 33: Verarbeitete Fälle* Gesamtüberleben: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	57
Tabelle 34: Deskriptive Statistik* Gesamtüberleben: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	57
Tabelle 35: Mann-Whitney-U-Test* Gesamtüberleben: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	58
Tabelle 36: Kreuztabelle* Überlebensstatus: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	59
Tabelle 37: Chi-Quadrat-Test* Überlebensstatus: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	60
Tabelle 38: Verarbeitete Fälle* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	61
Tabelle 39: Mittelwerte und Mediane* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	61
Tabelle 40: Perzentilen* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> 61	
Tabelle 41: Log Rank Test * Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	61
Tabelle 42: Verarbeitete Fälle* Mutation Count: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	62
Tabelle 43: Deskriptive Statistik* Mutation Count: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	62
Tabelle 44: Mann-Whitney-U-Test* Mutation Count: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	63
Tabelle 45: Verarbeitete Fälle* TMB: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	64
Tabelle 46: Deskriptive Statistik* TMB: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> :.....	64
Tabelle 47: Mann-Whitney-U-Test* TMB: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	64
Tabelle 48: Verarbeitete Fälle* CNVs: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	65
Tabelle 49: Deskriptive Statistik* CNVs: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	65
Tabelle 50: Extremwerte* CNVs: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	66
Tabelle 51: Mann-Whitney-U-Test * CNVs: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	67
Tabelle 52: Ränge Mann-Whitney-U-Test* CNVs: <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	67
Tabelle 53: Mann-Whitney-U-Test* CNVs (bei CNVs $\leq 250$ ): <i>TERTwt</i> vs. <i>TERTamp</i> .....	67
Tabelle 54: Mutationen .....	68
Tabelle 55: Copy Number Alterations .....	69
Tabelle 56: Verteilung <i>RICTOR</i> -Amplifikation* Studien:.....	71

Tabelle 57: Kreuztabelle* <i>RICTOR</i> : <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	71
Tabelle 58: Exakter Test nach Fisher* <i>RICTOR</i> : <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	72
Tabelle 59: Kreuztabelle* <i>TP53</i> : <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	72
Tabelle 60: Chi-Quadrat-Test* <i>TP53</i> : <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	73
Tabelle 61: Zusammenfassung Deskriptive Statistik* <i>TP53</i> für alle Studien .....	73
Tabelle 62: Verarbeitete Fälle* <i>TP53</i> * Raucherstatus: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	75
Tabelle 63:Kreuztabelle* <i>TP53</i> * Raucherstatus: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	75
Tabelle 64: Chi-Quadrat-Test* <i>TP53</i> * Raucherstatus: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	76
Tabelle 65: Verarbeitete Fälle* <i>TP53</i> * PackYears: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	78
Tabelle 66: Kreuztabelle* <i>TP53</i> * PackYears: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	78
Tabelle 67: Mann-Whitney-U-Test* <i>TP53</i> * PackYears: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	79
Tabelle 68: Verarbeitete Fälle* <i>TP53</i> * Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	81
Tabelle 69: Mittelwerte und Mediane* <i>TP53</i> * Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	82
Tabelle 70: Perzentilen* <i>TP53</i> * Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	82
Tabelle 71: Log Rank Test* <i>TP53</i> * Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	82
Tabelle 72: Verarbeitete Fälle* <i>TP53</i> * Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	84
Tabelle 73: Mittelwerte und Mediane* <i>TP53</i> * Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	84
Tabelle 74: Perzentilen* <i>TP53</i> * Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	84
Tabelle 75: Log Rank Test* <i>TP53</i> * Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	85
Tabelle 76: Verarbeitete Fälle* <i>TP53</i> * Mutation Count: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	86
Tabelle 77: Deskriptive Statistik* <i>TP53</i> * Mutation Count: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	87
Tabelle 78: Mann-Whitney-U-Test* <i>TP53</i> * Mutation Count: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	88
Tabelle 79: Verarbeitete Fälle* <i>TP53</i> * TMB: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	90
Tabelle 80: Deskriptive Statistik* <i>TP53</i> * TMB: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp.....	90
Tabelle 81: Mann-Whitney-U-Test* <i>TP53</i> * TMB: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	91
Tabelle 82: Verarbeitete Fälle* <i>TP53</i> * CNVs: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	93
Tabelle 83: Deskriptive Statistik* <i>TP53</i> * CNVs: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	93
Tabelle 84: Mann-Whitney-U-Test* <i>TP53</i> * CNVs: <i>TERT</i> wt vs. <i>TERT</i> amp .....	94
Tabelle 85: Kreuztabelle* Geschlecht: <i>TP53</i> wt vs. <i>TP53</i> mut .....	127

Tabelle 86: Chi-Quadrat-Test* Geschlecht: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	128
Tabelle 87: Verarbeitete Fälle* Alter bei Erstdiagnose: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	128
Tabelle 88: Deskriptive Statistik* Alter bei Erstdiagnose: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	128
Tabelle 89: Mann-Whitney-U-Test* Alter bei Erstdiagnose: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	129
Tabelle 90: Kreuztabelle* Pathologisches Stadium: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	129
Tabelle 91: Chi-Quadrat-Test* Pathologisches Stadium: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	130
Tabelle 92: Kreuztabelle* Histologie/ Subtyp: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	130
Tabelle 93: Chi-Quadrat-Test* Histologie/ Subtyp: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	132
Tabelle 94: Kreuztabelle* Raucherstatus: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	133
Tabelle 95: Chi-Quadrat-Test* Raucherstatus: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	134
Tabelle 96: Verarbeitete Fälle* PackYears: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	134
Tabelle 97: Deskriptive Statistik* PackYears: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	134
Tabelle 98: Mann-Whitney-U-Test* PackYears: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	135
Tabelle 99: Verarbeitete Fälle* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	135
Tabelle 100: Mittelwerte und Mediane* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	136
Tabelle 101: Perzentilen* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	136
Tabelle 102: Log Rank Test* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	136
Tabelle 103: Verarbeitete Fälle* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	137
Tabelle 104: Mittelwerte und Mediane* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	137
Tabelle 105: Perzentilen* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	138
Tabelle 106: Log Rank Test* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	138
Tabelle 107: Verarbeitete Fälle* Mutation Count: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	138
Tabelle 108: Deskriptive Statistik* Mutation Count: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	139
Tabelle 109: Mann-Whitney-U-Test * Mutation Count: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	140
Tabelle 110: Verarbeitete Fälle* TMB: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	140
Tabelle 111: Deskriptive Statistik* TMB: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	140
Tabelle 112: Mann-Whitney-U-Test * TMB: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	142
Tabelle 113: Verarbeitete Fälle* CNVs: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	142
Tabelle 114: Deskriptive Statistik* CNVs: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	142
Tabelle 115: Mann-Whitney-U-Test* CNVs: <i>TP53wt</i> vs. <i>TP53mut</i> .....	143

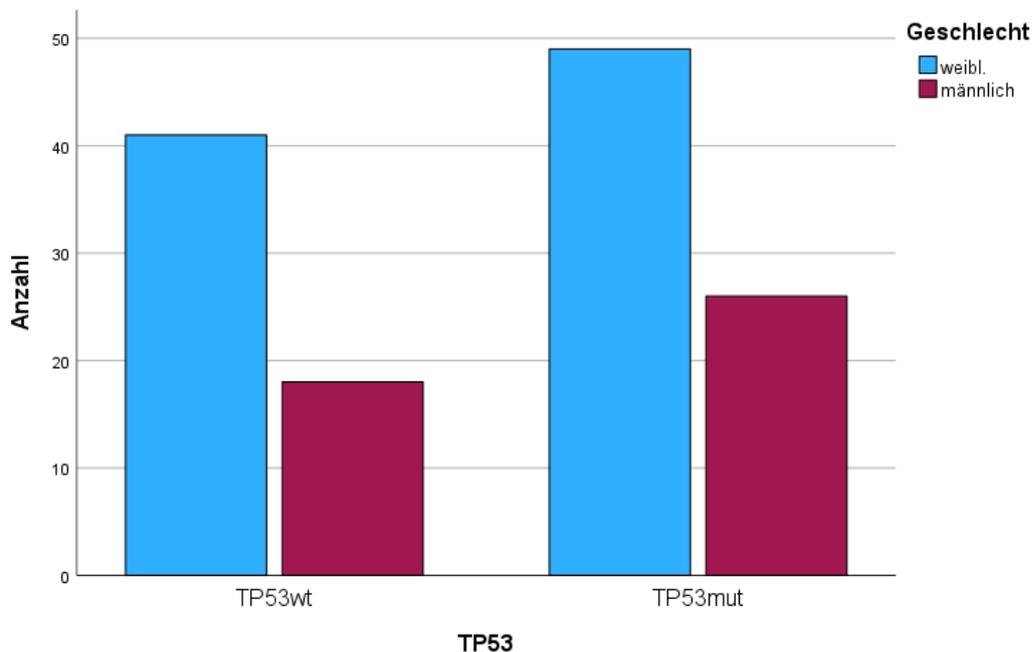
### 7.3 Gruppenvergleich TP53mut vs. TP53wt in der Gesamtzahl aller Fälle

#### 7.3.1. Geschlecht

Tabelle 85: Kreuztabelle\* Geschlecht: TP53wt vs. TP53mut

			Geschlecht		Gesamt
			weibl.	männlich	
TP53	TP53wt	Anzahl	41	18	59
		Erwartete Anzahl	39,6	19,4	59,0
		% von TP53	69,5%	30,5%	100,0%
		% von Geschlecht	45,6%	40,9%	44,0%
		% der Gesamtzahl	30,6%	13,4%	44,0%
	TP53mut	Anzahl	49	26	75
		Erwartete Anzahl	50,4	24,6	75,0
		% von TP53	65,3%	34,7%	100,0%
		% von Geschlecht	54,4%	59,1%	56,0%
		% der Gesamtzahl	36,6%	19,4%	56,0%
Gesamt		Anzahl	90	44	134
		Erwartete Anzahl	90,0	44,0	134,0
		% von TP53	67,2%	32,8%	100,0%
		% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	67,2%	32,8%	100,0%

Abbildung 33: Balkendiagramm\* Geschlecht: TP53wt vs. TP53mut



**Tabelle 86: Chi-Quadrat-Test\* Geschlecht: TP53wt vs. TP53mut**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,259 <sup>a</sup>	1	,611		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,105	1	,746		
Likelihood-Quotient	,260	1	,610		
Exakter Test nach Fisher				,712	,374
Zusammenhang linear-mit-linear	,257	1	,612		
Anzahl der gültigen Fälle	134				

### 7.3.2. Alter bei Erstdiagnose

**Tabelle 87: Verarbeitete Fälle\* Alter bei Erstdiagnose: TP53wt vs. TP53mut**

	TP53	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Alter bei Erstdiagnose	TP53wt	58	98,3%	1	1,7%	59	100,0%
	TP53mut	75	100,0%	0	0,0%	75	100,0%

**Tabelle 88: Deskriptive Statistik\* Alter bei Erstdiagnose: TP53wt vs. TP53mut**

	TP53	TP53		Statistik	Standardfehler	
		Mittelwert				
Alter bei Erstdiagnose	TP53wt	Mittelwert		66,10	1,417	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze		63,27	
			Obergrenze		68,94	
		5% getrimmtes Mittel		66,28		
		Median		67,50		
		Varianz		116,445		
		Standardabweichung		10,791		
		Minimum		45		
		Maximum		87		
		Spannweite		42		
		Interquartilbereich		15		
		Schiefe		-,364	,314	
	Kurtosis		-,695	,618		
	TP53mut	Mittelwert		65,08	1,111	
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Untergrenze		62,87		
		Obergrenze		67,29		
5% getrimmtes Mittel		65,32				

		Median	66,00	
		Varianz	92,642	
		Standardabweichung	9,625	
		Minimum	39	
		Maximum	85	
		Spannweite	46	
		Interquartilbereich	13	
		Schiefe	-,398	,277
		Kurtosis	-,120	,548

**Tabelle 89: Mann-Whitney-U-Test\* Alter bei Erstdiagnose: TP53wt vs. TP53mut**

	Alter bei Erstdiagnose
Mann-Whitney-U-Test	2018,500
Wilcoxon-W	4868,500
Z	-,711
Asymp. Sig. (2-seitig)	,477

a. Gruppenvariable: TP53

### 7.3.3. Pathologisches Stadium

**Tabelle 90: Kreuztabelle\* Pathologisches Stadium: TP53wt vs. TP53mut**

			Pathologisches Stadium				Gesamt
			1	2	3	4	
TP53	TP53wt	Anzahl	24	5	1	4	34
		Erwartete Anzahl	22,8	4,3	1,6	5,3	34,0
		% von TP53	70,6%	14,7%	2,9%	11,8%	100,0%
		% von Pathologisches Stadium	55,8%	62,5%	33,3%	40,0%	53,1%
		% der Gesamtzahl	37,5%	7,8%	1,6%	6,3%	53,1%
	TP53mut	Anzahl	19	3	2	6	30
		Erwartete Anzahl	20,2	3,8	1,4	4,7	30,0
		% von TP53	63,3%	10,0%	6,7%	20,0%	100,0%
		% von Pathologisches Stadium	44,2%	37,5%	66,7%	60,0%	46,9%
		% der Gesamtzahl	29,7%	4,7%	3,1%	9,4%	46,9%
Gesamt	Anzahl	43	8	3	10	64	
	Erwartete Anzahl	43,0	8,0	3,0	10,0	64,0	
	% von TP53	67,2%	12,5%	4,7%	15,6%	100,0%	
	% von Pathologisches Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	67,2%	12,5%	4,7%	15,6%	100,0%	

Abbildung 34: Balkendiagramm\* Pathologisches Stadium: TP53wt vs. TP53mut

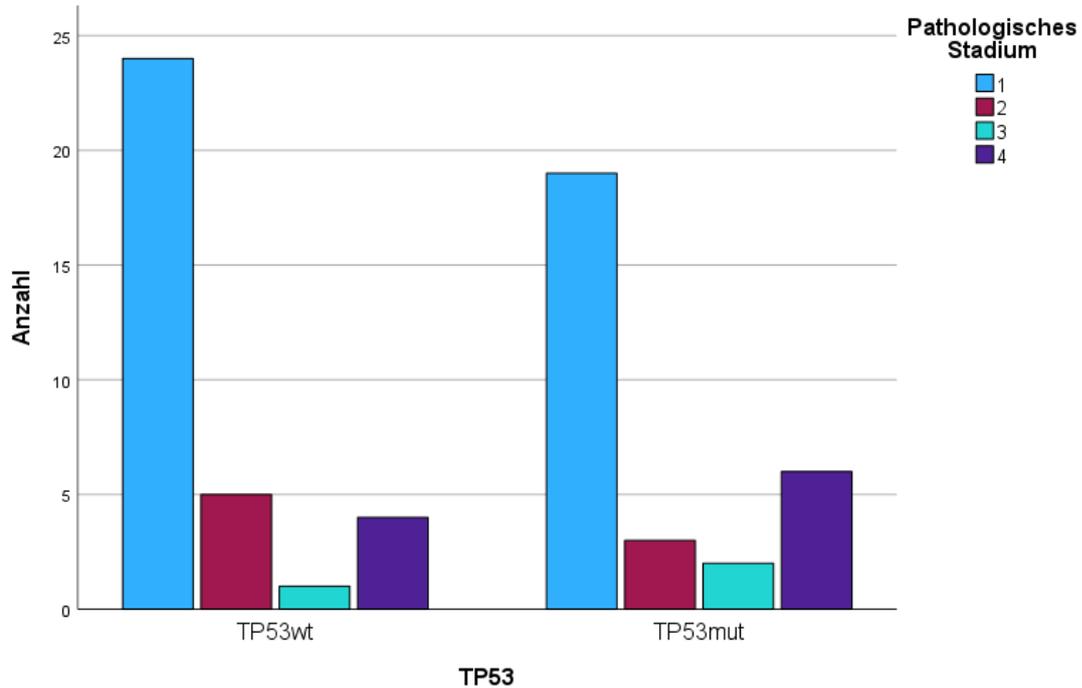


Tabelle 91: Chi-Quadrat-Test\* Pathologisches Stadium: TP53wt vs. TP53mut

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1,571 <sup>a</sup>	3	,666
Likelihood-Quotient	1,580	3	,664
Zusammenhang linear-mit-linear	,949	1	,330
Anzahl der gültigen Fälle	64		

### 7.3.4. Histologien/ Subtypen

Tabelle 92: Kreuztabelle\* Histologie/ Subtyp: TP53wt vs. TP53mut

		TP53		Gesamt	
		TP53wt	TP53mut		
Histologie/ Subtyp	azinär	Anzahl	10	8	18
		Erwartete Anzahl	9,9	8,1	18,0
		% von Histologie/Subtyp	55,6%	44,4%	100,0%
		% von TP53	30,3%	29,6%	30,0%
		% der Gesamtzahl	16,7%	13,3%	30,0%
	papillär	Anzahl	2	0	2
		Erwartete Anzahl	1,1	,9	2,0

		% von Histologie/Subtyp	100,0%	0,0%	100,0%
		% von TP53	6,1%	0,0%	3,3%
		% der Gesamtzahl	3,3%	0,0%	3,3%
azinär/papillär		Anzahl	6	2	8
		Erwartete Anzahl	4,4	3,6	8,0
		% von Histologie/Subtyp	75,0%	25,0%	100,0%
		% von TP53	18,2%	7,4%	13,3%
		% der Gesamtzahl	10,0%	3,3%	13,3%
	solide-CT		Anzahl	6	2
		Erwartete Anzahl	4,4	3,6	8,0
		% von Histologie/Subtyp	75,0%	25,0%	100,0%
		% von TP53	18,2%	7,4%	13,3%
		% der Gesamtzahl	10,0%	3,3%	13,3%
nicht solide-CT		Anzahl	3	3	6
		Erwartete Anzahl	3,3	2,7	6,0
		% von Histologie/Subtyp	50,0%	50,0%	100,0%
		% von TP53	9,1%	11,1%	10,0%
		% der Gesamtzahl	5,0%	5,0%	10,0%
lepidisch		Anzahl	1	2	3
		Erwartete Anzahl	1,7	1,4	3,0
		% von Histologie/Subtyp	33,3%	66,7%	100,0%
		% von TP53	3,0%	7,4%	5,0%
		% der Gesamtzahl	1,7%	3,3%	5,0%
gemischt		Anzahl	0	3	3
		Erwartete Anzahl	1,7	1,4	3,0
		% von Histologie/Subtyp	0,0%	100,0%	100,0%
		% von TP53	0,0%	11,1%	5,0%
		% der Gesamtzahl	0,0%	5,0%	5,0%
schlecht diff.		Anzahl	0	2	2
		Erwartete Anzahl	1,1	,9	2,0
		% von Histologie/Subtyp	0,0%	100,0%	100,0%
		% von TP53	0,0%	7,4%	3,3%
		% der Gesamtzahl	0,0%	3,3%	3,3%
moderat diff.		Anzahl	5	4	9
		Erwartete Anzahl	5,0	4,1	9,0

		% von Histologie/Subtyp	55,6%	44,4%	100,0%
		% von TP53	15,2%	14,8%	15,0%
		% der Gesamtzahl	8,3%	6,7%	15,0%
	gut diff.	Anzahl	0	1	1
		Erwartete Anzahl	,6	,5	1,0
		% von Histologie/Subtyp	0,0%	100,0%	100,0%
		% von TP53	0,0%	3,7%	1,7%
		% der Gesamtzahl	0,0%	1,7%	1,7%
Gesamt	Anzahl	33	27	60	
	Erwartete Anzahl	33,0	27,0	60,0	
	% von Histologie/Subtyp	55,0%	45,0%	100,0%	
	% von TP53	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	55,0%	45,0%	100,0%	

Abbildung 35: Balkendiagramm\* Histologie/ Subtyp: TP53wt vs. TP53mut

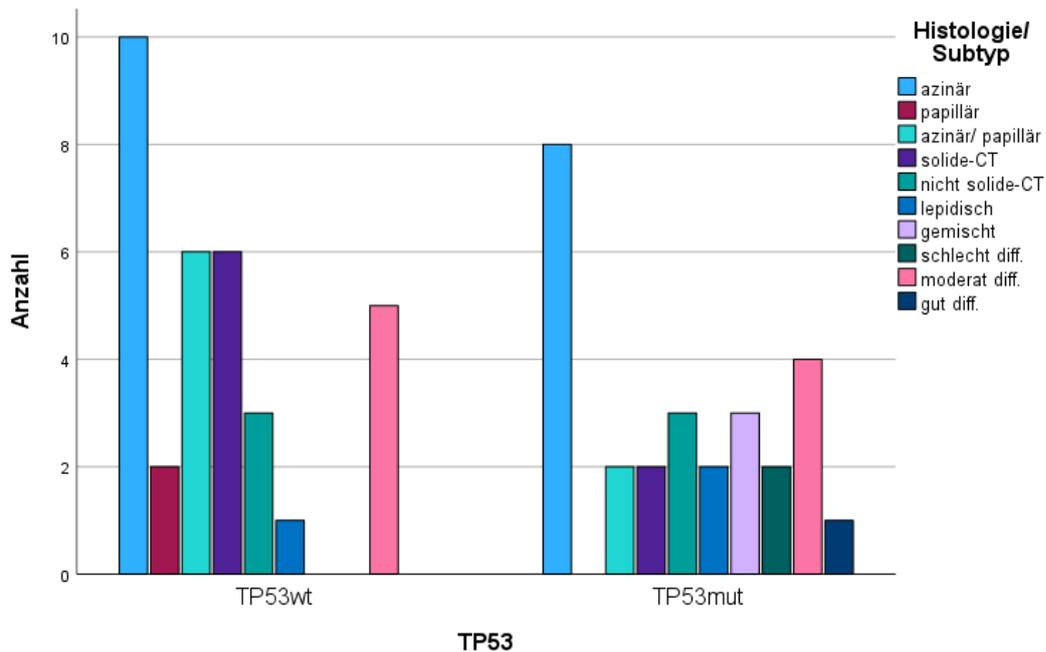


Tabelle 93: Chi-Quadrat-Test\* Histologie/ Subtyp: TP53wt vs. TP53mut

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	12,189 <sup>a</sup>	9	,203
Likelihood-Quotient	15,349	9	,082
Zusammenhang linear-mit-linear	2,428	1	,119

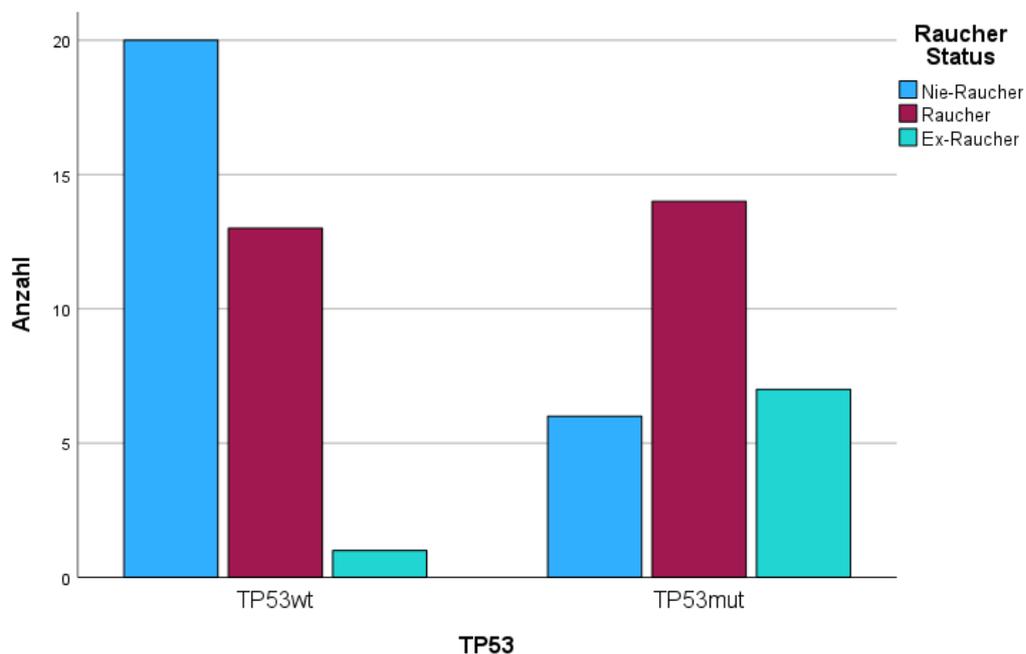
Anzahl der gültigen Fälle	60		
---------------------------	----	--	--

### 7.3.5. Raucherstatus und Packyears

Tabelle 94: Kreuztabelle\* Raucherstatus: TP53wt vs. TP53mut

			Raucher Status			Gesamt
			Nie-Raucher	Raucher	Ex-Raucher	
TP53	TP53wt	Anzahl	20	13	1	34
		Erwartete Anzahl	14,5	15,0	4,5	34,0
		% von TP53	58,8%	38,2%	2,9%	100,0%
		% von Raucherstatus	76,9%	48,1%	12,5%	55,7%
		% der Gesamtzahl	32,8%	21,3%	1,6%	55,7%
	TP53mut	Anzahl	6	14	7	27
		Erwartete Anzahl	11,5	12,0	3,5	27,0
		% von TP53	22,2%	51,9%	25,9%	100,0%
		% von Raucherstatus	23,1%	51,9%	87,5%	44,3%
		% der Gesamtzahl	9,8%	23,0%	11,5%	44,3%
Gesamt		Anzahl	26	27	8	61
		Erwartete Anzahl	26,0	27,0	8,0	61,0
		% von TP53	42,6%	44,3%	13,1%	100,0%
		% von Raucherstatus	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	42,6%	44,3%	13,1%	100,0%

Abbildung 36: Balkendiagramm\* Raucherstatus: TP53wt vs. TP53mut



**Tabelle 95: Chi-Quadrat-Test\* Raucherstatus: TP53wt vs. TP53mut**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	11,423 <sup>a</sup>	2	,003
Likelihood-Quotient	12,247	2	,002
Zusammenhang linear-mit-linear	11,175	1	<,001
Anzahl der gültigen Fälle	61		

**Tabelle 96: Verarbeitete Fälle\* PackYears: TP53wt vs. TP53mut**

	TP53	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
PackYears	TP53wt	29	49,2%	30	50,8%	59	100,0%
	TP53mut	20	26,7%	55	73,3%	75	100,0%

**Tabelle 97: Deskriptive Statistik\* PackYears: TP53wt vs. TP53mut**

	TP53	Statistik		Standardfehler	
PackYears	TP53wt	Mittelwert	6,83	2,621	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	1,46	
			Obergrenze	12,20	
		5% getrimmtes Mittel	4,76		
		Median	,00		
		Varianz	199,186		
		Standardabweichung	14,113		
		Minimum	0		
		Maximum	58		
		Spannweite	58		
		Interquartilbereich	5		
		Schiefe	2,452	,434	
	Kurtosis	5,870	,845		
	TP53mut	Mittelwert	21,03	5,930	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	8,62	
			Obergrenze	33,44	
		5% getrimmtes Mittel	18,70		
		Median	10,00		
		Varianz	703,265		
Standardabweichung		26,519			
Minimum		0			
Maximum	84				
Spannweite	84				

		Interquartilbereich	30	
		Schiefe	1,486	,512
		Kurtosis	1,425	,992

Abbildung 37: Boxplots\* PackYears: TP53wt vs. TP53mut

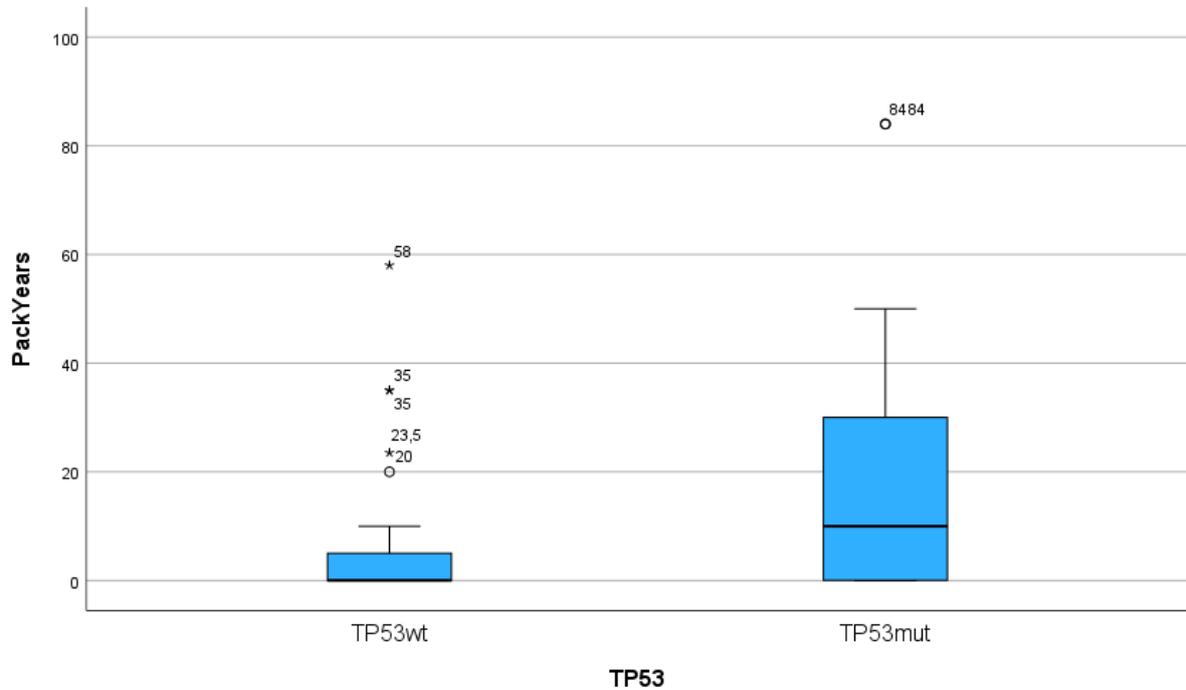


Tabelle 98: Mann-Whitney-U-Test\* PackYears: TP53wt vs. TP53mut

	PackYears
Mann-Whitney-U-Test	169,000
Wilcoxon-W	604,000
Z	-2,566
Asymp. Sig. (2-seitig)	,010
a. Gruppenvariable: TP53	

### 7.3.6. Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit (in Monaten)

Tabelle 99: Verarbeitete Fälle\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TP53wt vs. TP53mut

TP53	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
TP53wt	16	7	9	56,3%
TP53mut	19	12	7	36,8%
Gesamt	35	19	16	45,7%

**Tabelle 100: Mittelwerte und Mediane\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TP53wt vs. TP53mut**

TP53	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schät- zer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schät- zer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Unter- grenze	Ober- grenze			Unter- grenze	Ober- grenze
TP53wt	39,633	5,015	29,804	49,461	48,100	11,996	24,588	71,612
TP53mut	23,186	5,292	12,813	33,559	14,400	5,252	4,106	24,694
Gesamt	30,858	3,870	23,272	38,444	35,500	13,978	8,103	62,897

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Tabelle 101: Perzentilen\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TP53wt vs. TP53mut**

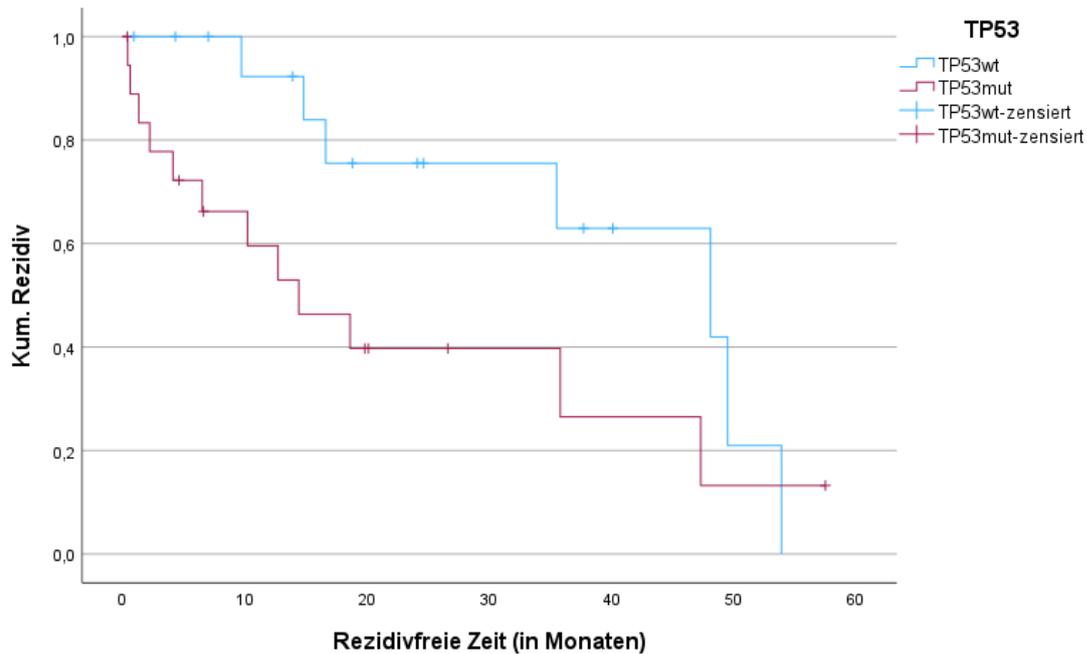
TP53	Perzentile					
	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
TP53wt	49,500	2,472	48,100	11,996	35,500	15,204
TP53mut	47,300	12,529	14,400	5,252	4,100	3,205
Gesamt	49,500	1,318	35,500	13,978	10,200	4,288

**Tabelle 102: Log Rank Test\* Kaplan-Meier Analyse der rezidivfreien Zeit: TP53wt vs. TP53mut**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,209	1	,073

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von TP53.

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve der rezidivfreien Zeit: TP53wt vs. TP53mut



### 7.3.7. Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit (in Monaten)

Tabelle 103: Verarbeitete Fälle\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: TP53wt vs. TP53mut

TP53	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
TP53wt	34	9	25	73,5%
TP53mut	55	30	25	45,5%
Gesamt	89	39	50	56,2%

Tabelle 104: Mittelwerte und Mediane\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: TP53wt vs. TP53mut

TP53	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schät- zer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schät- zer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Unter- grenze	Ober- grenze			Untergrenze	Obergrenze
TP53wt	63,732	7,632	48,772	78,692	.	.	.	.
TP53mut	36,946	3,480	30,125	43,766	38,000	8,455	21,428	54,572
Gesamt	50,647	4,543	41,743	59,551	43,000	5,788	31,656	54,344

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

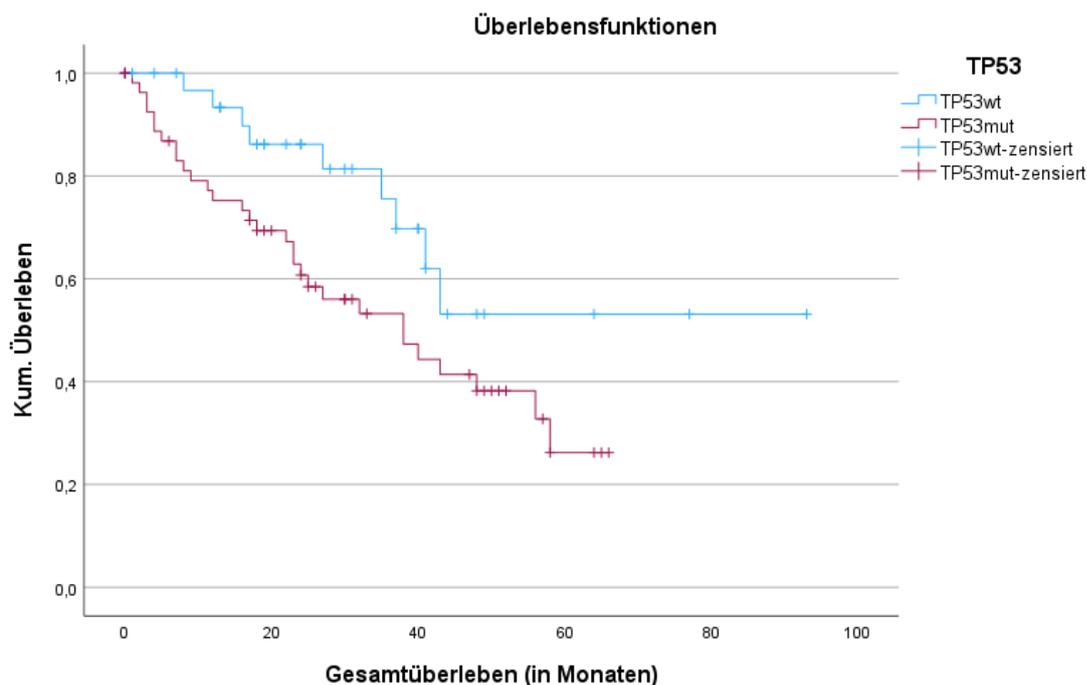
**Tabelle 105: Perzentilen\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: TP53wt vs. TP53mu**

Perzentile				
TP53	50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
TP53wt			37,000	8,645
TP53mut	38,000	8,455	16,000	5,261
Gesamt	43,000	5,788	22,000	4,815

**Tabelle 106: Log Rank Test\* Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit: TP53wt vs. TP53mut**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,291	1	,038
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von TP53.			

**Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve der Überlebenszeit: TP53wt vs. TP53mut**



### 7.3.8. Mutation Count

**Tabelle 107: Verarbeitete Fälle\* Mutation Count: TP53wt vs. TP53mut**

	TP53	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Mutation Count	TP53wt	59	100,0%	0	0,0%	59	100,0%
	TP53mut	75	100,0%	0	0,0%	75	100,0%

**Tabelle 108: Deskriptive Statistik\* Mutation Count: TP53wt vs. TP53mut**

	TP53			Statistik	Standardfehler
Mutation Count	TP53wt	Mittelwert		20,12	4,841
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	10,43	
			Obergrenze	29,81	
		5% getrimmtes Mittel		13,31	
		Median		4,00	
		Varianz		1382,555	
		Standardabweichung		37,183	
		Minimum		1	
		Maximum		177	
		Spannweite		176	
		Interquartilbereich		24	
		Schiefe		3,099	,311
		Kurtosis		10,019	,613
		TP53mut	Mittelwert		42,16
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Untergrenze	,02	
			Obergrenze	84,30	
	5% getrimmtes Mittel		17,27		
	Median		8,00		
	Varianz		33544,109		
	Standardabweichung		183,151		
	Minimum		2		
	Maximum		1582		
	Spannweite		1580		
Interquartilbereich		9			
Schiefe		8,255	,277		
Kurtosis		70,107	,548		

Abbildung 40: Boxplots\* Mutation Count: TP53wt vs. TP53mut

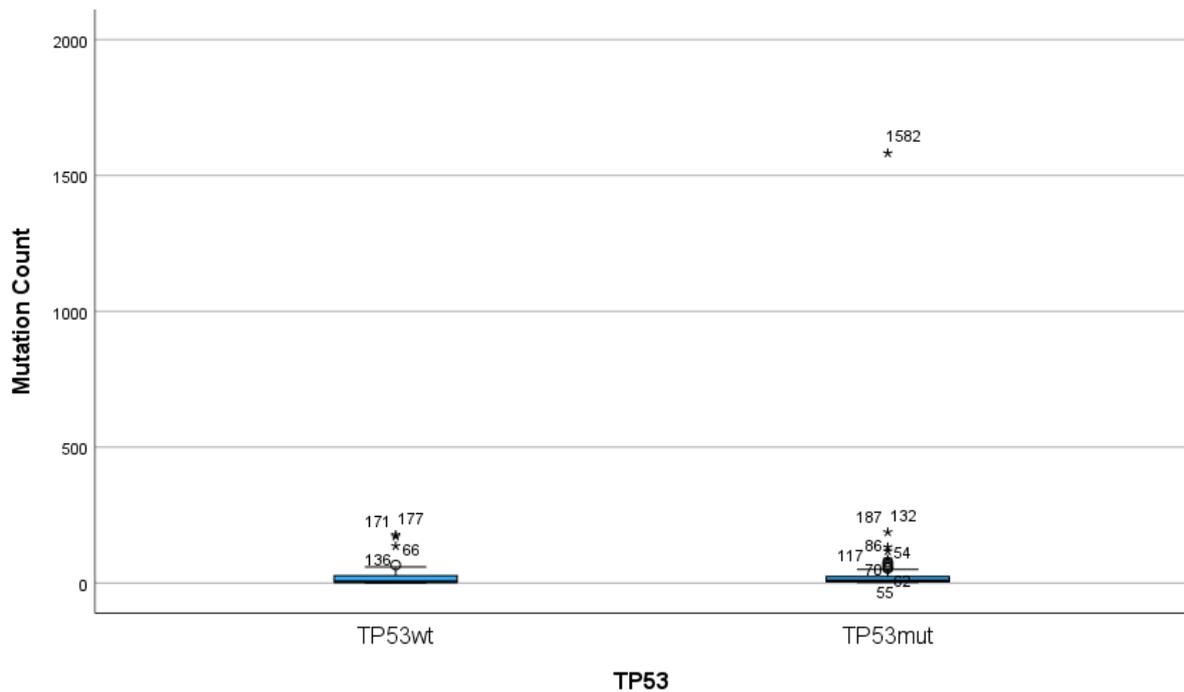


Tabelle 109: Mann-Whitney-U-Test \* Mutation Count: TP53wt vs. TP53mut

	Mutation Count
Mann-Whitney-U-Test	1582,000
Wilcoxon-W	3352,000
Z	-2,834
Asymp. Sig. (2-seitig)	,005
a. Gruppenvariable: TP53	

### 7.3.9. Tumor Mutational Burden (TMB) nonsynonymous

Tabelle 110: Verarbeitete Fälle\* TMB: TP53wt vs. TP53mut

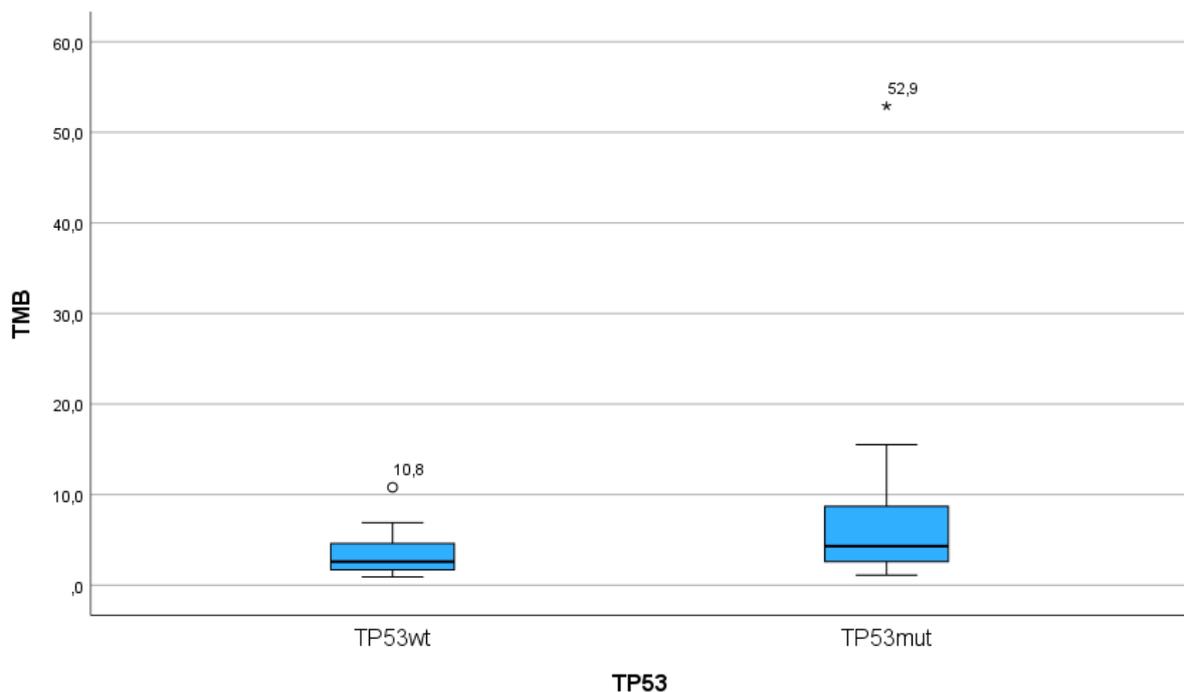
	TP53	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
TMB	TP53wt	58	98,3%	1	1,7%	59	100,0%
	TP53mut	71	94,7%	4	5,3%	75	100,0%

Tabelle 111: Deskriptive Statistik\* TMB: TP53wt vs. TP53mut

TMB	TP53wt	TP53		Statistik	Standardfehler
		Mittelwert			
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Untergrenze	2,729
		Obergrenze	3,809		

		5% getrimmtes Mittel	3,124		
		Median	2,600		
		Varianz	4,218		
		Standardabweichung	2,0537		
		Minimum	,9		
		Maximum	10,8		
		Spannweite	9,9		
		Interquartilbereich	3,1		
		Schiefe	1,163	,314	
		Kurtosis	1,645	,618	
	TP53mut	Mittelwert	6,241	,7885	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	4,669	
			Obergrenze	7,814	
			5% getrimmtes Mittel	5,446	
			Median	4,300	
			Varianz	44,143	
			Standardabweichung	6,6440	
			Minimum	1,1	
			Maximum	52,9	
			Spannweite	51,8	
			Interquartilbereich	6,2	
			Schiefe	5,127	,285
			Kurtosis	34,947	,563

Abbildung 41: Boxplots\* TMB: TP53wt vs. TP53mut



**Tabelle 112: Mann-Whitney-U-Test \* TMB: TP53wt vs. TP53mut**

	TMB
Mann-Whitney-U-Test	1245,000
Wilcoxon-W	2956,000
Z	-3,856
Asymp. Sig. (2-seitig)	<,001
a. Gruppenvariable: TP53	

**7.3.10. Count of Copy Number Variations (CNVs)**

**Tabelle 113: Verarbeitete Fälle\* CNVs: TP53wt vs. TP53mut**

	TP53	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
CNVs	TP53wt	59	100,0%	0	0,0%	59	100,0%
	TP53mut	75	100,0%	0	0,0%	75	100,0%

**Tabelle 114: Deskriptive Statistik\* CNVs: TP53wt vs. TP53mut**

	TP53	Statistik	Standardfehler		
CNVs	TP53wt	Mittelwert	31,05	10,299	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	10,43	
			Obergrenze	51,67	
		5% getrimmtes Mittel	17,22		
		Median	2,00		
		Varianz	6258,325		
		Standardabweichung	79,110		
		Minimum	0		
		Maximum	458		
		Spannweite	458		
		Interquartilbereich	7		
		Schiefe	3,665	,311	
		Kurtosis	15,382	,613	
	TP53mut	Mittelwert	61,77	19,506	
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	22,91			
	Obergrenze	100,64			
5% getrimmtes Mittel	30,02				
Median	3,00				
Varianz	28535,475				
Standardabweichung	168,924				
Minimum	0				

	Maximum	990	
	Spannweite	990	
	Interquartilbereich	13	
	Schiefe	3,776	,277
	Kurtosis	15,495	,548

Abbildung 42: Boxplots\* CNVs: TP53wt vs. TP53mut

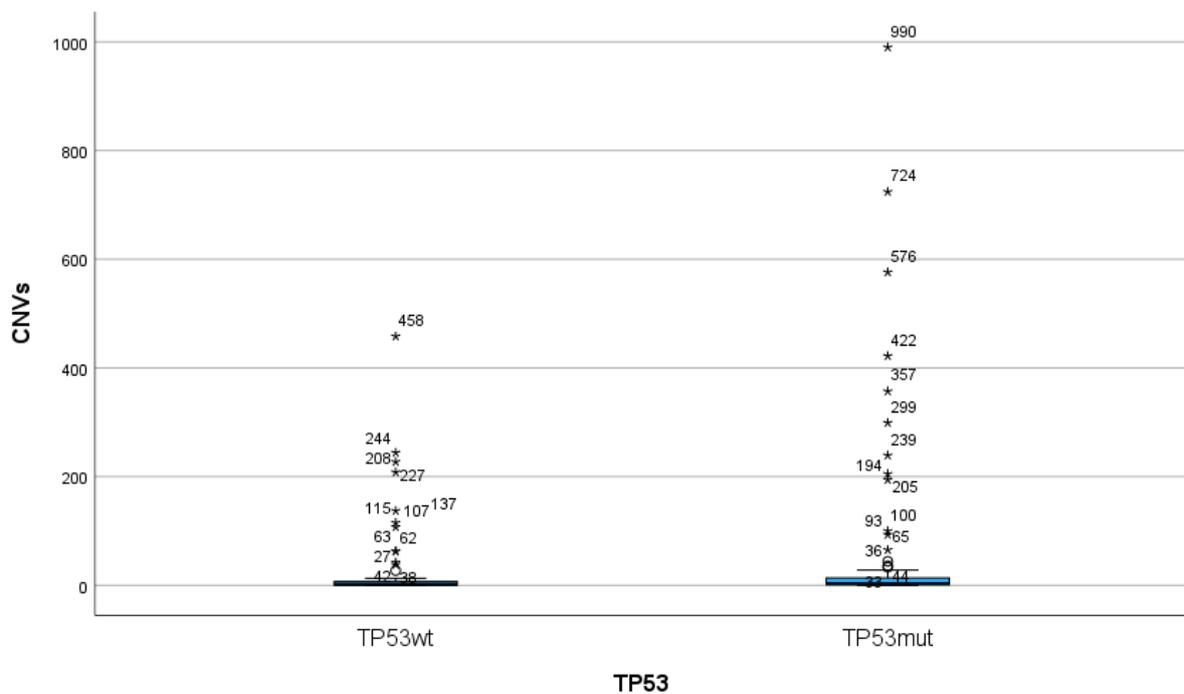


Tabelle 115: Mann-Whitney-U-Test\* CNVs: TP53wt vs. TP53mut

	CNVs
Mann-Whitney-U-Test	1854,000
Wilcoxon-W	3624,000
Z	-1,620
Asymp. Sig. (2-seitig)	,105
a. Gruppenvariable: TP53	

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen:**

### **8.1 Fortune Journals: Journal of Cancer Science and Clinical Therapeutics**

Ein Teil der Ergebnisse dieser Arbeit wurde am 11. März 2024 im Fortune Journals: Journal of Cancer Science and Clinical Therapeutics unter dem Titel „Concurrent TERT Amplifications in EGFR Mutated Lung Adenocarcinoma are Associated with Higher Levels of Copy Number Aberrations - A Hypothesis-Generating Study“<sup>252</sup> mit Zustimmung von Prof. Dr. Anne Maria Schultheis veröffentlicht.