

Diplomarbeit

Eine retrospektive Analyse zum Einfluss des Blutzuckers auf
das Therapieansprechen bei Patienten und Patientinnen mit
nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen unter ambulanter
Immuntherapie

eingereicht von

Sindy Ivanic

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde (Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik für Innere
Medizin

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr.med.univ. et scient.med. Armin Gerger,
MBA

und

Dr.med.univ. Michael Maximilian Schober

Graz, 06. November 2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06. November 2018

Sindy Ivanic e.h.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich all jenen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit und im gesamten Studium begleitet, unterstützt und motiviert haben.

Besonderer Dank gilt meinen Betreuern, Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr.med.univ. et scient.med. Armin Gerger, MBA und Dr. med. univ. Michael Maximilian Schober, die mir dieses Thema bereitgestellt haben und mich im Rahmen dieser Arbeit mit hilfreichen Anregungen, konstruktiver Kritik und ausführlichen Anleitungen sehr unterstützt haben.

Ebenfalls möchte ich mich bei der Studienzentrale der klinischen Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik Graz, der klinischen Abteilung für Pulmonologie der Universitätsklinik Graz und Dr. Vasile Foris, PhD für die Bereitstellung und Sammlung der für die Arbeit erforderlichen Daten, sowie bei Frau Dipl.-Ing. BSc Pregartner Gudrun für die Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung, bedanken.

Bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Harald Sourij möchte ich mich für das Engagement bei der Projektplanung bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden und Freundinnen bedanken, die meine Studienzeit mit wunderschönen Erinnerungen bereichert haben.

Abschließend möchte ich mich bei meinen wundervollen Eltern, Beti und Ranko, und meiner liebevollen Schwester Nancy bedanken, die mir dieses Studium erst ermöglicht haben. Sie sind mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden, haben mich motiviert und ermutigt und mich in schwierigen Phasen ertragen.

Ohne sie wäre ich nicht die Person, die ich heute bin.

Ich bin euch unendlich dankbar für Alles!!!

Zusammenfassung

Einleitung

Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome zählen zu den häufigsten Tumorentitäten weltweit und weisen, trotz zahlreicher neuer Therapiemöglichkeiten, eine sehr hohe Mortalitätsrate auf. Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren sind die vielversprechendsten neuen Ansätze in der Therapie von fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Ziel der Analyse war es zu untersuchen ob Hyperglykämien (BZ ≥ 100 mg/dL) einen prognostisch ungünstigen Risikofaktor für das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS) darstellen.

Material und Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse wurden insgesamt 84 Patienten und Patientinnen mit diagnostizierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome, die im Zeitraum von Oktober 2015 bis August 2018 in den Ambulanzen der klinischen Abteilung für Onkologie und der klinischen Abteilung für Pulmologie am Universitätsklinikum Graz, eine Immuntherapie mit Nivolumab (n=54) oder Pembrolizumab (n=30) erhalten haben, erfasst. Die Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte Medocs erhoben und mit statistischen Methoden wie Häufigkeitsverteilungen, Kaplan-Meier-Schätzer, Log-rank Tests sowie univariablen Cox-Regressionsanalysen analysiert. Für die Beurteilung des Einflusses des Blutzuckers auf die Prognose wurde als primärer Endpunkt OS und PFS herangezogen.

Ergebnisse

Mittels Cox-Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss des Blutzuckers auf OS (p=0,343) und PFS (p=0,123) nachgewiesen werden.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte jedoch eine Tendenz zugunsten der Hypothese, dass der Blutzucker mit verkürztem OS und PFS assoziiert ist. Das mediane OS der hyperglykämien Gruppe liegt bei 22 Monaten, im Vergleich dazu kann das mediane OS der nicht-hyperglykämien Gruppe nicht angegeben werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer während des gesamten Beobachtungszeitraumes über 50% liegt (p=0,343). Das mediane PFS der hyperglykämien Patienten und Patientinnen liegt bei 6 Monaten [95%CI: 3,43-8,57] im Vergleich zum medianen PFS von 13 Monaten [95%CI: 2,45-23,56] der nicht-hyperglykämien Gruppe (p=0,123). Aufgrund der fehlenden Signifikanz mittels Log-rank Test sind diese Ergebnisse statistisch nicht aussagekräftig.

Conclusio

Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Das kann jedoch an einem Selektionsbias liegen.

Abstract

Introduction

Non-small cell lung carcinomas are among the most common tumor entities worldwide and, despite numerous new therapeutic options, they still have a very high mortality rate. Immunotherapies with checkpoint-inhibitors are the most promising new approach in the treatment of advanced stages of the disease. The aim of the analysis was to investigate whether hyperglycemia (BG $\geq 5,5$ mmol/L) represents a prognostically unfavorable risk factor for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Material and Methods

In a retrospective data analysis, a total of 84 patients with diagnosed NSCLC were included, who received an immunotherapy with Nivolumab (n=54) or Pembrolizumab (n=39) in the outpatient department of the clinical department for oncology and the clinical department for pulmonology at the University Hospital Graz between October 2015 and August 2018. The data were collected from MEDOCS electronic patient record and analyzed using statistical methods such as frequency distributions, Kaplan-Meier estimators, log-rank tests and univariate Cox-regression analyses. For the assessment of the influence of the blood sugar on the prognosis, OS and PFS were used as primary endpoints.

Results

By means of Cox regression analysis, no significant influence of the blood sugar on OS ($p = 0.343$) and PFS ($p = 0.123$) could be detected.

However, the Kaplan-Meier curve showed a trend in favor of the hypothesis, that blood sugar is associated with shortened OS and PFS. The median OS of the hyperglycemic group is 22 months, in comparison the median OS of the non-hyperglycaemic group can't be evaluated as the Kaplan-Meier estimator is above 50% throughout the observation period ($p = 0.343$). The median PFS of the hyperglycemic patients is 6 months [95% CI: 3.43-8.57] compared to the median PFS of 13 months [95% CI: 2.45-23.56] of the non-hyperglycemic patients group ($p = 0.123$). Due to the lack of significance through log-rank tests, these results are not statistically meaningful.

Conclusion

The hypothesis could not be confirmed. However, this may be due to a selection bias.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagung	3
Zusammenfassung	4
<i>Einleitung</i>	4
<i>Material und Methoden</i>	4
<i>Ergebnisse</i>	4
<i>Conclusio</i>	4
Abstract	5
<i>Introduction</i>	5
<i>Material and Methods</i>	5
<i>Results</i>	5
<i>Conclusion</i>	5
Glossar und Abkürzungen	8
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1. Einleitung	11
1.1. Hintergrund.....	11
1.1.1. Epidemiologie Lungenkarzinome und Klassifikation von NSCLC.....	11
1.1.2. Staging nach UICC-Kriterien.....	12
1.2. Therapie NSCLC	14
1.2.1. Allgemeine Therapiemöglichkeiten und Guidelines.....	15
1.2.1.1. Therapie Stadium I und II.....	15
1.2.1.2. Therapie Stadium III	15
1.2.1.3. Therapie Stadium IV	16
1.2.2. Subklassifikation von NSCLC	16
1.2.3. Zielgerichtete Therapien	18
1.2.4. Immuntherapie NSCLC.....	20
1.2.4.1. Grundlagen.....	20

1.2.4.2.	Immun-Checkpoint-Inhibitoren	21
1.2.4.3.	Nebenwirkungen.....	24
1.2.4.4.	Weitere prädiktive Biomarker in der Immuntherapie.....	25
1.3.	Einfluss von Diabetes Mellitus auf die Karzinogenese	26
1.3.1.	Hyperglykämie.....	26
1.3.2.	Insulinresistenz und Hyperinsulinämie.....	29
1.4.	Wechselwirkung zwischen Antineoplastischen Therapien, Blutzucker und Tumorwachstum	30
1.5.	Diabetes Mellitus und Lungenkarzinome	31
2.	Material und Methoden	33
2.1.	Studiendesign.....	33
2.2.	Studienkohorte	33
2.3.	Studienziel.....	33
2.4.	Primäre Hypothese.....	33
2.5.	Endpunkte der Studie	34
2.6.	Statistische Methoden	34
3.	Ergebnisse.....	36
3.1.	Demographische Charakteristika.....	36
3.2.	Deskriptive Statistik	37
3.2.1.	Blutzucker-Spiegel bei Therapiestart	38
3.3.	Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Schätzer.....	39
3.3.1.	Vergleich des Einflusses der BZ-Konzentration auf das Gesamtüberleben (OS)	39
3.3.2.	Vergleich des Einflusses der BZ-Konzentration auf das progressionsfreie Überleben (PFS).....	40
3.4.	Analyse des Einflusses von Blutzuckerkonzentrationen auf OS und PFS mittels von Cox-Regressions-Analyse.....	41
4.	Diskussion.....	43
4.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	44
4.2.	Einschränkungen.....	45
4.3.	Conclusio.....	45
	Literaturverzeichnis.....	47

Glossar und Abkürzungen

95%CI	95% Konfidenzintervall
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
BASC	Bronchalveolar stem cells – Bronchoalveolare Stammzellen
BZ	Blutzucker
CT	Computer-Tomographie
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DM	Diabetes Mellitus
EBUS-TBNA	Endobrachial ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration
EGFR	Epidermal growth Faktor Rezeptor
EML4-ALK	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 and anaplastic lymphoma kinase
ESMO	European Society For Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Fluordesoxyglukose - Positronen-Emissions-Tomographie
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
NLR	Neutrophilen zu Lymphozyten Ratio
NSCLC	Non-small-cell lung cancer – Nichtkleinzellige Lungenkarzinome
OS	Overall-survial - Gesamtüberleben
PD-1	Programmed Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death Rezeptor Ligand-1
PFS	Progression-free survival – Progressionsfreies Überleben
PID	Patienten- und Patientinnenidentifikationsnummer
ROS	Reactive oxygen species – Reaktive Sauerstoffspezies
TZD	Thiazolidinedione oder auch Glitazone genannt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Subklassifikation bei Biopsie-Verfahren, bei denen wenig Tumorgewebe gewonnen werden kann durch Immunhistochemische Marker (2)	17
Abbildung 2: Immunvermittelte Anti-Tumor Reaktion. APC, Antigenpräsentierende Zelle; CTL, zytotoxische T-Zellen (21)	20
Abbildung 3: Einfluss von Hyperglykämien auf die Tumorprogression (48)	27
Abbildung 4: Überblick über durch Hyperglykämien induzierte zelluläre Mechanismen, die zu DNA Veränderungen führen. (49)	28
Abbildung 5: Die Wechselbeziehung zwischen Krebstherapie, Insulin Resistenz oder auch Hyperglykämien und Tumorwachstum. (68)	31
Abbildung 6: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Therapiestartes	37
Abbildung 7: Histogramm der Blutzuckerkonzentration in mg/dL bei Therapiestart	39
Abbildung 8: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen hyperglykämien (rote Linie) und nicht-hyperglykämien (blaue Linie) Patienten und Patientinnen mittels Kaplan-Meier-Kurve	40
Abbildung 9: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen hyperglykämien (rote Linie) und nicht-hyperglykämien (blaue Linie) Patienten und Patientinnen mittels Kaplan-Meier-Kurve	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bar Chart der Region-spezifischen Inzidenz von Lungenkarzinomen im Jahr 2018, Alterstandardisiert (1).....	11
Tabelle 2: Staging und Gruppierung laut UICC TNM 8 (6).....	14
Tabelle 3: Genveränderungen und Target-Therapie-Möglichkeiten von Lungenkarzinomen (2)	19
Tabelle 4: PD-L1 Immuntherapien und Testungsverfahren (Assay conditions) (2)	22
Tabelle 5: Patienten- und Patientinnencharakteristika	38
Tabelle 6: Univariable Cox-Regressionsanalyse.....	42

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

1.1.1. Epidemiologie Lungenkarzinome und Klassifikation von NSCLC

Weltweit ist das Lungenkarzinom die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung (11,6% aller Krebserkrankungen) und hat die höchste krebsspezifische Mortalität aufzuweisen (18,4% aller Todesfälle aufgrund von Karzinomen). Geschlechterspezifisch betrachtet ist das Lungenkarzinom die häufigste Karzinomentität unter Männern, und dritthäufigste unter Frauen (1).

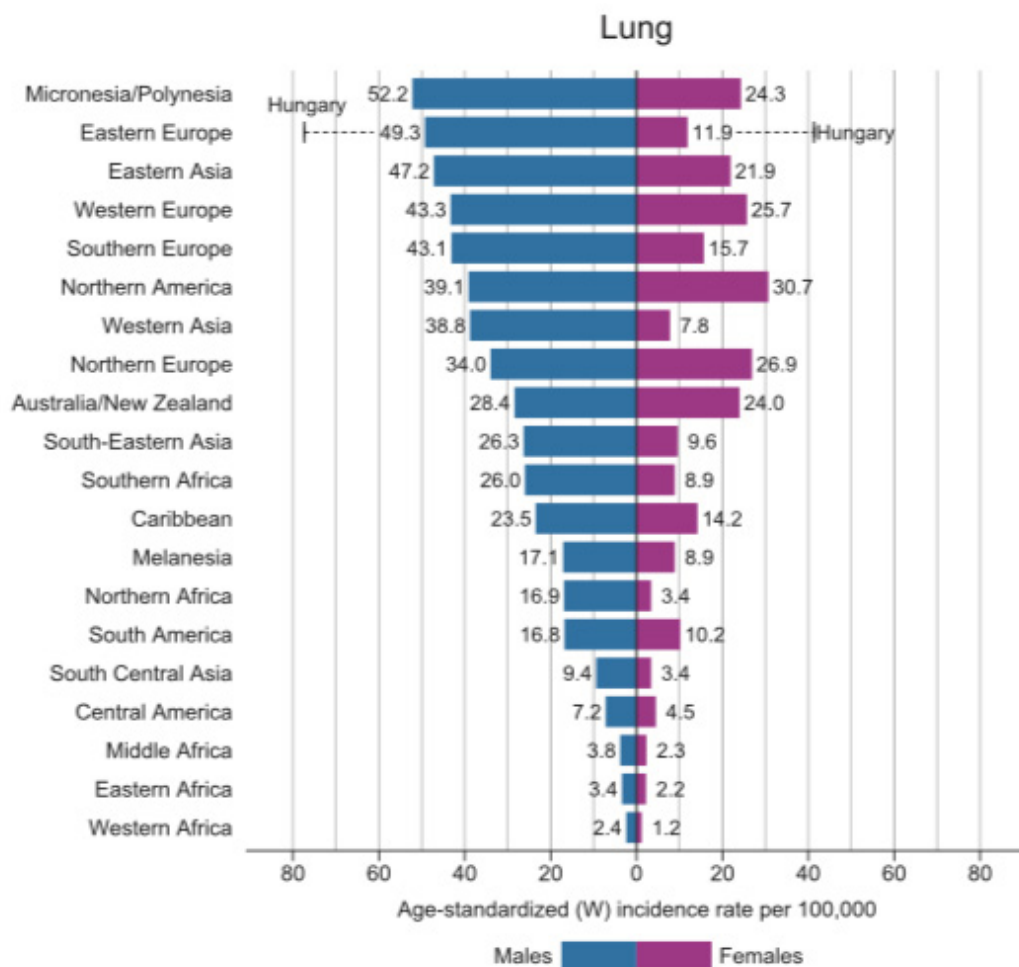


Tabelle 1: Bar Chart der Region-spezifischen Inzidenz von Lungenkarzinomen im Jahr 2018, Alterstandardisiert (1)

Unter den Lungenkarzinomen gibt es über 50 histomorphologische Subtypen, jedoch werden sie im klinischen Alltag grob in zwei Hauptgruppen unterteilt: kleinzellige und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome, welche sich unter anderem durch ihre Zellteilungsrate unterscheiden. Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome oder Non-small cell lung carcinoma (NSCLC) haben eine deutlich geringere Zellteilungs- und Wachstumsrate als kleinzellige und sind die häufigste Form von Lungenkarzinomen (80-85% der Fälle), mit dem Adenokarzinom (40-50%) und dem Plattenepithelkarzinom (20-30%) als dominierende histologische Subtypen (2–4).

Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle NSCLC Patienten und Patientinnen liegt bei 18%, im Stadium I nach anatomischer Resektion bis zu 60-80% (5).

Klinisch wird jedoch nur ein geringer Anteil an Patienten und Patientinnen mit NSCLC bereits im Frühstadium (Stadium I und II) diagnostiziert und über 60% der Betroffenen weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits lokale oder fortgeschrittene Metastasen auf (Stadium III und IV), weshalb eine chirurgische Resektion nicht mehr als Therapieoption in Betracht gezogen werden kann (2).

1.1.2. Staging nach UICC-Kriterien

Die Union for International Cancer Control (UICC) legte als Klassifikation für NSCLC die TNM (Tumor, Node, Metastasis) Klassifikation fest, welche seit Jänner 2017 als internationaler Standard gilt. (Tabelle 2) (6)

T steht für die Tumorgröße des Primärtumors in cm und wird in folgende Subgruppen eingeteilt: (7–9)

- **Tis:** Carcinoma in Situ
- **T1:**
T1a <1cm; **T1b** >1cm bis <2cm; **T1c** >2cm bis <3cm
- **T2:**
T2a >3cm bis <4cm; **T2b** >4cm bis <5cm

Zusatzkriterien: Atelektasen/Pneumonitis und/oder Involvierung des Hauptbronchus

- **T3:**
>5cm bis <7cm
Zusatzkriterien: Infiltration des Zwerchfells, N. phrenicus, mediastinaler Pleura und/oder parietalem Perikard, Atelektasen/Pneumonitis
- **T4:**
>7cm
Zusatzkriterien: Infiltration des Zwerchfells, Mediastinums, Herz, Gefäße, Trachea, N.recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina

N steht für den Lymphknotenbefall

- N0 = kein Lymphknotenbefall
- N1 = Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten
- N2 = Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
- N3 = Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsilateral oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten

und **M** für Fernmetastasen

- M0 = keine vorhanden
- M1 = vorhanden

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a-c T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a-c T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	T1a-c T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stage IIIC	T3, T4	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1
Stage IVA	Any T	Any N	M1a, M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

TNM, tumour, node and metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.

Tabelle 2: Staging und Gruppierung laut UICC TNM 8 (6)

1.2. Therapie NSCLC

Da Symptome bei der Mehrheit von Patienten und Patientinnen erst auftreten, wenn die Erkrankung bereits sehr fortgeschritten ist, ist eine kurative Therapie oft nicht mehr möglich (7,10).

Der Großteil der Patienten und Patientinnen haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium der Erkrankung (III oder IV) (2).

Ein Screening im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung hat sich aufgrund des Risikos für falsch positive Ergebnisse noch nicht etabliert, jedoch haben Studien gezeigt, dass CT-Untersuchungen von Hochrisiko-Gruppen (Raucher, Alter zwischen 55 und 74 Jahren) zu einer Verringerung der durch Lungenkarzinome bedingten Mortalität um 20% führen können (7,10).

1.2.1. Allgemeine Therapiemöglichkeiten und Guidelines

Die Therapie erfolgt abhängig vom Stadium, Histopathologie und vom Allgemeinzustand des Patienten oder der Patientin (7).

1.2.1.1. Therapie Stadium I und II

In diesen frühen Stadien ist die chirurgische Entfernung die empfohlene Therapie der Wahl und sollte bei allen Patienten und Patientinnen als primäre Therapie erwogen werden, vorausgesetzt die Patienten und Patientinnen sind anhand ihres allgemeinen Gesundheitszustandes operationstauglich.

Ist das Risiko einer operativen Behandlung zu groß, wird eine primäre Radiotherapie empfohlen.

Eine adjuvante Chemotherapie, welche per definitionem eine Chemotherapie im Anschluss an eine operative Sanierung ist, wird verabreicht bei Patienten und Patientinnen mit resezierten NSCLC im Stadium II und III und kann auch im Stadium IB verabreicht werden, wenn der Primärtumor über 4cm groß ist. Dabei wird eine 2-fach Therapiekombination mit Cisplatin in den ESMO-Guidelines angegeben.

Eine molekulare Tumoranalyse und somit zielgerichtete Therapie wird adjuvant noch nicht eingesetzt (7).

1.2.1.2. Therapie Stadium III

Bei allen Patienten und Patientinnen muss vor Therapiebeginn ein CT und/oder PET-CT durchgeführt werden um Metastasen zu detektieren, da dies großen Einfluss auf die Therapieplanung hat.

Im lokal fortgeschrittenen und nicht metastasiertem Stadium kann man zwischen resezierbarem und nicht resezierbarem Tumor unterscheiden.

Bei resezierbaren Tumoren wird die Operation mit anschließender adjuvanter Chemotherapie und post-operativer Radiotherapie empfohlen.

Im Fall von einer präoperativ diagnostizierten einstufigen N2-Erkrankung (Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder sub- karinalen Lymphknoten),

hat man die Möglichkeit der chirurgischen Resektion und adjuvanter Chemotherapie, Induktionschemotherapie oder Radiochemotherapie mit darauffolgender Resektion.

Bei mehrstufiger N2 oder N3 Diagnose wird eine Chemoradiotherapie als Therapiestandard in den ESMO-Guidelines angegeben.

Die Entscheidung welche Therapie gewählt wird, sollte immer in multidisziplinären Tumorboards besprochen werden.

Nicht-resezierbare Stadium III Tumore sollten mit einer Chemoradiotherapie behandelt werden.

Personalisierte Therapien im Stadium III werden derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien verabreicht (7).

1.2.1.3. Therapie Stadium IV

Im Stadium IV ist die Erkrankung fortgeschritten und es sind bereits Metastasen aufgetreten. In diesem Stadium ist der Therapieansatz palliativ, was bedeutet, dass eine maximale Verlängerung der Lebenszeit und Lebensqualität unter optimaler Symptomkontrolle im Vordergrund steht.

Die gängigen Therapieoptionen der Wahl waren bislang Chemotherapie und Strahlentherapie.

In den letzten 10 Jahren haben sich jedoch in diesem Bereich viele neue Möglichkeiten ergeben. Durch molekulare Analysen und große genetische Studien wie dem Clinical Lung Cancer Genome Project, konnten viele Driver-Mutationen entdeckt werden, die zu großen Fortschritten in der Entwicklung der zielgerichteten Therapie geführt haben. Als vielversprechendster Ansatz in diesem Gebiet gilt jedoch die Immuntherapie (2).

1.2.2. Subklassifikation von NSCLC

Der Schwerpunkt des Therapiemanagements von Lungenkarzinomen hat sich in den letzten Jahren immer mehr von der klassischen zytotoxischen Chemo- und Strahlentherapie auf personalisierten Therapie verlagert, da man Lungenkarzinome nun nicht mehr nur binär in kleinzellige und nicht-kleinzellige

Lungenkarzinome einteilt, sondern vielmehr als eine äußerst heterogene Erkrankung sieht (11).

Als Grundvoraussetzung für den Einsatz von zielgerichteten Therapien und Immuntherapien in der personalisierten Behandlung von fortgeschrittenen Stadien des NSCLC, müssen die heterogenen genetischen Charakteristiken des Tumors bekannt sein. Aus diesem Grund ist die präzise morphologische und molekulargenetische Subklassifikation des Tumors essentiell (2).

Da in diesen Stadien die chirurgische Resektion des Tumors für die morphologische Diagnostik nicht mehr möglich ist, werden minimal invasive Techniken, wie EBUS-TBNA, CT oder die Ultraschall-gesteuerte transthorakale Nadel-Aspiration angewandt (12). Der Nachteil dieser Techniken ist, dass nur wenig Material im Vergleich zur chirurgischen Resektionen gewonnen werden kann, was die Analyse, vor allem bei wenig differenziertem Tumorgewebe, erschweren kann (2,13). Aus diesem Grund wurden immunhistochemische Marker definiert um die präzise Subklassifikation zu ermöglichen und somit die adäquate Therapiewahl zu treffen. (Abbildung 1)

Die meisten NSCLC können jedoch anhand der histomorphologischen Analyse mit Hämotoxylin und Eosin subklassifiziert werden (2).

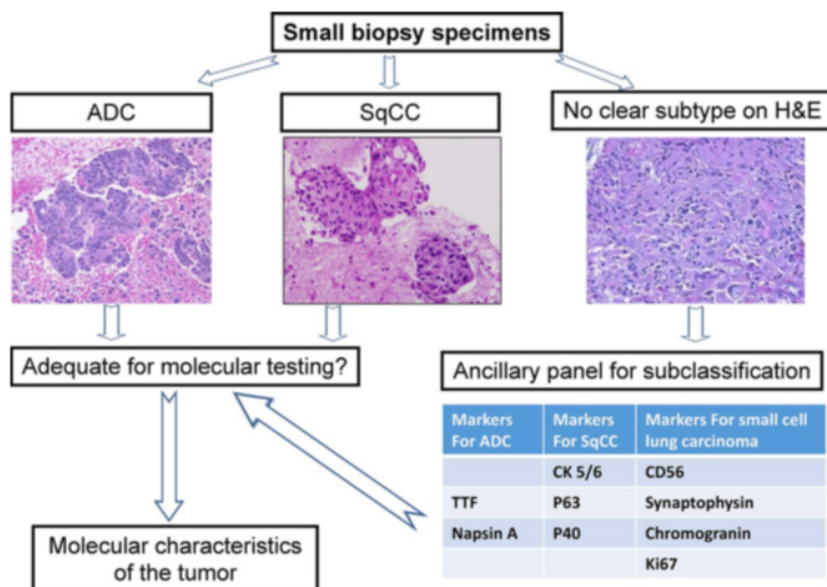


Abbildung 1: Subklassifikation bei Biopsie-Verfahren, bei denen wenig Tumorgewebe gewonnen werden kann durch Immunhistochemische Marker (2)

Ausgehend von dieser Subklassifikation ist der nächste Schritt im Therapiemanagement die Analyse der prädiktiven Biomarker für die Therapiewahl, welche für zielgerichtete Therapien in *Tabelle 3* dargestellt werden (11).

1.2.3. Zielgerichtete Therapien

Genmutationen in Rezeptoren oder Protein-Kinasen führen zu unkontrolliertem Wachstum, Proliferation und Tumorüberleben und sind auch als onkogene Driver Mutationen bekannt. Onkogene Driver Mutationen, die als pharmakologische Ziele in Frage kommen, sind in beinahe 60% der Adenokarzinome der Lunge und in bis zu 80% der Plattenepithelkarzinome der Lunge nachweisbar (14). Zielgerichtete Therapien, oder auch Target-Therapien genannt, zielen auf die Produkte dieser Mutationen ab in Form von monoklonalen Rezeptor-Antikörpern (mAbs) oder Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKIs) (15).

Die Entdeckung von EGFR- und EML4-ALK- Driver Mutationen in Adenokarzinomen der Lunge haben die Entwicklung zielgerichteter Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren und Crizotinib (ROS1-Inhibitor und ALK-Inhibitor) ermöglicht (2,16–18).

Große Genom-Studien und Analysen von molekularen Signalwegen in NSCLC haben die Anzahl der zielgerichteten Therapien und klinischen Studien rapide gesteigert und so weitere Therapiemöglichkeiten erschaffen. (*Tabelle 3*)

Diese gehören nun zur Therapie der Wahl und haben zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufes bei bestimmten Subtypen nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome geführt (18).

Gene	PATHWAY	ABERRATIONS	%ADC	%SqCC	%SCLC	Drugs, approved and investigational
EGFR	RTK	Mutation Amplification	20–30% > 20%	rare 7%		Erlotinib, Gefitinib, Afatinib (approved), Dacomitinib, Cetuximab, Necitumumab, Neratinib
ALK		Fusion with EML4 and other rare partners	3–13%			Crizotinib (approved), X-396, Ceritinib (LDK378); Ganetespib, AUY922, AT13387
MET		Mutation, amplification post-treatment with EGFR inhibitor	5% 20%			1. TKI: Tivantinib, Cabozantinib, Crizotinib 2. Monoclonal Ab: Onartuzumab, AMG102, Ficluzumab
ERBB2		Mutation, Amplification	2–4% 5–10%			Trastuzumab, Afatinib, Neratinib, MGH22
ERBB3		Mutation		2%		MM-121
ROS		Mutation	1.5%			Crizotinib, AT13387 (HSP90)
RET		Translocation with KIF5B and other genes	1–2%			Vandetanib, Cabozantinib?
FGFR1		Amplification	1–3%	22%	6%	AZD4547, BGJ 398, BIBF 1120/nintedanib, dovitinib, HGS1036
DDR2		Mutation		3.8%		Dasatinib
IGF1R		Overexpression	ND	ND	95%	AXL1717, OSI-906
KRAS	RAS	Mutation	30%	5%		Selumetinib, Trametinib, MEK162, and BKM120,
NF1			8–10%	11%		everolimus, sirolimus AUY922, BYL719, Reolysin
HRAS				3%		MEK162
NRAS			< 1%	< 1%		
RASA1				4%		
BRAF	RAF	Mutations	6%	4%		Vemurafenib (only for V600E)
PIK3CA	PI3K	Mutation	rare	16%		BKM120, PX-866, GDC-0941
PTEN		Deletion	rare	8%		BKM120, PX-866, GDC-0941 (PI3K), MK-2206 (AKT)
AKT1,2,3			rare	16%(AKT3) 20%		MK-2206
TSC1,2				all		
LKB1	LKB1/AMPK	Mutation	15–30%	6%		Everolimus, sirolimus, temsirolimus
MDM2	TP53	Amplification	20%	2%		Biguanide compounds
CDKNA2/p16INK4	RB1/CDK	Deletions, silencing, mutation	> 20%	70%		Inhibitors of TP53–MDM2 interaction CDK inhibitors PD0332991, BAY1000394
MYC MYCN MYCL	Transcriptional regulators	Amplification	31%	rare	16%	Aurora kinase inhibitors, BH3 mimetics

Tabelle 3: Genveränderungen und Target-Therapie-Möglichkeiten von Lungenkarzinomen (2)

1.2.4. Immuntherapie NSCLC

1.2.4.1. Grundlagen

Die Immuntherapie ist ein Therapieverfahren, bei dem das körpereigene Abwehrsystem mobilisiert wird um Krebszellen zu erkennen und zu zerstören. Das Verfahren beruht auf den Eigenschaften des Immunsystems und seiner Komponenten, die einen ständigen Schutz durch Überwachung bieten, indem sie kontinuierlich durch den Körper wandern, spezifisch gegen Tumorzellen arbeiten und durch Gedächtnisfunktionen ein Tumorrezidiv verhindern (19).

Der physiologische immunvermittelte Anti-Tumor-Zyklus (*Abbildung 2*) beginnt mit der Freisetzung von Antigenen durch den zerfallenden Tumor, welche von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen werden. Im nächsten Schritt wandern die APCs in Lymphknoten und präsentieren die Tumorantigene den CD8 positiven zytotoxischen T-Zellen. Zytotoxische T-Zellen gelangen dann über die Blutbahn zum Tumor und zerstören diesen (20,21).

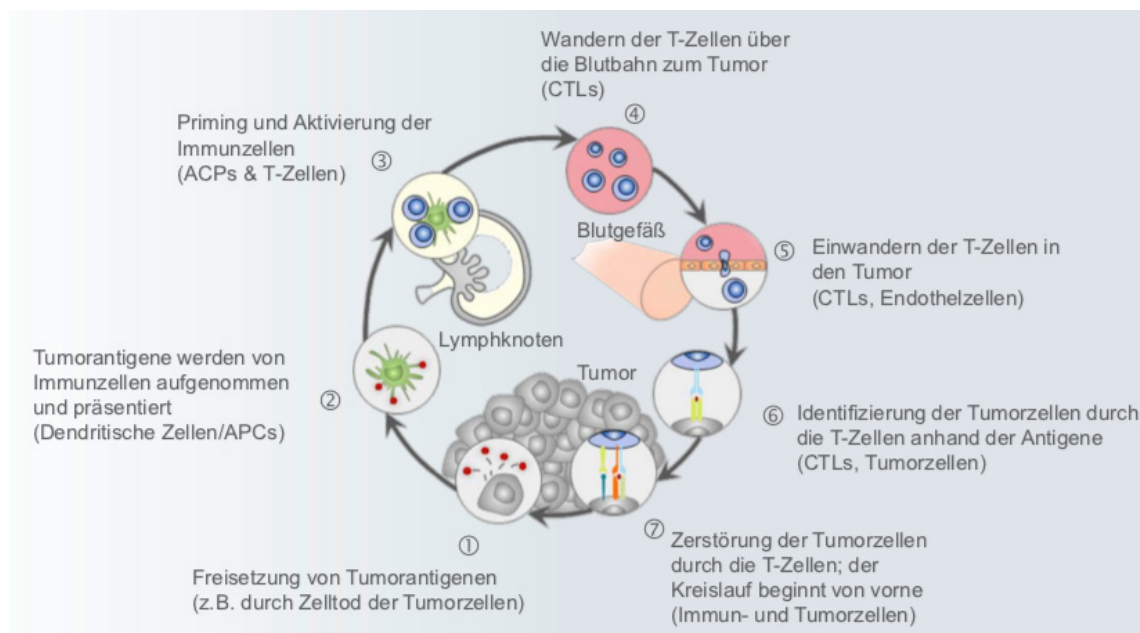


Abbildung 2: Immunvermittelte Anti-Tumor Reaktion.
APC, Antigenpräsentierende Zelle; CTL, zytotoxische T-Zellen (21)

Krebszellen entkommen diesem physiologischen Kreislauf jedoch durch so genanntes Immunoediting, welches in drei Phasen abläuft: (22)

- **Eliminationsphase:**
In dieser Phase werden Tumorantigene vom Immunsystem erkannt und die Krebszellen vom Immunsystem angegriffen und zerstört.
- **Gleichgewichtsphase:**
Diese Phase tritt nur ein, wenn das Immunsystem nicht alle Tumorzellen in der Eliminationsphase zerstört hat. Es werden weiterhin Tumorzellen zerstört, jedoch bilden sich auch neue, mutierte Tumorzellen, die lernen sich vor dem Immunsystem zu verstecken.
- **Escape-Phase:**
Die mutierten Tumorzellen schaffen es sich zu vermehren, ohne vom Immunsystem erkannt und zerstört zu werden und der Tumor wird schließlich klinisch sichtbar.

1.2.4.2. Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Ein Mechanismus den Krebszellen nutzen um das Immunsystem auszuschalten, ist das Benutzen von Signalwegen, die das Immunsystem inhibieren. Diese werden Immun-Checkpoints genannt und deren am besten erforschte Vertreter sind CTLA-4 und PD-1, der von T-Lymphozyten, B-Zellen und natürlichen Killerzellen exprimiert wird (11).

Fast 30% der fortgeschrittenen NSCLC exprimieren in hohem Ausmaß das Oberflächenantigen PD-L1, welches nach Bindung an den PD-1 Rezeptor der Immunzellen zu einer Inhibierung der CD8 zytotoxischen Immunantwort führt und der daraus resultierenden Anti-Tumor-Immunreaktion, die zu programmiertem Zelltod führt (2,11,20).

Immun-Checkpoint-Inhibitoren wurden entwickelt um diese Toleranz-Signalwege von Krebszellen zu erkennen und zu unterdrücken, indem monoklonale Antikörper an diese binden und somit die PD-1/PD-L1 Interaktion blockieren (11,20,23).

Die Verwendung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren setzt eine präzise Subklassifizierung des Tumors und eine Erhebung des Levels an PD-L1 Expression des Tumors durch immunhistochemische Verfahren voraus. Die unterschiedlichen Präparate benötigen jedoch jeweils verschiedenartige Testungsverfahren, die sich außerdem in ihrer Interpretation und Bewertung unterscheiden. Eine einheitliche Bewertungsskala würde den Einsatz im klinischen Alltag erleichtern (13,24,25). (Tabelle 4)

Eine Überexpression des PD-L1 ist prädiktiv für einen besseren klinischen Outcome in NSCLC unter Immuntherapie (20).

Ein negatives Rezeptorstatusergebnis bedeutet jedoch nicht, dass die Patienten und Patientinnen nicht auf die Immuntherapie ansprechen. Leider sprechen aber auch ungefähr die Hälfte der Patienten und Patientinnen mit hoher Rezeptorexpression nicht auf die Checkpoint-Inhibitor-Therapie an. Aus diesem Grund werden neue prädiktive Biomarker und Therapiekombinationen erforscht, um die Patienten und Patientinnen herauszufiltern, die auf die Immuntherapie positiv ansprechen könnten. Damit würde man nur den Patienten oder die Patientinnen, die von der Therapie profitieren, behandeln und außerdem Nebenwirkungen verhindern sowie auch die finanziellen Auswirkungen der sehr teuren Therapien auf das Gesundheitssystem reduzieren (20).

Checkpoint inhibitors	Target	Antibody Clone	Assay conditions	Detection System
Atezolizumab ¹ [Tecentriq, Genentech/Roche, South San Francisco, CA]	PD-L1	SP142 [Ventana] Rabbit monoclonal	Ventana SP142 assay	Ventana Benchmark ULTRA platform
Durvalumab ² [AstraZeneca, Wilmington, DE]	PD-L1	SP263 [Ventana] Rabbit monoclonal	Ventana SP263 assay	Ventana Benchmark ULTRA platform
Nivolumab ¹ [Opdivo, Bristol-Muers Squibb, Lawrenceville, NJ]	PD-1	28-8 [Dako] Rabbit monoclonal	Dako/Agilent 28-8 assay	Dako Link 48 platform
Pembrolizumab ¹ [Keytruda, Merck&Co Inc, Kenilworth, NJ]	PD-1	22C3 [Dako] Mouse monoclonal	Dako/Agilent 22c3 assay	Dako Link 48 platform
N/A	N/A	E1L3N ³ [Cell Signaling] Rabbit monoclonal	PD-L1(E1L3N)XP from Cell Signaling	Leica Bond platform

1: FDA approved therapy

2: in clinical trials

3: in investigation

Tabelle 4: PD-L1 Immuntherapien und Testungsverfahren (Assay conditions) (2)

Zu den derzeit von der FDA und der EMA zugelassen Checkpoint-Inhibitoren zählen Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab und Durvalumab (15,20,26–29). In Österreich ist derzeit eine Erstattung der Therapiekosten durch die Krankenversicherungen nicht vorgesehen, die Behandlung muss daher über die Krankenanstaltenträger oder vom Patienten oder der Patientin selbst finanziert werden. Zur Therapie werden je nach Indikation Pembrolizumab, Nivolumab oder Atezolizumab verwendet.

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen PD-1 und das erste als First-Line-Therapie eingesetzte Immuntherapeutikum bei NSCLC mit hoher Expression von PD-L1, welche laut KEYNOTE-024 Studie definiert ist als Expression in über 50% der Krebszellen (20,30).

Laut Reck et al. haben Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen und einer PD-L1 Expression bei über 50% der Krebszellen unter Therapie mit Pembrolizumab eine signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) von 4 Monaten und signifikant erhöhte Gesamtüberlebenszeit (OS) um 6% nach 6 Monaten. Außerdem zeigten sie weniger Nebenwirkungen als bei Patienten und Patientinnen, die eine Platin-basierte zytotoxische Chemotherapie erhalten (30).

In der KEYNOTE-189 Studie wurde zudem untersucht, welchen Vorteil eine Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Chemotherapie auf OS und PFS bei nicht vortherafierten, metastasierten NSCLC, ohne EGFR oder ALK Mutationen, hat. Dabei stellten Gandhi et al fest, dass die Kombinationstherapie ein signifikant längeres PFS und OS aufweist als eine Chemotherapie mit Pemetrexed und einem Platin-basiertem Zytostatikum allein (31).

Nivolumab, ein Antikörper gegen PD-1 zeigte in Kombination mit Ipilimumab, einem Antikörper gegen CTLA-4 in einer von Hellmann et al. durchgeführten Studie, signifikante Verbesserungen in der Therapie von Stadium IV NSCLC oder Tumorrezidiven, die noch nicht mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Die 1-Jahres PFS-Rate war um 29,4% höher als die der Patienten und Patientinnen, die nur eine Chemotherapie erhalten haben. Die Patienten und Patientinnen wurden in dieser Studie anhand der Tumor Mutationslast jedoch vorselektiert, welcher als neuer unabhängiger Biomarker für das Immuntherapieansprechen gilt (32).

Forde et al. führten eine Studie durch, bei der eine neoadjuvante Therapie mit Nivolumab bei Patienten und Patientinnen mit nicht vorthera­piertem, resezierbarem NSCLC im Stadium I, II und IIIA verabreicht wurde und 4 Wochen nach der ersten Dosis die chirurgische Resektion durchgeführt wurde. 45% der resezierten Tumore zeigten ein Ansprechen im Sinne einer „pathological response“ auf das Immuntherapeutikum. Weiters kam es kaum zu Nebenwirkungen oder Verzögerungen bei der Operationsplanung. Im peripheren Blut konnten neoantigen-spezifische T-Zell Klone nachgewiesen werden (33).

1.2.4.3. Nebenwirkungen

Immun-Checkpoints sind wichtig in der Aufrechterhaltung der immunologischen Homöostase und beteiligt an der Immuntoleranz von körpereigenen Molekülen, welche Autoimmunitäten verhindert, indem sie Immunantworten inhibieren oder aktivieren. Krebszellen nutzen diese Signalwege, um selbst einer Immunreaktion zu entkommen. Immuntherapeutika blockieren diese Signalwege und führen so zu einer T-Zell-spezifischen Immunantwort, die gegen den Tumor gerichtet ist (34,35).

Eine Funktionsstörung dieser Checkpoints kann jedoch zu einer massiven, unkontrollierten Immunreaktion führen, welche sich klinisch in einer Vielzahl an immunologischen und entzündlichen Nebenwirkungen manifestiert, die normales Körpergewebe betreffen (15,35). Betroffene Organsysteme sind die Haut, der gastrointestinale Trakt, Schleimhäute, Leber, Lungen, das endokrine System und der Bewegungsapparat. Dabei kann es unter anderem zu Hautausschlägen, Fieber und Schüttelfrost, Kolitis, Hepatitis, Pneumonie und pathologischen Frakturen kommen (15,34–38).

Matsuura et al. beschrieben einen klinischen Fall eines männlichen Patienten, der im Rahmen einer Drittlinien-Therapie mit Nivolumab, bei einem Plattenepithelkarzinom der Lunge, einen fulminanten Ausbruch von Typ-I-Diabetes erlitt. Aufgrund des vermehrten Einsatzes von Immuntherapien empfahlen sie eine genaue Blutzucker-Überwachung während der Therapie (39).

Von Ghosn et al. wurde die subakute ataxisch-sensorische Neuropathie als Nebenwirkung des durch Pembrolizumab induzierten Neuro-Sjögren's Syndrom, beschrieben (40).

Eine sehr seltene Nebenwirkung wurde von Appelbaum et al. beschrieben. Dabei kam es im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab zur Neuritis des Plexus myentericus, welche zu einer fulminant verlaufenden gastrointestinalen Parese geführt hat und letal endete (41).

Aufgrund dieses breiten Nebenwirkungsprofils, ist es besonders wichtig die Patienten und Patientinnen vor der Therapie zu selektieren, die auch am wahrscheinlichsten auf die Therapie ansprechen werden und bei denen der potentielle Nutzen überwiegt. Aus diesem Grund ist das Evaluieren prädiktiver Biomarker sehr wichtig (20).

1.2.4.4. Weitere prädiktive Biomarker in der Immuntherapie

Tumor Mutational Burden, oder auch Tumor Mutationslast, ist ein neuer, unabhängiger Biomarker der eine prädiktive Aussagekraft über das Ansprechen der Immuntherapie hat (11,32). Er beschreibt die Anzahl der tumor-spezifischen, nicht-synonymen Mutationen im Exom des Tumorgewebes (32,42).

Analysen der CheckMate568 Studien haben ergeben, dass ein Tumor Mutational Burden von mindestens 10 Mutationen pro Megabase als effizienter Cut-Off Wert in der Selektion der Patienten und Patientinnen dienen kann, die auf eine First-Line-Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bei einem Stadium IV NSCLC oder Rezidiv ansprechen, und das unabhängig vom PD-L1 Status (32).

Ein weiterer potentieller Biomarker ist die Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Ratio. Sie wird berechnet aus der absoluten Anzahl an Neutrophilen dividiert durch die absolute Anzahl an Lymphozyten im peripheren Blut und gibt Auskunft über systemische Entzündungsreaktionen im Körper.

Die Rolle von Entzündungen in Entstehung und Verbreitung von zahlreichen Karzinomen ist bereits bekannt und wird assoziiert mit schlechterer Prognose (43).

Nakaya et al. eruierten die NLR als nützlichen Marker zur Vorhersage über Prognose und Progression bei fortgeschrittenen NSCLC (44).

1.3. Einfluss von Diabetes Mellitus auf die Karzinogenese

Bis zu 18% aller Patienten und Patientinnen mit Krebsneuerkrankungen leiden unter DM, der Einfluss und die prognostische Signifikanz werden in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten ermittelt (45–53).

Epidemiologischen Studien zufolge haben Patienten und Patientinnen, die an Diabetes Mellitus erkrankt sind, eine höhere Prävalenz an Krebs zu erkranken, ein erhöhtes Risiko für Tumorprogression sowie eine erhöhte Mortalitätsrate im Verlauf von Krebserkrankungen (45–47,50,53,54).

Als Risikofaktoren für die Karzinogenese kommen Pathomechanismen und Folgen des DM in Frage, wie zum Beispiel Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, chronische Entzündungen und erhöhtes IGF-1. Die Wahl von weniger aggressiven Therapien bei Patienten und Patientinnen mit DM, ein erhöhtes Komplikationsrisiko und eine erhöhte Toxizität von Chemotherapien können wiederum eine höhere Mortalitätsrate begünstigen (48,52,53,55–57).

1.3.1. Hyperglykämie

Als Hyperglykämie wird eine zu hohe BZ-Konzentration bezeichnet, welche durch absoluten Insulinmangel bei DM Typ I oder durch Insulinresistenz bei DM Typ II ausgelöst wird (48,49).

Hyperglykämien werden in Studien als direkter Einflussfaktor auf die Tumorprogression genannt und können zu Proliferation, Invasion, Inhibition der Apoptose, Migration und auch Metastasierung von Krebszellen über verschiedene Mechanismen führen (46,48–52,55). (*Abbildung 3*)

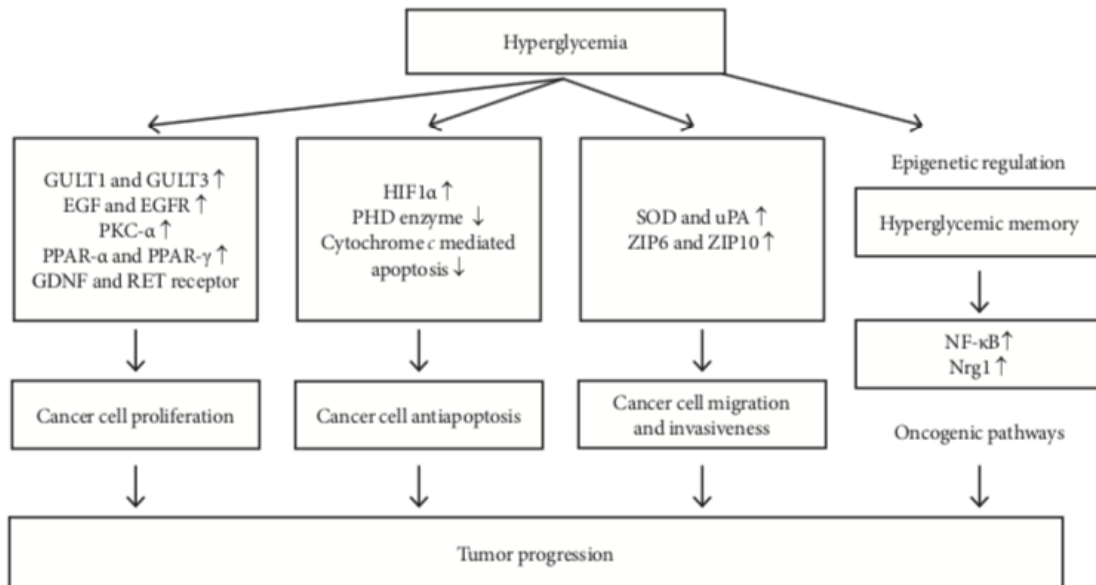


Abbildung 3: Einfluss von Hyperglykämien auf die Tumorprogression (48)

Der Warburg-Effekt wird theoretisch als einer dieser Mechanismen genannt, dieser beschreibt die Energiegewinnung zum Decken des hohen Energiebedarfs von Krebszellen. Otto-Warburg stellte die Hypothese auf, dass Krebszellen einen erhöhten Glucose-Metabolismus im Vergleich zu gesunden Zellen aufweisen und diesen gegenüber einen Vorteil haben indem sie Glucose zu Laktat in aerober Glykolyse anstatt in mitochondrialer oxidativer Phosphorylisierung verwerten können (48,49,52,58,59).

Dafür kommt es zur Hochregulierung von Glukose-Transportern wie GLUT-1 in der Zellmembran, da ihr Überleben stark von der intrazellulären Glukosekonzentration abhängt (52,60). Niedrige Glukosekonzentrationen führen zu Wachstumsretardierung und dem Tod der Krebszellen durch den programmierten Zelltod, aus diesem Grund werden Glukose-Transporter-Inhibitoren als Antineoplastische Therapien in Betracht gezogen und erforscht (60,61).

Der erhöhte Glukose-Metabolismus in Tumorgewebe wird klinisch-diagnostisch bei der FDG-PET genutzt, um Tumore radiologisch darzustellen (52,62).

Ein weiterer Mechanismus der die Karzinogenese durch Hyperglykämien beeinflusst ist die Überproduktion von Reactive oxygen species (ROS) in den Mitochondrien. Die Überproduktion ist die Hauptursache von hyperglykämischen Komplikationen in den Zellen, welche in *Abbildung 4* dargestellt werden (63,64).

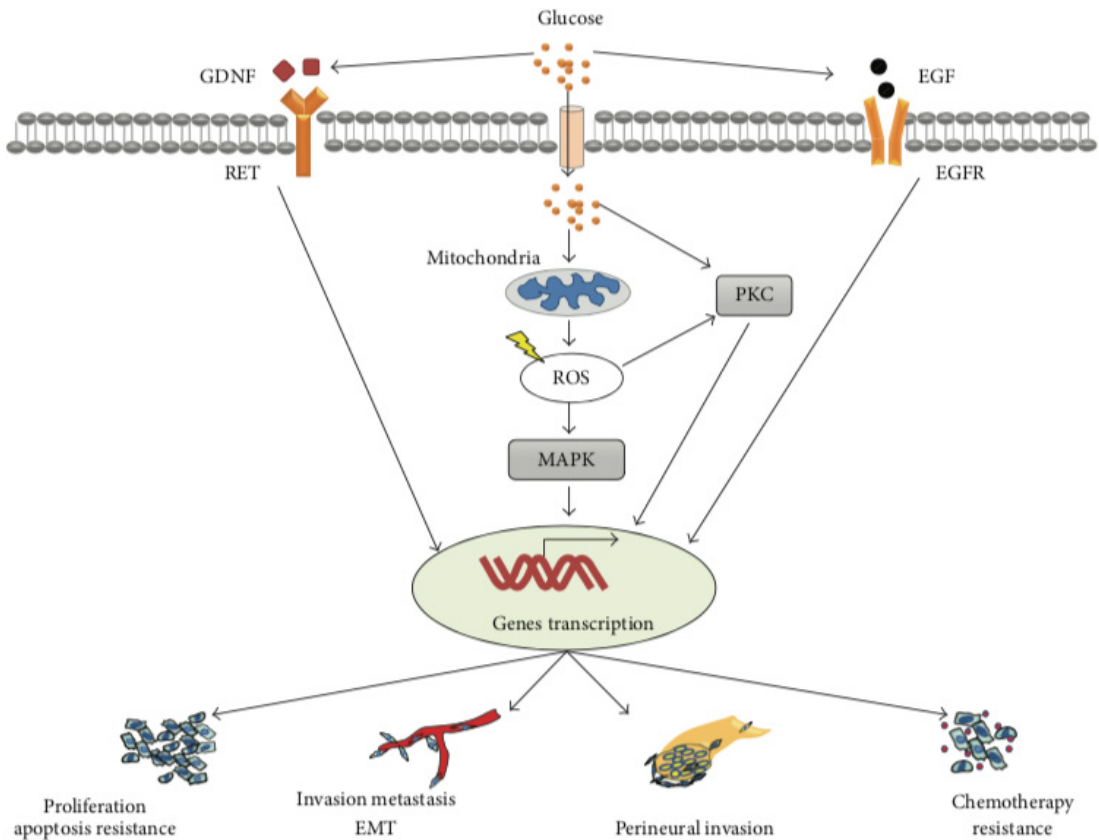


Abbildung 4: Überblick über durch Hyperglykämien induzierte zelluläre Mechanismen, die zu DNA Veränderungen führen. (49)

Diabetes Mellitus ist charakterisiert durch metabolische Dysfunktionen, die zu oxidativem Stress und chronischen Entzündungen führen. Diese Bedingungen begünstigen die maligne Entartung von Zellen indem hohe Konzentrationen von freien Radikalen zur Bildung von hoch potenten ROS beitragen (55).

Erhöhte Konzentrationen von ROS können zu DNA Mutationen führen. Außerdem wird die Bildung von ROS für das K-Ras-induzierte Zellwachstum benötigt, welches über den ERK MAPK Signaltransduktionsweg initiiert wird und zu unkontrolliertem Zellwachstum führt (63).

Onkogene K-Ras Mutationen zählen zu den häufigsten genetischen Veränderungen bei Adenokarzinomen der Lunge und werden assoziiert mit

schlechter Prognose (65). Micucci et al. therapierten induziert onkogene K-Ras Maus-Modelle mit subtoxischen Dosen von Streptozotocin um chronische Hyperglykämien auszulösen. Sie konnten beobachten, dass diese unter hyperglykämien Bedingungen eine höhere Tumormasse sowie erhöhte Malignität aufweisen. Die erhöhte Tumorgenese wird erklärt durch die Vermehrung von tumor-initiiierenden Bronchoalveolaren-Stammzellen (BASC) und deren autonome Hyperplasie, welche durch Hyperglykämien positiv beeinflusst wird (52,65). Außerdem konnten sie beobachten, dass es nach der onkogenen K-Ras Aktivierung zur Hochregulierung der Glukosetransporter in BASC kommt, was darauf hindeutet, dass onkogenes K-Ras den Tumor-Metabolismus aktiv kontrolliert (65). Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass anti-hyperglykämische Medikamente wie Metformin neue Therapiemöglichkeiten in der Behandlung von NSCLC bieten könnten (65).

1.3.2. Insulinresistenz und Hyperinsulinämie

Insulinresistenz ist ein Zustand verminderter Sensitivität von Geweben auf Insulin, dessen Hauptaufgabe es ist die hepatische Glukoseausschüttung zu inhibieren und Glukoseaufnahme in peripheren Geweben zu fördern. Um die Blutzucker-Konzentration zu normalisieren wird umso mehr Insulin von den β – Zellen produziert und es kommt zur kompensatorischen Hyperinsulinämie (66). Insulin und Insulin-like growth factors (IGF) Rezeptoren formen ein komplexes Netzwerk aus Zellrezeptoren und werden von vielen Krebszellen überexprimiert (45,55). Nach Aktivierung von Insulin – und IGF- Rezeptoren durch Bindung mit deren Liganden, werden, vor allem unter hyperglykämien Bedingungen, zahlreiche Signalwege initiiert. Diese verfügen nicht nur über metabolische Funktionen, sondern stimulieren vielfache krebsspezifische Eigenschaften wie Proliferation, Umgehung des programmierten Zelltodes, Invasion und Metastasierung (45,55). Laut Weinstein et al. besitzt IGF-1 eine viel potentere mitogene und anti-apoptotische Aktivität als Insulin und könnte so als Wachstumsfaktor in präneoplastischen und neoplastischen Zellen fungieren, die Insulin-, IGF-1- oder Hybrid- Rezeptoren exprimieren (45,67).

Insulinresistenz vor Beginn einer antineoplastischen Therapie wird außerdem in zahlreichen Studien als unabhängiger negativer Faktor eingestuft, der Einfluss auf OS, PFS und Entstehen von Therapieresistenzen hat (68,69).

Insulinresistenz kann jedoch auch durch antineoplastische Therapien induziert werden (68).

Glukokortikoide werden in der Onkologie als anti-emetische Therapie, zur Hirndrucksenkung und zur Reduzierung von viszeralem Kapselschmerz, zum Beispiel bei hepatischen Erkrankungen, in hoher Dosis eingesetzt.

Diese führen sowohl bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten und Patientinnen häufig zu Hyperglykämien und Insulinresistenz. Bis zu 30% der mit Glukokortikoiden behandelten Krebspatienten und Krebspatientinnen entwickeln eine Insulinresistenz im Laufe ihrer Behandlung und das Risiko ist höher bei kontinuierlicher Gabe von hohen Dosen (70,71).

Präklinische Studien haben gezeigt, dass hohe Blutzuckerspiegel die Wirksamkeit von Glukokortikoiden in der Krebstherapie herabsetzen (72).

In vitro Studien an Zelllinien von akut lymphatischer Leukämie haben zudem gezeigt, dass niedrige Glukosekonzentrationen im Blut zu einer Effektivierung des durch Glukokortikoide-induzierten Zelltodes führen (73).

1.4. Wechselwirkung zwischen Antineoplastischen Therapien, Blutzucker und Tumorwachstum

Tumorwachstum, Blutzucker und antineoplastische Therapien stehen in komplexer Wechselwirkung zueinander.

Wie in der Arbeit bereits erläutert, haben erhöhte Blutzuckerspiegel und Insulinresistenz vielfältige Auswirkungen auf die Karzinogenese, Progression, Metastasierung und Outcome.

Glukokortikoide, Chemotherapeutika, Target-Therapien und Hormontherapien werden wiederum in der Krebstherapie eingesetzt und können Insulinresistenz und Hyperglykämien induzieren. Diese können Therapiebedingte Nebenwirkungen verstärken und den Outcome verschlechtern, indem sie negativen Einfluss auf OS

und PFS haben und Einfluss auf die Entwicklung von Therapieresistenzen haben (57,68,69,74,75).

Zudem erhalten Patienten und Patientinnen mit präexistentem Diabetes Mellitus aufgrund des erhöhten Risikos für therapiebedingte Morbidität und Mortalität und verminderter Therapietoleranz infolge von Komorbiditäten wie zum Beispiel der Herzinsuffizienz, oft weniger aggressive Therapien, was auch mit einer verschlechterten Prognose einhergeht (56).

Aus diesem Grund werden blutzuckersenkende Medikamente, wie Biguanide (zum Beispiel Metformin), Thiazolidinedione oder Sulfonylharnstoffe für den Einsatz in der Krebstherapie vielfach diskutiert und erforscht (76–83).

Die *Abbildung 5* zeigt eine graphische Darstellung der Wechselwirkungen und den möglichen Einfluss von blutzuckersenkenden Medikamenten auf die verschiedenen Faktoren. Euglykämien oder die Wiederherstellung der Insulin-Sensitivität durch antidiabetogene Medikamente, Ernährungsumstellungen und körperliche Betätigung könnten die Effizienz von Krebstherapien steigern und sich positiv auf OS und PFS auswirken (68).



Abbildung 5: Die Wechselbeziehung zwischen Krebstherapie, Insulin Resistenz oder auch Hyperglykämien und Tumorwachstum. (68)

1.5. Diabetes Mellitus und Lungenkarzinome

Diverse Studien haben nachgewiesen, dass präexistenter DM in Patienten und Patientinnen mit Pankreaskarzinomen, kolorektalen Karzinomen, Mamma- und Leberkarzinomen mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert ist (84–88).

Der Einfluss von DM auf Lungenkarzinome ist jedoch umstritten, da die durchgeführten Studien zu unterschiedlichen Erkenntnissen kommen (89). Hall et al. fanden heraus, dass Patienten und Patientinnen mit Diabetes Mellitus ein geringeres Risiko haben an Lungenkarzinomen zu erkranken. Sie begründeten dies mit der Hypothese, dass diese vermutlich aufgrund der allgemein verkürzten Lebenserwartung ein geringeres Risiko im Vergleich zur nicht an DM erkrankten Bevölkerung haben (90). Hatlen et al. behaupteten auf Basis ihrer Forschungsergebnisse, dass diabetische Patienten und Patientinnen, die an Lungenkarzinomen erkrankt sind sogar eine längere Überlebenszeit haben (91). Zahlreiche andere Studien konnten jedoch das Gegenteil beweisen (52,54,89,92–93).

Eine von Luo et al. im Journal Lung Cancer veröffentlichte Studie hat gezeigt, dass ein Blutzuckerspiegel von $\geq 126\text{mg/dL}$, prognostisch aussagekräftig ist bei Patienten und Patientinnen mit NSCLC in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit. Sie zeigten, dass DM oder Hyperglykämien zu einer verkürzten Überlebenszeit beitragen und nannten die effektive Blutzuckerkontrolle als Möglichkeit die Prognose von NSCLC bei den betroffenen Patienten und Patientinnen zu verbessern (92).

In einer Studie, in der der Einfluss von DM auf fortgeschrittene NSCLC während einer auf Platin basierten Chemotherapie beleuchtet wird, konnte ebenso der negative Effekt auf OS und auch auf das progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden (93). Auch Imai et al. und Kirakli et al. nannten DM als prognostischen Faktor für einen negativen Outcome fortgeschrittener NSCLC, bei Patienten und Patientinnen, die eine Chemoradiotherapie erhalten haben (52,89). Des Weiteren demonstrierten Varlotto et al., dass DM einen Risikofaktor für ein lokales Rezidiv nach chirurgischer Resektion darstellt (94).

Da es jedoch kaum Daten zum Einfluss des Blutzuckers auf PFS und OS, bei Patienten und Patientinnen mit NSCLC die eine Immuntherapie erhalten gibt, möchte ich mit dieser Arbeit den Zusammenhang untersuchen und herausfinden, ob der Blutzucker auch bei Immuntherapien als prädiktiver Risikofaktor gilt.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Analyse zur Ermittlung des Zusammenhanges zwischen Hyperglykämie und Ansprechen einer Immuntherapie bei Patienten und Patientinnen mit NSCLC.

Vor Beginn wurde ein Konzeptformular und Studienprotokoll erstellt und bei der Ethikkommission Medizinischen Universität Graz eingereicht, überprüft und genehmigt. (EK Nummer: 1276/2018)

2.2. Studienkohorte

Die Kohorte dieser retrospektiven Analyse umfasst 84 Patienten und Patientinnen mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, die eine Monoimmuntherapie mit Nivolumab (n=54) und Pembrolizumab (n=30), in der Ambulanz der klinischen Abteilung für Onkologie oder der Ambulanz der klinischen Abteilung für Pulmologie, erhalten haben.

Die Patienten und Patientinnen wurden im Zeitraum von Oktober 2015 bis August 2018 am Universitätsklinikum Graz ambulant behandelt.

2.3. Studienziel

Evaluierung des Zusammenhanges zwischen Hyperglykämie und Therapieansprechen der Immuntherapie bei an nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen erkrankten Patienten und Patientinnen in Bezug auf die progressionsfreie Lebenszeit (PFS) und Gesamtüberlebenszeit (OS).

2.4. Primäre Hypothese

Ein hoher Blutzucker-Spiegel bei Patienten und Patientinnen die an nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen erkrankt sind, führt zu einem schlechteren

Therapieansprechen der ambulanten Immuntherapie und somit zu früherer Progression der Erkrankung und früherem Todeszeitpunkt der Patienten und Patientinnen im Vergleich zu Erkrankten mit euglykämischen Konzentrationen.

2.5. Endpunkte der Studie

Als primäre Endpunkte dieser Studie gelten die Gesamtüberlebenszeit (OS) und die Zeit bis zur Tumorprogression (PFS).

Die Gesamtüberlebenszeit wurde definiert als Zeit vom Tag des Therapiebeginns bis zum Zeitpunkt des Todes oder dem letzten, im MEDOCS dokumentierten Patienten und Patinnenkontakt.

Die Zeit bis zur Tumorprogression (PFS) wurde definiert als Zeit vom Tag des Therapiebeginns bis zum radiologisch diagnostizierten Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod.

2.6. Statistische Methoden

Die Studienzentrale der klinischen Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik Graz dokumentierte alle Patienten und Patientinnen, die eine Immuntherapie bei NSCLC in der dortigen Ambulanz im Zeitraum von Oktober 2015 bis August 2018 erhalten haben, pseudonymisiert anhand ihrer Patienten- und

Patientinnenidentifikationsnummer (PID), in einer Tabelle mit Microsoft Excel.

Alle Patienten und Patientinnen, die in der Ambulanz der klinischen Abteilung für Pulmologie der Universitätsklinik Graz eine Immuntherapie erhalten haben, wurden aus den Ambulanzakten herausgefiltert und ebenfalls in pseudonymisierter Form (PID) in eine Excel-Tabelle eingetragen.

Demographische Erhebungen, Daten zur Immuntherapie, immunhistochemischer Rezeptorstatus und Informationen über vorherige antineoplastische Therapien wurden anschließend aus der elektronischen Krankenakte MEDOCS (Medizinisches Informations- und Dokumentationssystem) erhoben. Fehlende oder unvollständige Informationen in der elektronischen Krankenakte wurden aus medizinischen Karteien in der Ambulanz und im Archiv vervollständigt.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Todesursache (tumorbedingt/nicht tumorbedingt)
- Sterbedatum oder Last-Follow-Up
- Therapie-Start-Datum
- Therapie-Stop-Datum
- Progression (Ja/Nein)
- Progressionsdatum
- Tod (Ja/Nein)
- Wurde vorher eine Chemotherapie verabreicht (Ja/Nein)
- Wurde vorher eine Radiotherapie durchgeführt (Ja/Nein)
- Immuntherapie (Pembrolizumab oder Nivolumab)
- Immunhistochemischer PD-L1 Rezeptorstatus

Alle retrospektiv erhobenen Daten wurden aus Datenschutzgründen in pseudonymisierter Form (Patienten- und Patientinnenidentifikationsnummer) dokumentiert und gespeichert. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf diese Daten und können die PID Patienten und Patientinnen zuordnen.

Das Institut für Medizinische Informatik der Medizinischen Universität Graz ermittelte die Glukosewerte, welche im Zeitraum der Therapie gemessen worden sind und ordneten diese ebenfalls der PID zu.

Blutzuckermessungen werden standardmäßig im Rahmen der ambulanten Therapiezyklen vor Starten der Infusion im Routinelabor mitgemessen. Des Weiteren werden im Rahmen von stationären Aufenthalten Blutzuckerwerte nichtstandardisiert erfasst. Da diese Messungen nicht zu einer bestimmten Tageszeit durchgeführt werden und der Abstand zur letzten Mahlzeit nicht definiert ist, unterliegen diese Werte starken Schwankungen im Sinne eines zufälligen Fehlers. Zur Vereinheitlichung dieser Glukosewerte in der statistischen Auswertung wurden nur die unmittelbar vor Therapiebeginn gemessenen Blutzuckerwerte zur Auswertung herangezogen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels *IBM SPSS Statistics 25* und *Microsoft Excel 2017*.

Demographische Daten wie Alter und Geschlecht sowie Angaben zu Immuntherapie, Rezeptorstatus und anderen verabreichten Therapien wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Diese wurden dann in Häufigkeitsverteilungen, Diagrammen und Tabellen veranschaulicht. Für metrische Daten wurden Mittelwert, Standardabweichung und Median berechnet.

Überlebenszeitanalysen wurden deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und als Kaplan-Meier-Kurve visualisiert. Die mediane Überlebenszeit wurde ebenso berechnet, verglichen und ein 95% Konfidenzintervall konstruiert. Statistisch wurden Überlebenszeitanalysen mit Hilfe des Log-rank-Tests verglichen.

Mittels Cox-Regression wurde der Einfluss des Blutzuckers auf die Studienendpunkte OS und PFS evaluiert, mit p-Wert und 95% Konfidenzintervall angegeben und anhand von Hazard Ratios wurde die Größe des Einflusses geschätzt.

Im Rahmen des Methodenseminars wurde ich von Frau Dipl.-Ing. BSc Pregartner Gudrun, vom Institut für medizinische Statistik der Medizinischen Universität Graz, mit Hilfestellungen zur statistischen Auswertung, unterstützt.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Charakteristika

Insgesamt wurden 84 Patienten und Patientinnen, darunter 41 Frauen (48,8%) und 43 Männer (51,2%) im Zeitraum von Oktober 2015 bis August 2018 in die retrospektive Analyse eingeschlossen.

Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt des Therapiestarts lag bei 65 Jahren, wobei die jüngste Patientin 32 Jahre alt war und die älteste 83 Jahre. Das mediane Alter zu Beginn der Therapie lag bei 66 Jahren [25.-75. Perzentile: 59-73 Jahre].

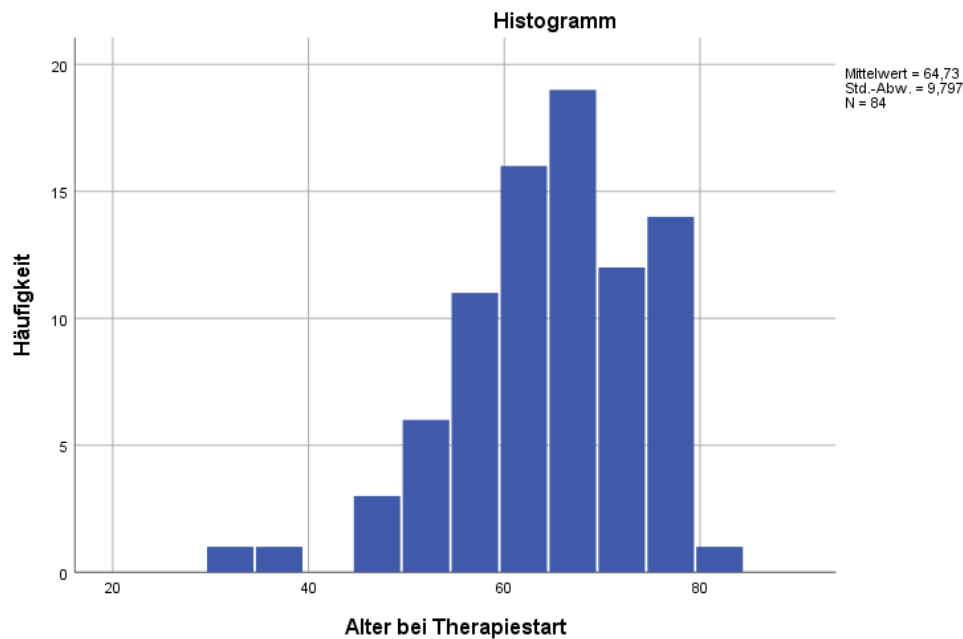


Abbildung 6: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Therapiestartes

3.2. Deskriptive Statistik

54 (64,4%) der Patienten und Patientinnen haben Nivolumab als Immuntherapeutikum erhalten, 30 (35,7%) Pembrolizumab.

Nur 9 (10,7%) Patienten und Patientinnen haben eine First-Line-Immuntherapie erhalten.

67 (79,80%) wurden zuvor mit einer Chemotherapie behandelt und 43 (51,20%) haben vor Therapiebeginn bereits eine Radiotherapie erhalten.

Laut histopathologischen Befunden, konnten 39 (46,40%) der Erkrankten eine positive PD-L1 Expression aufweisen. Diese wurde definiert als der Nachweis in mehr als 1% aller Krebszellen. 21 (25%) wiesen einen negativen Rezeptorstatus auf und bei 24 (28,60%) wurde der Rezeptorstatus nicht erhoben.

Variable	Häufigkeit	Prozent
Geschlecht		
weiblich	41	48,80%
männlich	43	51,20%
Immuntherapie		
Pembrolizumab	30	35,70%
Nivolumab	54	64,30%
Vorher Chemo		
JA	67	79,80%
NEIN	17	20,20%
Vorher RadioTherapie		
JA	43	51,20%
NEIN	41	48,80%
PD-L1 Expression		
Positiv	39	46,40%
Negativ	21	25,00%
nicht durchgeführt	24	28,60%
Progression		
JA	51	60,70%
NEIN	33	39,30%
Tod		
JA	28	33,30%
NEIN	56	66,70%
Hyperglykämie (BZ ≥ 100mg/dL)		
JA	59	70,20%
NEIN	25	29,80%

Tabelle 5: Patienten- und Patientinnencharakteristika

3.2.1. Blutzucker-Spiegel bei Therapiestart

Als Hyperglykämie wurde in dieser Arbeit die Blutzuckerkonzentration von ≥ 100 mg/dL definiert, da ein Nüchternblutzuckerspiegel von ≥ 100 mg/dL bis <126 mg/dL im klinischen Alltag als prädiabetischer Wert gilt.

Die mittlere Blutzuckerkonzentration lag bei 119,4 mg/dL, die mediane Blutzuckerkonzentration 111,50 mg/dL [25.-75. Perzentile: 97-134,5mg/dL]

Die minimale Blutzuckerkonzentration lag bei 62 mg/dL, die maximale bei 283 mg/dL. (Abbildung 7)

59 Patienten und Patientinnen (70,2%) hatten bei Therapiestart eine Hyperglykämie. 25 Patienten und Patientinnen (29,8%) hatten bei Therapiestart einen Blutzuckerspiegel von <100 mg/dL.

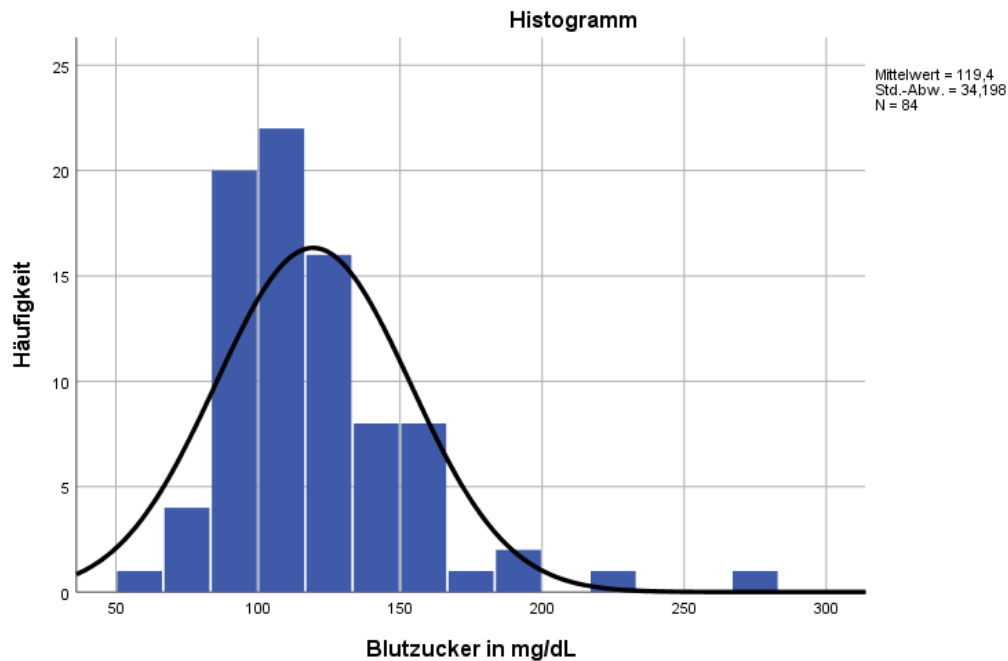


Abbildung 7: Histogramm der Blutzuckerkonzentration in mg/dL bei Therapiestart

3.3. Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Schätzer

Für diese deskriptive Analyse wurde die Blutzucker-Variable dichotomisiert. Der Cut-Off Wert für eine Hyperglykämie wurde bei ≥ 100 mg/dL gelegt, um die Patienten und Patientinnen in Gruppen mit hyperglykämischen Konzentrationen und eu-/hypoglykämische Konzentrationen einzuteilen und dann zu vergleichen.

3.3.1. Vergleich des Einflusses der BZ-Konzentration auf das Gesamtüberleben (OS)

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) zwischen den beiden Vergleichsgruppen anhand des Log-rank-Tests ($p=0.466$).

In *Abbildung 8* ist auf der x-Achse die Zeit von Therapiestart bis zum Todeszeitpunkt in Monaten angegeben und auf der y-Achse die Überlebensrate der Patienten und Patientinnen in Prozent.

Das mediane OS der hyperglykämischen Patienten und Patientinnen liegt bei 22 Monaten. Für Patienten und Patientinnen mit Blutzuckerwerten <100mg/dL kann kein medianes OS angegeben werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 50% liegt.

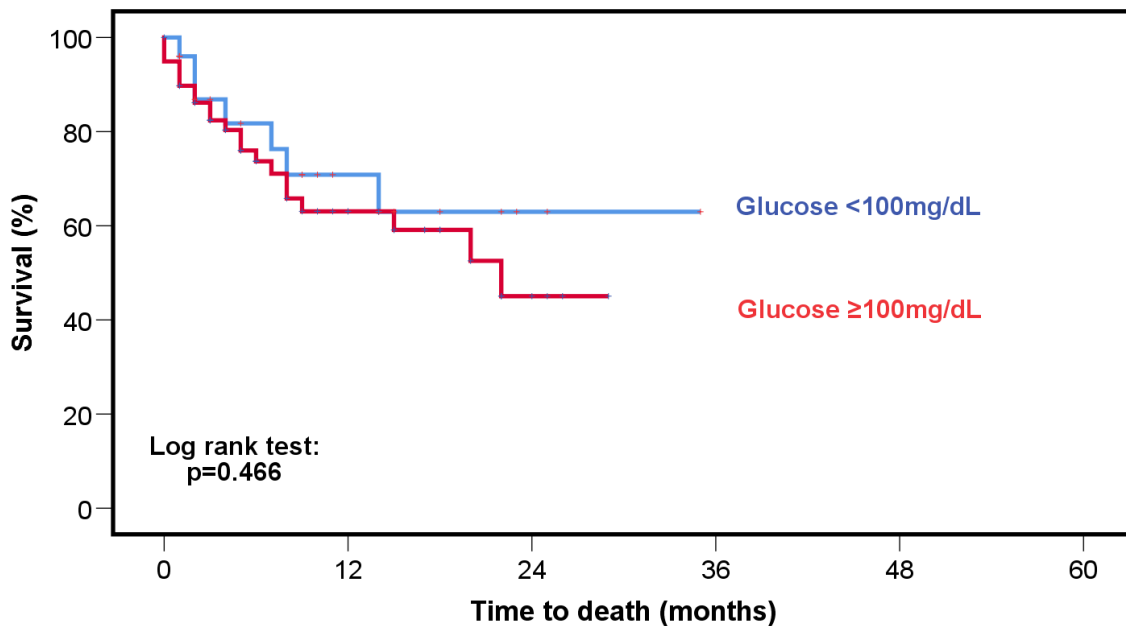


Abbildung 8: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen hyperglykämischen (rote Linie) und nicht-hyperglykämischen (blaue Linie) Patienten und Patientinnen mittels Kaplan-Meier-Kurve

Visuell kann man anhand der Kaplan-Meier-Kurve (*Abbildung 8*) einen Trend sehen, der für unsere Hypothese, dass ein höherer Blutzucker mit schlechterem OS assoziiert wird, spricht. Jedoch ist das nicht statistisch signifikant und somit nicht aussagekräftig.

3.3.2. Vergleich des Einflusses der BZ-Konzentration auf das progressionsfreie Überleben (PFS)

Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) zwischen der hyperglykämischen und nicht-

hyperglykämien Patienten- und Patientinnengruppe anhand des Log-rank-Tests ($p=0.078$).

Die Kaplan-Meier-Kurve in *Abbildung 9* zeigt auf der x-Achse die Zeit ab Therapiestart bis zur Progression in Monaten und auf der y-Achse die progressionsfreie Überlebensrate in Prozent.

Das mediane PFS der hyperglykämien Patienten und Patientinnen liegt bei 6 Monaten [95%CI: 3,43-8,57] im Vergleich zum medianen PFS von 13 Monaten [95%CI: 2,45-23,56] der nicht-hyperglykämien Gruppe.

Wenn man medianes PFS der beiden Gruppen vergleicht, zeigt sich eine Tendenz zugunsten unserer Hypothese, dass die Patienten und Patientinnen der nicht-hyperglykämien Gruppe ein kürzeres PFS haben, dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund der fehlenden Signifikanz nicht aussagekräftig.

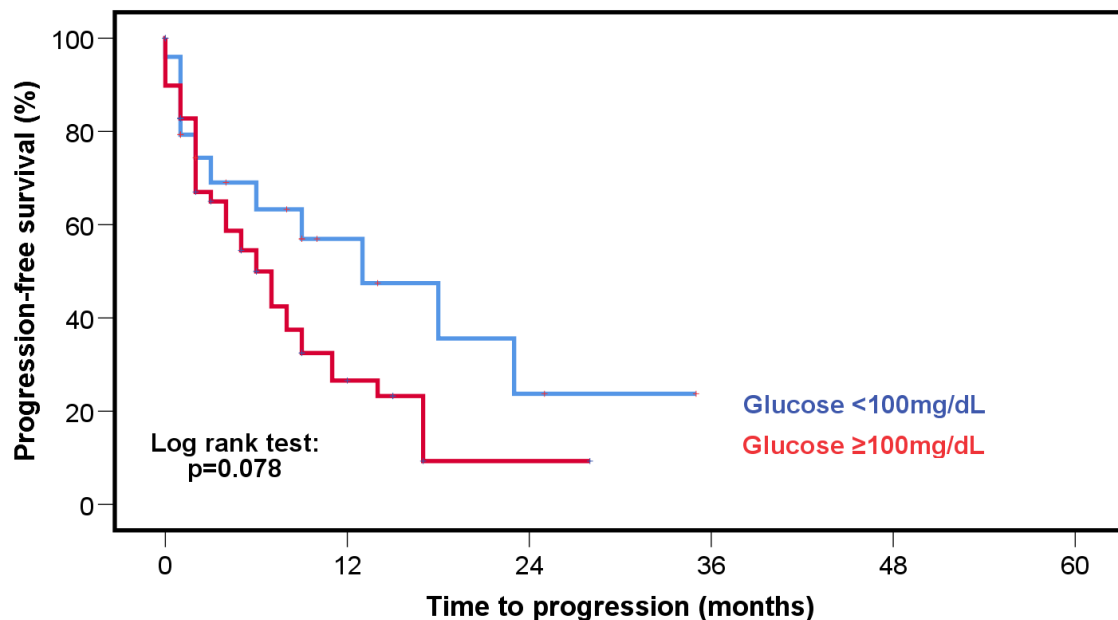


Abbildung 9: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen hyperglykämien (rote Linie) und nicht-hyperglykämien (blaue Linie) Patienten und Patientinnen mittels Kaplan-Meier-Kurve

3.4. Analyse des Einflusses von Blutzuckerkonzentrationen auf OS und PFS mittels von Cox-Regressions-Analyse

Es konnte kein signifikanter Einfluss des Blutzuckers auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben mittels Cox-Regressions-Analyse nachgewiesen werden. *Tabelle 6* zeigt die Ergebnisse der Analyse.

Einfluss des BZ auf:	Hazard Ratio	95%CI	p-Wert
Gesamtüberleben (OS)	1,004	0,995-1,014	0,343
progressionsfreies Überleben (PFS)	1,005	0,999-1,012	0,123

Tabelle 6: Univariable Cox-Regressionsanalyse

Bei der Analyse des Einflusses des BZ auf das Gesamtüberleben wurde eine univariable Cox-Regression durchgeführt. Als Variable wurde der Glukosewert unmittelbar vor Therapiebeginn herangezogen. Mit einem p-Wert von 0,343 zeigte sich keine Signifikanz zugunsten der Hypothese, dass die Höhe des Blutzuckers Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Bei der Analyse des Einflusses des BZ auf das progressionsfreie Überleben wurde ebenfalls eine univariable Cox-Regression durchgeführt, mit dem unmittelbar vor Therapiebeginn gemessenen Glukosewert als Einflussvariable. Der errechnete p-Wert betrug 0,123 und zeigte somit keine Signifikanz. Damit wurde die Hypothese der Arbeit, dass die Höhe des Blutzuckers Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat, widerlegt.

Anhand der Überlebenskurven lässt sich ein Trend in Richtung der Studienhypothese ableiten. Es zeigt sich jedoch, dass sich der vermutete Effekt relativ spät auszuwirken scheint. Die Effektgröße zeigte sich mit einer HR von 1,004 (OS) bzw. 1,005 (PFS) relativ klein, was bei einer Abstufung von 1 mg/dL Glukose zu erwarten war.

Die Kurven der normo- und hyperglykämien Patienten und Patientinnen überschneiden sich mitunter in den ersten zwölf Monaten der Beobachtung. Es kann daher nicht eindeutig von proportionalen Hazards ausgegangen werden, was die Aussagekraft der Cox Regression einschränkt.

4. Diskussion

Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome sind weltweit die am häufigsten diagnostizierten Karzinomentitäten (1). Trotz großen medizinischen Fortschritten in Diagnostik, Behandlungsschemata und Therapiemöglichkeiten ist die krebspezifische Mortalität weiterhin sehr hoch und die 5-Jahres-Überlebensrate mit 18% sehr niedrig (5). Das liegt daran, dass die Erkrankung meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird (60% der Betroffenen) (2).

Aus diesem Grund ist es wichtig, Früherkennungsmethoden zu finden, effizientere Therapiemöglichkeiten zu erforschen und bereits vorhandene Therapien zu optimieren, indem zum Beispiel prognostische und prädiktive Biomarker evaluiert werden.

Immuntherapien sind eine neue, vielversprechende Möglichkeit in der Therapie von NSCLC. Leider sprechen nicht alle Patienten und Patientinnen auf diese Therapie, bei der das körpereigene Immunsystem so modifiziert wird, dass es Krebszellen erkennt und angreift, an und das Spektrum an Nebenwirkungen ist vielfältig. Aus diesem Grund ist die Selektion, der für die Therapie geeigneten Patienten und Patientinnen von großer Bedeutung.

Prognostische und prädiktive Biomarker liefern eine Hilfestellung bei der Patienten- und Patientinnenselektion und stehen im Mittelpunkt vieler Forschungsfragen. In dieser Arbeit wurde der Einfluss des Blutzuckers als prädiktiver Faktor beleuchtet.

Der Einfluss des Blutzuckers auf Karzinogenese, Tumorprogression, Metastasierung und als prädiktiver Faktor auf Therapieansprechen wurde anhand einer Literaturrecherche evaluiert. Die meisten Studien konnten einen negativen Effekt von Hyperglykämien auf OS und PFS bei Patienten und Patientinnen zahlreicher Krebserkrankungen (84–88), auch NSCLC (52,54,89,92,93), nachweisen.

Der Einsatz blutzuckersenkender Medikamente in der Krebstherapie wird seitdem vielfach erforscht.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde der Einfluss des Blutzuckers auf das Therapieansprechen bei Patienten und Patientinnen mit nicht-kleinzelligen

Lungenkarzinomen unter Immuntherapie untersucht, indem Daten von Patienten und Patientinnen, die in den Ambulanzen der klinischen Abteilung für Onkologie und klinische Abteilung für Pulmologie am Universitätsklinikum Graz behandelt wurden, statistisch ausgewertet wurden.

Endpunkte der retrospektiven Analyse sind das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS).

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

In diese Studie wurden 84 Patienten und Patientinnen in einem Zeitraum von Oktober 2015 bis August 2018 eingeschlossen, wovon 54 eine Immuntherapie mit Nivolumab und 30 mit Pembrolizumab erhalten haben.

Die statistische Auswertung wurde anhand des unmittelbar vor Therapiestart gemessenen Blutzuckers durchgeführt und die Studienpopulation wurde in eine hyperglykämie (Glukose ≥ 100 mg/dL) und nicht-hyperglykämie (< 100 mg/dL) Gruppe geteilt.

Der Einfluss des Blutzuckers wurde mittels Cox-Regressionsanalyse ermittelt und anhand des p-Wertes angegeben.

Statistisch konnte **kein signifikanter Einfluss** des Blutzuckers auf das Gesamtüberleben ($p=0.343$) und progressionsfreie Überleben ($p=0,123$) nachgewiesen werden.

Bei der Cox-Regression wird vorausgesetzt, dass das Hazard Ratio über Zeit konstant ist. Da sich bei der visuellen Darstellung des Kaplan-Meier-Schätzers keine gleichmäßige Überlegenheit einer Gruppe zeigt, ist das Vorhandensein der proportionalen Hazard nicht gegeben und die Cox-Regressionsanalyse somit nicht die ideale Analyseemethode.

In der visuellen Darstellung des Kaplan-Meier-Schätzers konnte man jedoch eine Tendenz zugunsten der Hypothese, dass ein hoher Blutzucker mit kürzerem OS und PFS assoziiert ist, sehen. Aufgrund der fehlenden Signifikanz ist dies jedoch nicht aussagekräftig und es kann sich um einen Zufallsfund handeln.

Das mediane OS der hyperglykämischen Gruppe lag bei 22 Monaten, im Vergleich dazu konnte man kein medianes OS bei der Gruppe mit Blutzuckerwerten <100 mg/dL angeben, da der Kaplan-Meier Schätzer bis Ende des Beobachtungszeitraumes über 50% liegt.

Das mediane PFS der hyperglykämischen Patienten und Patientinnen liegt bei 6 Monaten [95%CI: 3,43-8,57] im Vergleich zum medianen PFS von 13 Monaten [95%CI: 2,45-23,56] der nicht-hyperglykämischen Gruppe.

4.2. Einschränkungen

Die Haupteinschränkung dieser Studie ist, dass die Blutzuckermessungen im Rahmen der ambulanten oder stationären Blutabnahme durchgeführt wurden, welche nicht zu einer bestimmten Tageszeit und auch nicht unbedingt nüchtern stattgefunden haben. Die Gruppe der hyperglykämischen Patienten und Patientinnen war in dieser Analyse größer als die der normoglykämischen, was dafür spricht, dass nicht alle Messungen im nüchternen Zustand durchgeführt wurden.

Außerdem wurden nur die zu Therapiebeginn erhobenen Glukosewerte zur Analyse herangezogen und es repräsentiert somit nicht den Blutzuckerlauf während der gesamten Beobachtungszeit.

Weiters konnten Einflussvariablen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht vollständig erhoben werden um eine genauere Auswertung zu ermöglichen. Ebenfalls fehlten präzise Angaben zu den Vortherapien, ECOG-Status, Begleitmedikationen und präexistentem Diabetes Mellitus.

Es ist jedoch geplant, im Rahmen einer erweiterten Recherche diese Informationen nachzuholen, statistische Analysen unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs durchzuführen und die Ergebnisse zu publizieren.

4.3. Conclusio

Die Hypothese, dass der Blutzucker negativen Einfluss auf OS und PFS, bei Patienten und Patientinnen mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen unter ambulanter Immuntherapie hat, konnte nicht bestätigt werden.

Jedoch kann das auch an der Qualität der erhobenen Daten und des statistischen Verfahrens liegen.

Die durchgeführte Literaturrecherche und die statistische Tendenz deuten jedoch daraufhin, dass auf diesem Gebiet noch viel Forschungspotential besteht und die Ergebnisse Einfluss auf die Therapiewahl haben könnten.

Studien mit höherer Fallzahl, längerem Beobachtungszeitraum und präziseren Auswertungsmethoden sind notwendig um die Größe des Blutzuckers als prädiktiven Einflussfaktor zu evaluieren.

Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA - A Cancer J Clin.* 2018 Sep 12; 1–31.
2. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology.* 2018 Oct;52:103-109.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7-30.
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015 Sep;10(09):1243-1260.
5. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: Current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2017 Sep;9(9):599-609.
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl4):iv192-237.
7. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May; 103-115
8. Rami-Porta R, Bolejack V. The IASLC Lung Cancer Staging Project Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990–1003.
9. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015;10(11):1515-1522.

10. Team TNLSTR. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening The. *N Engl J Med*. 2011;(365):395–409.
11. Ahmadzada T, Kao S, Reid G, Boyer M. An Update on Predictive Biomarkers for Treatment Selection in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Med*. 2018;(7):153.
12. Munoz ML, Lechtzin N, Li QK, Wang KP, Yarmus LB, Lee HJ, et al. Bronchoscopy with endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration vs. transthoracic needle aspiration in lung cancer diagnosis and staging. *J Thorac Dis*. 2017 Jul;9(7): 2178-2185.
13. Gniadek TJ, Li QK, Tully E, Chatterjee S, Nimmagadda S, Gabrielson E. Heterogeneous expression of PD-L1 in pulmonary squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: Implications for assessment by small biopsy. *Mod Pathol*. 2017 Apr;30(4): 530-538.
14. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future Bryan. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36–54.
15. Shroff GS, de Groot PM, Papadimitrakopoulou VA, Truong MT, Carter BW. Targeted Therapy and Immunotherapy in the Treatment of Non–Small Cell Lung Cancer. *Radiologic Clinics of North America*. 2018 May; 56(3): 485-495.
16. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug;448(7153):561-566.
17. J.Guillermi P, Pasi A. J, Jeffrey C. L, Kaye F, Lindeman N, Boggon T. EGFR Mutations in Lung Cancer : Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. www.sciencemag.org [Internet]. 2004;304(June):1497–501. Available from: www.sciencemag.org
18. Shtivelman E, Hensing T, Simon GR, Dennis PA, Otterson GA. Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer Emma. *Oncotarget* [Internet]. 5(6):1392–433. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
19. Papaioannou NE, Beniata O V., Vitsos P, Tsitsilonis O, Samara P. Harnessing the immune system to improve cancer therapy. *Ann Transl Med*. 2016 Jul;4(14):261.

20. Gridelli C, Ardizzoni A, Barberis M, Cappuzzo F, Casaluca F, Danesi R, et al. Predictive biomarkers of immunotherapy for non-small cell lung cancer: results from an Experts Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Jun;6(3):373-386.
21. Heukamp L. eCME Biomarker : Tumor Mutation Burden (TMB) Ein neuer prädiktiver Biomarker für die Immunonkologie [Internet]. Available from: https://cme.medlearning.de/bms/tumor_biomarker/pdf/cme.pdf. 2018 Oct 25;p27.
22. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature*. 2007 Dec;450(7171):903-907.
23. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, Antonia SJ, Sagorsky S, Davies MJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer*. 2018 Jul 17;6(1):75.
24. Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES, Bridge JA, Flieder DB, et al. A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1051-1058.
25. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;12(2):208-222.
26. EMA - European Medicines Agency. An overview of Opdivo and why it is authorised in the EU [Internet]. 2018 Oct 31;p. 1–3. Available from: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/opdivo>
27. EMA - European Medicines Agency. An overview of Tecentriq and why it is authorised in the EU [Internet]. 2018 Oct 31;p. 1–3. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
28. EMA - European Medicines Agency. Keytruda: EPAR - Summary for the Public [Internet]. 2018 Oct 31;p. 1–125. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
29. EMA - European Medicines Agency. IMFIZI: Public Assessment report [Internet]. 2018 Oct 31;p. 1–143. Available from:

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
30. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823–1833.
 31. Ghandi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer L. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22): 2078-2092.
 32. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, J.S. L. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093-2104.
 33. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1976-1986.
 34. Haanen JBAG, Van Thienen H, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. *Semin Oncol*. 2015 Jun;42(3):423-428.
 35. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K. Toxicities of the Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Antibodies. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2375–91.
 36. Postow MA. Managing Immune Checkpoint-Blocking Antibody Side Effects. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2015:76-83.
 37. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2092–2099.
 38. Moseley KF, Naidoo J, Bingham CO, Carducci MA, Forde PM, Gibney GT, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors affecting the skeleton: a seminal case series. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018; 6:104.
 39. Matsuura N, Koh G, Konishi C, Minamino S, Takahara Y, Harada H, et al. Fulminant onset of insulin-dependent diabetes with positive anti-GAD antibody titers during treatment with nivolumab in a patient with NSCLC. *Cancer Immunol Immunother*. 2018 Jul 11;9
 40. Ghosn J, Vicino A, Michielin O, Coukos G, Kuntzer T, Obeid M. A severe case of neuro-Sjögren’s syndrome induced by pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2018 Oct 22; 6:110

41. Appelbaum J, Wells D, Hiatt JB, Steinbach G, Stewart FM, Thomas H, et al. Fatal enteric plexus neuropathy after one dose of ipilimumab plus nivolumab: a case report. *J Immunother Cancer*. 2018 Aug 31;6(1):82
42. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):124-128.
43. Templeton AJ, Mcnamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 29;106(6).
44. Nakaya A, Kurata T, Yoshioka H, Takeyasu Y, Niki M, Kibata K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Int J Clin Oncol*. 2018 Aug;23(4):634-640.
45. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1674-85.
46. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2009 Dec;16(4):1103-23.
47. Grote VA, Becker S, Kaaks R. Diabetes mellitus type 2 an independent risk factor for cancer? *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2010;118(1):215-283.
48. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2014 Oct;38(5):330-336.
49. Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, Yu Y, Li R, et al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *BioMed Research International*. 2014;2014:461917.
50. Suh S, Kim KW. Diabetes and cancer: Is diabetes causally related to cancer? *Diabetes and Metabolism Journal*. 2011 Jun;35(3):193-198.
51. Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG. Diabetes and cancer (1): Evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1607-18.
52. Kirakli EK, Yilmaz U, Yilmaz H, Komurcuoglu B. Fasting Blood Glucose Level in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: a New Prognostic

- Factor? Hormones and Cancer. 2018 Jan 16;9(3):188-196.
53. Barone BB, Yeh H-C, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2754–64.
 54. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-841.
 55. Szablewski L. Diabetes mellitus: influences on cancer risk. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014 Oct;30(7):543-553.
 56. Van De Poll-Franse L V., Houterman S, Janssen-Heijnen MLG, Dercksen MW, Coebergh JWW, Haak HR. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: A large population based analysis. *Int J Cancer*. 2007 May 1;120(9):1986-92.
 57. Brunello A, Kapoor R, Extermann M. Hyperglycemia during chemotherapy for hematologic and solid tumors is correlated with increased toxicity. *Am J Clin Oncol*. 2011 Jun;34(3):292-6.
 58. Kim JW, Dang C V. Cancer's molecular sweet tooth and the warburg effect. *Cancer Research*. 2006 Sep 15;66(18):8927-30.
 59. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science*. 1956 Feb 24;123(3191):309-14.
 60. Vander Heiden MG, Plas DR, Rathmell JC, Fox CJ, Harris MH, Thompson CB. Growth Factors Can Influence Cell Growth and Survival through Effects on Glucose Metabolism. *Mol Cell Biol*. 2001 Sep;21(17):5899-912.
 61. Liu Y, Cao Y, Zhang W, Bergmeier S, Qian Y, Akbar H, et al. A Small-Molecule Inhibitor of Glucose Transporter 1 Downregulates Glycolysis, Induces Cell-Cycle Arrest, and Inhibits Cancer Cell Growth In Vitro and In Vivo. *Mol Cancer Ther*. 2012 Aug;11(8):1672–82.
 62. Ben-Haim S, Eil P. 18F-FDG PET and PET/CT in the Evaluation of Cancer Treatment Response. *J Nucl Med*. 2009 Jan;50(1):88-99.
 63. Weinberg F, Hamanaka R, Wheaton WW, Weinberg S, Joseph J, Lopez M, et al. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 May 11;107(19):8788-93.

64. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813–20.
65. Micucci C, Orciari S, Catalano A. Hyperglycemia promotes K-ras-induced lung tumorigenesis through BASCs amplification. *PLoS One*. 2014 Aug 21;9(8):e105550.
66. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Nov 23;118(Pt 5):315-332.
67. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Jan;24(1):41-9.
68. Ariaans G, de Jong S, Gietema JA, Lefrandt JD, de Vries EGE, Jalving M. Cancer-drug induced insulin resistance: Innocent bystander or unusual suspect. *Cancer Treatment Reviews*. 2015 Apr;41(4):376-84.
69. Dankner R, Shanik MH, Keinan-Boker L, Cohen C, Chetrit A. Effect of elevated basal insulin on cancer incidence and mortality in cancer incident patients: The Israel GOH 29-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1538-1543.
70. Pilkey J, Streeter L, Beel A, Hiebert T, Li X. Corticosteroid-Induced Diabetes in Palliative Care. *J Palliat Med*. 2012 Jun;15(6):681-9.
71. Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jul;52(7):814-8
72. Friday E, Ledet J, Turturro F. Response to dexamethasone is glucose-sensitive in multiple myeloma cell lines. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011 Sep 13;30:81
73. Buentke E, Nordström A, Lin H, Björklund AC, Laane E, Harada M, et al. Glucocorticoid-induced cell death is mediated through reduced glucose metabolism in lymphoid leukemia cells. *Blood Cancer J*. 2011 Jul;1(7):e31.
74. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: Make no bones about it. *Journal of Clinical Investigation*. 2012 Nov;122(11):3854-7.
75. Zeng L, Biernacka KM, Holly JMP, Jarrett C, Morrison AA, Morgan A, et al. Hyperglycaemia confers resistance to chemotherapy on breast cancer cells: The role of fatty acid synthase. *Endocr Relat Cancer*. 2010 May

- 18;17(2):539-51.
76. Klil-Drori AJ, Azoulay L, Pollak MN. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: Is the fog clearing? *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017 Feb;14(2):85-99.
 77. Wu L, Zhu J, Prokop LJ, Hassan Murad M. Pharmacologic Therapy of Diabetes and Overall Cancer Risk and Mortality: A Meta-Analysis of 265 Studies. *Sci Rep*. 2015 Jun 15;5:10147.
 78. Feng YH, Velazquez-Torres G, Gully C, Chen J, Lee MH, Yeung SCJ. The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer cell growth. *J Cell Mol Med*. 2011 Apr;15(4):825-36.
 79. Dang YF, Jiang XN, Gong FL, Guo XL. New insights into molecular mechanisms of rosiglitazone in monotherapy or combination therapy against cancers. *Chemico-Biological Interactions*. 2018 Sep 29;296:162-70.
 80. Shafiei-Irannejad V, Samadi N, Salehi R, Yousefi B, Zarghami N. New insights into antidiabetic drugs: Possible applications in cancer treatment. *Chemical Biology and Drug Design*. 2017 Dec; 90(6):1056-66.
 81. Zhang J, Wu J, He Q, Liang W, He J. The prognostic value of metformin for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Jun;7(3):389-396.
 82. Levy A, Doyen J. Metformin for non-small cell lung cancer patients: Opportunities and pitfalls. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018 May;125:41-47.
 83. Xu T, Li D, He Y, Zhang F, Qiao M, Chen Y. Prognostic value of metformin for non-small cell lung cancer patients with diabetes. *World J Surg Oncol*. 2018 Mar 20;16(1):60.
 84. Huang YC, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, et al. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Feb;137(2):211-20.
 85. Kaplan MA, Pekkoly Z, Kucukoner M, Inal A, Urakci Z, Ertugrul H, et al. Type 2 diabetes mellitus and prognosis in early stage breast cancer women. *Med Oncol*. 2012 Sep;29(3):1576-80.
 86. Wang YG, Wang P, Wang B, Fu ZJ, Zhao WJ, Yan SL. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 May 15;9(5):e95485.

87. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson AB, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):433-40.
88. Kleeff J, Costello E, Jackson R, Halloran C, Greenhalf W. The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016 Sep 27;115(7):887-94.
89. Imai H, Kaira K, Mori K, Ono A, Akamatsu H, Matsumoto S, et al. Prognostic significance of diabetes mellitus in locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2015 Dec 21;15:989.
90. Hall GC, Roberts CM, Boulis M, Mo J, MacRae KD. Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):590-594.
91. Hatlen P, Grønberg BH, Langhammer A, Carlsen SM, Amundsen T. Prolonged survival in patients with lung cancer with diabetes mellitus. *J Thorac Oncol*. 2011 Nov;6(11):1810-7.
92. Luo J, Chen YJ, Chang LJ. Fasting blood glucose level and prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer*. 2012 May;76(2):242-7.
93. Inal A, Kaplan MA, Kucukoner M, Urakci Z, kilinc F, Isikdogan A. Is diabetes mellitus a negative Prognostic factor for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer? *Rev Port Pneumol*. 2014;20(2):62-68.
94. Varlotto J, Medford-Davis LN, Recht A, Flickinger J, Schaefer E, Shelkey J, et al. Confirmation of the role of diabetes in the local recurrence of surgically resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012 Mar;75(3):381-90.