

**Epidemiologie des Bronchialkarzinoms ausgewiesen an 500
operierten Fällen unter multizentrischen Aspekten Standort Jena
und Halle**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Von Lisa-Marie Glatz

Geboren am 07.12.1993 in Erfurt

Gutachter

1. Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Steinert, Leipzig
2. PD Dr. med. Alexander Pfeil, Jena
3. PD Dr. med. Ingo M. Krüger, Aachen

Tag der öffentlichen Verteidigung 07.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Zusammenfassung der Arbeit.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Das Bronchialkarzinom.....	9
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	9
1.1.2 Pathogenese und Risikofaktoren.....	10
1.1.3 Histopathologie.....	12
1.1.4 Symptome und Diagnostik.....	12
1.1.5 Stadieneinteilung und Klassifikation des NSCLC.....	16
1.2 Behandlungsoptionen des NSCLC.....	21
1.2.1 Chirurgische Therapie.....	23
1.2.2 Chemo- und Strahlentherapie.....	27
1.2.3 Immuncheckpoint-Inhibitoren und zielgerichtete Therapie.....	28
1.3 Prognose und Prävention.....	30
2. Ziele der Arbeit.....	31
3. Patientendaten und Methoden.....	32
4. Ergebnisse.....	34
4.1 Patientenkollektiv.....	34
4.2 Tumordaten.....	35
4.2.1 Tumorlokalisationen.....	35
4.2.2 Histologie.....	36
4.2.3 Stadieneinteilung.....	36
4.2.4 Metastasierung.....	39
4.3 Behandlung.....	40
4.3.1 Resektionsausmaß.....	40
4.3.2 Operativer Zugangsweg.....	41
4.3.3 Schnitt-Naht-Zeiten.....	42
4.3.4 Operateure.....	44
4.4 Komplikationen.....	46
4.4.1 Revisionsoperationen.....	48

4.5 Letalität.....	49
5. Diskussion	50
6. Schlussfolgerungen.....	58
7. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	60
8. Anhang.....	65
8.1 Tabellenverzeichnis	65
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	66
8.3 Danksagung	67
8.4 Ehrenwörtliche Erklärung.....	68

Abkürzungsverzeichnis

ALK	anaplastische Lymphomkinase
Anti-PD1-Ak	anti programmed cell death protein 1 Antikörper
Anti-PDL1-Ak	anti programmed cell death ligand 1 Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAF	Protoonkogen B-Raf
CEA	carcinoembryonales Antigen
C-Faktor	certainty- oder Sicherheitsfaktor
cm	Zentimeter
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CYFRA 21-2	Cytokeratinfragment 21-2
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
DOTATOC	(DOTA(0)-Ph(1)-Tyr(3))octerotid
EBUS-TBNA	endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, durch endobronchialen Ultraschall geführte transbronchiale Nadelaspiration
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	epidermal growth factor

EGFR	epidermal growth factor receptor
EUS-FNA	endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration , durch endoskopischen Ultraschall geführte Feinnadelaspiration
EUS	endoscopic ultrasound, endoskopische Ultraschalluntersuchung
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen, Einsekundenkapazität
Gy	Gray
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICR	Interkostalraum
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
l	Liter
LAD	left anterior descending artery
LIMA	left internal mammary artery
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MYC	Myelocytomatosis
NSCLC	Non small cell lung cancer, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NTKR	neurotrophic tyrosine kinase receptor
p16	Protein 16
p53	Protein 53
PD-L1	programmed cell death 1 ligand

PET	Positronen-Emissions-Tomografie
p. o.	postoperativ
Protein BCL-2	B-Zell-Lymphom-Protein 2
RATS	roboterassistierte Thorakoskopie
Re-OP	Revisionsoperation
RKI	Robert-Koch-Institut
ROS1	ROS Protoonkogen 1
SCLC	small cell lungcancer, kleinzelliges Bronchialkarzinom
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
SUV	Standard Uptake Value
UICC	Union for International Cancer Control
UKJ	Universitätsklinikum Jena
VATS	videoassistierte Thorakoskopie
ZNS	zentrales Nervensystem

Zusammenfassung der Arbeit

Die vorgelegte Arbeit beschäftigt sich mit dem Bronchialkarzinom, welches einen hohen Stellenwert auf der gesamten Welt einnimmt. Da es in Inzidenz- und Mortalitätsstatistiken seit vielen Jahren stets vorderste Plätze bei beiden Geschlechtern belegt, ist die Beschäftigung mit dem Thema von enormer Relevanz. Etwa 1,6 Millionen Menschen erkranken jährlich an dieser bösartigen Erkrankung, davon allein etwa 58.000 Personen in Deutschland. Das Rauchen ist weiterhin der größte Risikofaktor bei der Entwicklung eines Lungenkarzinoms. Diagnostik und Therapie stellt die behandelnden Ärzte stets vor neue Herausforderungen. Ziel ist es dabei, dem Patienten die optimale, stadiengerechte Therapie zuteilwerden zu lassen, wofür ein interdisziplinäres Vorgehen von Nöten ist. Grundlage des nach Vorstellung und Diskussion im Tumorboard gewählten Therapieregimes, stellt dabei die Einteilung in eines der Tumorstadien dar. Die bis Ende 2016 gültige Einteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms nach UICC 7 wurde in Teilen überarbeitet, sodass seit 2017 die neue Einteilung nach UICC 8 gilt. Die aktuelle Leitlinie für das NSCLC von 2018 ist eine gute Unterstützung für den Behandler. Vor allem der operativen Therapie wird dabei ein enorm hoher Stellenwert beigemessen. Es ergaben sich durch die Ergänzung der offen-chirurgischen Verfahren um die minimalinvasive Chirurgie in den letzten Jahren große Neuerungen. Ein weiterer Meilenstein war zudem der Einzug der Roboterchirurgie in die Thoraxchirurgie. Trotz neuartiger Therapieoptionen ist die Letalität des Bronchialkarzinoms insgesamt jedoch weiterhin hoch mit steigenden Zahlen in höheren Stadien.

Ziel der Arbeit war es, einen epidemiologischen Überblick über das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom im mitteldeutschen Raum zu bieten. Es erfolgte die retrospektive Analyse von Patientendaten über einen Zeitraum von fünf Jahren. Dabei wurden all jene Patienten betrachtet, die sich im Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau von Januar 2013 bis Dezember 2015 und im Universitätsklinikum Jena von Januar 2016 bis April 2018 einer operativen Therapie aufgrund eines NSCLC unterzogen haben. Mit etwa 100 operierten Patienten pro Jahr hat das NSCLC eine hohe Präsenz im klinischen Alltag dieser. Weiterhin erfolgte eine Analyse der in den beiden Kliniken verwendeten Operationsverfahren.

Mit einer Geschlechtsverteilung von etwa zwei Drittel Männern und einem Drittel Frauen bildet das Patientengut die generelle Verteilung von Lungenkarzinomen gut

ab. Auch das relativ hohe mittlere Alter von 67 Jahren liegt im bundesdeutschen Durchschnitt für das NSCLC. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich zwar drei Viertel der analysierten Patienten mit einem Stadium I oder II einer operativen Resektion ihres Tumors unterzogen haben, die Operation jedoch auch in den höheren Stadien III und IV zum Einsatz kommt. Es musste jedoch festgestellt werden, dass mit einem höheren Stadium auch vermehrt perioperative Komplikationen auftraten.

Bei etwa 58%, und somit etwas mehr als der Hälfte aller betrachteten Patienten, wurde eine offen-chirurgische Operation durchgeführt. Der weitaus größte Anteil entfiel dabei auf die Thorakotomie. Vorteile dieses Verfahrens sind die nach wie vor kürzeren Schnitt-Naht-Zeiten, die sich auch in der vorgelegten Arbeit objektivieren ließen. Doch auch die VATS kam bei einer großen Patientengruppe zum Einsatz. Positiv zu bewerten ist, neben der schonenderen Vorgehensweise, eine niedrigere Komplikationsrate sowie die seltener benötigten Revisions-Operationen. Jedoch konnten bei den minimalinvasiven Verfahren längere Schnitt-Naht-Zeiten verzeichnet werden. Zwischen den verschiedenen Operateuren sind jedoch deutliche Unterschiede zu erkennen.

1. Einleitung

1.1 Das Bronchialkarzinom

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Beim Bronchialkarzinom handelt es sich um eine bösartige Neubildung, die von der Bronchialschleimhaut, den Bronchialschleimhautdrüsen oder vom Alveolarepithel ausgeht. Es ist die häufigste Neoplasie der Lunge.

Global gesehen erkranken pro Jahr etwa 1,6 Millionen Menschen neu am Bronchialkarzinom. 1,4 Millionen Erkrankte sterben jährlich daran (Jemal 2011). Weltweit führt der Lungenkrebs die Mortalitätsstatistiken an, da er trotz verbesserter therapeutischer Möglichkeiten weiterhin zu den prognostisch ungünstigen Tumoren gehört (Reißig & Schütte 2013). Für Deutschland wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 15% (Männer) bzw. 21% (Frauen) angenommen. In Deutschland ist das Bronchialkarzinom weiterhin die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Frauen. Allein im Jahr 2016 lag die Inzidenz in der Bundesrepublik bei 57.460. Dabei erkrankten etwa 35.960 Männer und 21.500 Frauen neu am Bronchialkarzinom. Etwa 45.805 Personen, davon 29.324 Männer und 16.481 Frauen, starben 2016 in Deutschland an Lungenkrebs. Interessanterweise entwickeln sich die Neuerkrankungs- und Sterbekurven bei den beiden Geschlechtern gegenläufig. Während der Erkrankungsgipfel der männlichen Bevölkerung in den 1980er Jahren lag, sinken deren Inzidenz- und Mortalitätsraten bis zum heutigen Tag und werden dies voraussichtlich auch weiter tun. Bei der weiblichen Bevölkerung Deutschlands nahm hingegen die Zahl der Neuerkrankungen sowie Sterbefälle kontinuierlich zu. Abbildung 1 verbildlicht diese Fakten. Insgesamt geht das Robert-Koch-Institut von einer Zunahme der Erkrankungsfälle aus, was einerseits mit den wachsenden Inzidenzzahlen für Frauen erklärbar ist, andererseits aber auch mit dem demografischen Wandel der deutschen Bevölkerung, da für Männer ein mittleres Erkrankungsalter von 69 Jahren und für Frauen von 70 Jahren angenommen wird (Robert-Koch-Institut 2019).

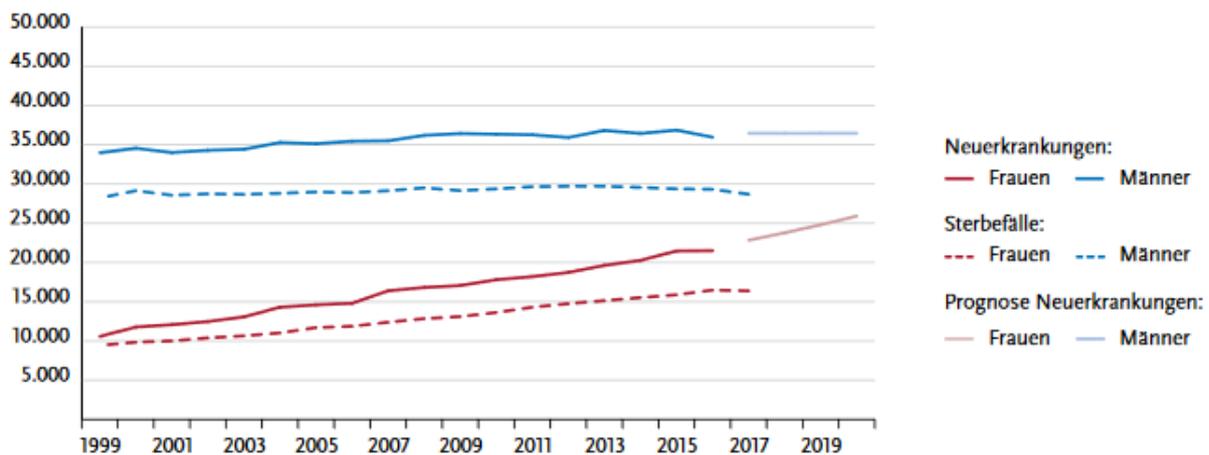


Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterbefälle im Zeitverlauf, RKI 2019

Nicht außer Acht zu lassen sind außerdem gesundheitsökonomische Aspekte. Während sich die Krankheitskosten in Deutschland für die Diagnosen C.33-C.34, also alle bösartigen Neubildungen von Trachea, Lunge und Bronchien im Jahr 2008 auf insgesamt 1,436 Milliarden Euro beliefen, stiegen eben diese Ausgaben auf eine Summe von 2,032 Milliarden Euro im Jahr 2015 (Statistisches Bundesamt Deutschland 2011, Statistisches Bundesamt Deutschland 2019).

Diese Zahlen verdeutlichen, dass das Bronchialkarzinom einen enormen Stellenwert auf der Welt und in Deutschland einnimmt und wie bedeutsam die Beschäftigung mit diesem Thema ist.

1.1.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Als Risikofaktoren sind endogene und exogene Einflüsse zu nennen. Endogene, also nicht beeinflussbare Faktoren, sind eine genetische Prädisposition und eine positive Familienanamnese mit einem oder mehreren erkrankten Verwandten ersten Grades (Akhtar & Bansal 2017). Durch exogene, also beeinflussbare Faktoren, wie beispielsweise inhalative Noxen, kann es über Aktivierung und Hemmung bestimmter Gene zu Mutationen in den Zellen kommen. Diese sogenannten Onkogene und Tumorsuppressorgene wirken auf das Zellwachstum ein und können bei inadäquater Funktion über Hyperplasien, Metaplasien und Dysplasien zur Entwicklung eines Carcinoma in Situ führen, welches sich zu einem invasiv wachsenden Tumor weiterentwickeln kann (Reißig & Schütte 2013). Die häufigsten genetischen Mutationen, die Lungenkrebs verursachen sind MYC, Protein Bcl-2 und p53 für das SCLC und EGFR, KRAS und p16 für das NSCLC (Siddiqui & Siddiqui 2019).

80-90% aller Lungenkrebsfälle gehen auf den inhalativen Missbrauch von Zigaretten zurück, was diesen zum Hauptrisikofaktor macht (IARC 2004). Dabei haben zahlreiche Untersuchungen gezeigt, dass vor allem die Dauer sowie das Ausmaß des Tabakkonsums entscheidende Einflussgrößen darstellen. Bei einem intensiven Raucher muss von einem 20-40% erhöhten Risiko ausgegangen werden im Laufe des Lebens ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, verglichen mit einer Person, die nie geraucht hat. Wird das Rauchen eingestellt, sinkt das Risiko im Laufe des Lebens an einem Lungenkarzinom zu erkranken wieder, erreicht aber niemals seinen Ausgangswert (Simonato et al. 2001). Doch auch durch das Passivrauchen steigt die Wahrscheinlichkeit ein Bronchialkarzinom zu bekommen (Taylor et al. 2007). Grund für die kanzerogene Wirkung des Tabaks bzw. des Tabakrauches sind die zahlreichen in ihnen enthaltenen chemischen Stoffe. Dazu zählen vor allem die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe, aber auch Nitrosamine, Cadmium, Arsen, Nickel, Benzol etc., die z.B. durch Sauerstoff- und Stickstoffspezies zu DNA-Strangbrüchen führen können oder zytotoxisch wirken (Ding et al. 2005; Parzefall et al. 2005).

Allgemeine Umwelteinflüsse können ebenfalls das Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln steigern etwa durch Feinstaub und Luftverunreinigungen. Bestimmte Berufsgruppen sind oder waren besonders gefährdet durch eine erhöhte Exposition mit kanzerogenen Substanzen. Zu nennen sind hier z.B. Bergmänner durch Radon, Flugpersonal durch kosmische Strahlung, LKW-Fahrer oder Eisenbahner durch Dieselmotorenemissionen, Arbeiter in der chemischen- oder Bauindustrie durch Asbest, Arbeiter in der Kohlegasproduktion bzw. Dachdecker oder Asphaltarbeiter durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, ebenso wie Arbeiter, die mit Chromaten, Quarz, Arsen oder Nickel in Kontakt kommen oder kamen. (AWMF 2018) Auch das Vorhandensein anderer, nicht maligner Lungenerkrankungen wie der COPD, der idiopathischen Lungenfibrose oder der Tuberkulose sollen das Risiko erhöhen, im Laufe des Lebens an einem Bronchialkarzinom zu erkranken (Collins et al. 2007).

Außerdem lässt sich sagen, dass sich der sozioökonomische Status umgekehrt proportional zum Lungenkrebsrisiko verhält. Menschen mit niedrigerem Bildungsstand und Einkommen entwickeln demnach häufiger einen Lungenkrebs als Menschen mit höherem Bildungsstand und Einkommen (Sidorchuk et al. 2009). Erklärbar ist diese Erscheinung durch das Zusammenspiel ungünstiger Faktoren.

Menschen mit niedrigerem sozioökonomischem Status arbeiten öfter in Berufen, bei denen sie kanzerogenen Noxen ausgesetzt sind, haben eine höhere Prävalenz zu rauchen und neigen eher zu einer ungesunden Ernährung. Man geht davon aus, dass die Lungenkrebssterblichkeit, mit der o. g. sozioökonomische Ungleichheiten einhergehen, in Zukunft weiter anhalten oder bei Frauen sogar noch zunimmt (Van der Heyden et al. 2009).

1.1.3 Histopathologie

Bronchialkarzinome lassen sich aufgrund ihres biologischen Verhaltens und den Konsequenzen für Prognose und Therapie in Kleinzellige (SCLC, Small Cell Lung Cancer) und Nicht-kleinzellige (NSCLC, Non Small Cell Cancer) einteilen. (Hammerschmidt & Wirtz 2009) Mit etwa 85% kommt das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom deutlich häufiger vor als das kleinzellige Bronchialkarzinom mit ca. 15%. Das NSCLC lässt sich weiter unterteilen. Die am häufigsten vorkommenden histologischen Subtypen der nicht-kleinzelligen Lungentumore sind das Adenokarzinom, das etwa 40% aller gefundenen Bronchialkarzinome ausmacht und vor allem bei Frauen und Nichtrauchern zu finden ist, das Plattenepithelkarzinom mit etwa 25%, welches gehäuft bei männlichen Rauchern gefunden wird und das großzellige Bronchialkarzinom, welches in ca. 15% aller Fälle vorkommt. Seltenerer Formen sind z.B. das adenosquamöse und das sarkomatoide Karzinom. Das kleinzellige Bronchialkarzinom zählt, ebenso wie die Karzinoide zu den neuroendokrinen Tumoren (Böcker et al. 2012, Pesch et al. 2012, Travis et al. 2015). In die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom einbezogen.

1.1.4 Symptome und Diagnostik

Etwa 90% aller Lungenkrebspatienten zeigen initial klinische Symptome. Diese sind jedoch häufig unspezifisch. Die Patienten leiden in ca. 75% der Fälle an Husten, der durch die pulmonale Raumforderung mit postobstruktiver Lungenentzündung zu erklären ist.

Weitere häufige Symptome sind:

- allgemein: Schwäche, Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß
- lokal tumorbedingt: Dyspnoe, Hämoptysen, Brustschmerzen
- metastasenbedingt: Schmerzen (z.B. Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen), Schwindel, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle (bei Hirnmetastasen), Ikterus (bei Lebermetastasen).

Leider kommt es jedoch oftmals zur Zeitverzögerung zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung. Patienten sind in frühen Stadien oftmals asymptomatisch und gehen daher häufig verzögert zum Hausarzt. Dieser überweist aufgrund fehlender spezifischer Frühsymptome wiederum erst später zum Pulmologen oder Radiologen (Spiro et al. 2007).

Eine weitere Möglichkeit wie sich der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom ergeben kann, ist als Zufallsbefund im Röntgen-Thorax oder CT-Thorax, die aufgrund einer anderen Fragestellung angefertigt wurden. Malignitätsverdächtig sind dabei Rundherde die im Durchmesser größer als 3 cm sind oder ein schnelles Wachstum aufweisen. Außerdem gelten Spikulae oder ein Milchglasanteil als Malignitätszeichen. Abklärungsbedürftig sind Herde ab 0,8-1 cm Durchmesser (Rehbock 2018). Laut Leitlinie der AWMF von 2018 sollte bei Personen mit Verdacht auf ein Bronchialkarzinom folgende Primärdiagnostik durchgeführt werden: ausführliche Anamnese inklusive Komorbiditäten, Zigarettenkonsum (pack years), Performancestatus nach Karnofsky oder ECOG und klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen, sofern noch nicht erfolgt Röntgen Thorax, Spiral-CT Thorax, und Bronchoskopie mit Biopsie. Zur Ausbreitungsdiagnostik gehören: Oberbauchsonografie, PET-CT, MRT Schädel und EBUS mit Biopsie (AWMF 2018). Abbildung 2 und 3 zeigen einen hoch malignitätsverdächtigen Befund im rechten Oberlappen jeweils dargestellt im Röntgen-Thorax bzw. CT-Thorax.

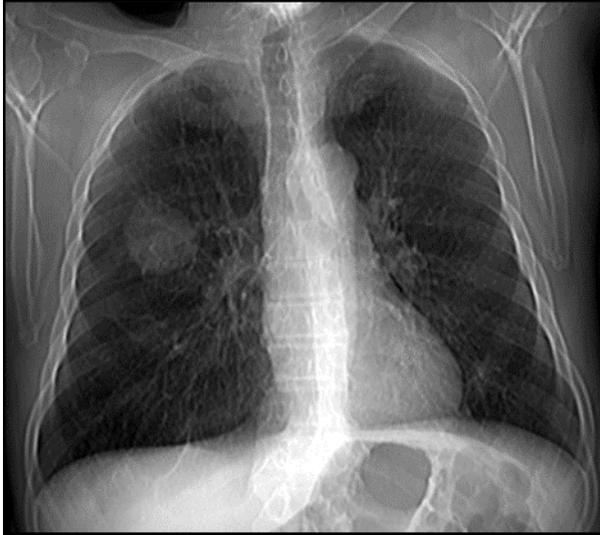


Abbildung 2 und 3: Röntgen- bzw. CT-Thoraxaufnahme eines Lungenkarzinoms, rechter Oberlappen

Ziel der Diagnostik ist es, das Bronchialkarzinom histologisch zu sichern sowie zu ermitteln wie weit es sich bereits ausgebreitet hat (Staging) um die Prognose einzuschätzen zu können. Weiterhin soll der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten evaluiert werden. Ziel ist es die bestmögliche individuelle Therapieoption zu finden (Hammerschmidt & Wirtz 2009).

Neben einer allgemeinen Anamnese gehören auch die Erfragung der Krankenvorgeschichte und eine Familienanamnese zur Primärdiagnostik. Ebenfalls notwendig ist eine Rauch- und Berufsanamnese, um die Belastung mit kanzerogenen Noxen zu evaluieren.

Bei der sorgfältigen körperlichen Untersuchung sollte im Besonderen ein Augenmerk auf die Thoraxorgane sowie die verschiedenen Lymphknotenstationen gelegt werden. Hier lassen sich in einigen Fällen bereits pathologische Befunde feststellen. Auch eine Laboruntersuchung des Blutes mit Bestimmung von Blutbild, Gerinnungswerten, Elektrolyten, Leberparametern und Nierenparametern sollte durchgeführt werden, um invasive Untersuchungen und Therapien planen zu können. Tumormarker, wie NSE, CEA oder CYFRA 21-2 sollten aufgrund fehlender Sensivität und Spezifität nicht routinemäßig bestimmt werden (Thomas et al. 2000). Für das SCLC hat sich zur Therapieüberwachung das Pro-GRP bewährt.

Das initial am häufigsten angewandte bildgebende Verfahren bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom, ist die Thoraxübersichtsaufnahme mittels Röntgen. Bereits hier kann sich das Bronchialkarzinom als Raumforderung, Rundherd, Atelektase oder

aber indirekt durch Mediastinalverschiebung bzw. durch einen Pleuraerguss darstellen lassen (AWMF 2018). Bei positivem Befund oder negativem Befund aber auffälliger Klinik, schließen sich weitere bildgebende Verfahren an. Das ebenfalls auf Röntgenstrahlung basierende CT bietet sich hierfür an, da es Weichteilgewebe und im besonderen Lungenparenchym sowie Mediastinalstrukturen ausgezeichnet erfassen und darstellen kann und sich somit gut beurteilen lässt (Proschek & Vogl 2011). Eine kontrastmittelunterstützte CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch kann bereits zur Diagnose der malignen Raumforderung führen. Dies ist z.B. der Fall, wenn eine eindeutige Infiltration oder Metastasierung erkennbar ist, wobei Sensitivität sehr hoch, Spezifität jedoch eher gering ist. Eine MRT-Aufnahme von Thorax und Oberbauch kann als Alternative durchgeführt werden, wenn eine CT-Untersuchung nicht möglich ist sowie auch zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums (AWMF 2018).

Zur Standarddiagnostik gehört weiterhin die risikoarme Bronchoskopie um den Tumor mittels Endoskop darzustellen. Bei dieser Untersuchung kann von einer zentralen, zugänglichen Raumforderung direkt eine Biopsie genommen werden, die dann vom Pathologen hinsichtlich ihrer Dignität untersucht wird. Im gleichen Arbeitsschritt lässt sich endobronchiales Sekret absaugen, ein bronchialer Bürstenabstrich nehmen oder die bei einer bronchoalveolären Lavage gewonnene Flüssigkeit auffangen, um eine zytologische Untersuchung durchzuführen (Thomas et al. 2000). Bei einer peripheren, nicht zugänglichen Raumforderung, bestehen weitere Möglichkeiten Gewebeproben zu generieren. Bei der transthorakalen Nadelbiopsie wird unter radiologischer oder sonografischer Kontrolle eine Biopsienadel durch die Brustwand im Bereich der vermuteten Läsion gestochen und ein Biopat genommen. Der Pneumothorax ist dabei mit 10-30% die Hauptkomplikation (MSD MANUAL 2016). Weitere invasive Verfahren stellen die Thorakoskopie, welche zur Probeentnahme bei unklarem Pleurapunktat angewandt wird bzw. die VATS, die bei kleinen, peripheren Raumforderungen zur Biopsiegewinnung Anwendung findet, dar. Im Allgemeinen wird angestrebt ein Biopat zu gewinnen um es anschließend histologisch aufzuarbeiten. Gelingt dies nicht, kann ebenso eine Zytologie zur Diagnosestellung herangezogen werden. Das untersuchte Material bei dieser ist spontanes oder provoziertes Sputum oder wie o.g. endobronchiales Sekret, Flüssigkeit aus der bronchoalveolären Lavage oder vom bronchialen Bürstenabstrich (AWMF 2018).

Hat sich der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom bestätigt, schließt sich die Ausbreitungsdiagnostik an. Die nuklearmedizinische Untersuchung mittels PET nimmt dabei eine zentrale Rolle ein, da sie sich zum Staging eignet indem Lymphknoten- und Fernmetastasen (außer Hirnmetastasen) detektiert werden können. Dabei nutzt das PET den gesteigerten (Glukose-) Stoffwechsel des Tumors, um ihn mittels radioaktivem Tracer sichtbar zu machen. Eine Weiterentwicklung dieser nicht-invasiven Untersuchungsmethode ist das PET-CT, bei dem die beiden Vorteile der Bildgebungsverfahren kombiniert werden. Diese sind die hohe Sensitivität für maligne Herde des PET und die topografische Genauigkeit des CT (Rausch & Beyer 2016).

Zur Beurteilung ob Hirnmetastasen vorliegen, wird ein Schädel-MRT durchgeführt, da dieses im Vergleich zum CT eine höhere Sensitivität aufweist und sowohl mehr als auch kleinere Läsionen detektieren kann (Silvestri et al. 2013).

Bei Verdacht auf einen paratrachealen oder parabronchialen Lymphknotenbefall steht weiterhin der endobronchiale Ultraschall (EBUS) mittels Bronchoskopie zur Diagnostik zur Verfügung. Dabei kann auch direkt eine Feinnadelbiopsie der entsprechenden Lymphknoten erfolgen. Selbiges ist möglich beim endoösophagealen Ultraschall (EUS) mittels Ösophagoskopie und dem Verdacht auf paraösophagealen Lymphknotenbefall. Die Mediastinoskopie dient ebenfalls der Darstellung und Probeentnahme auffälliger Lymphknoten im Bereich des Mediastinums, welche durchgeführt werden sollte, falls EBUS-TBNA oder EUS-FNA negative Ergebnisse lieferten. Für diesen Fall sind auch VATS oder Thorakoskopie geeignete Verfahren (AWMF 2018).

1.1.5 Stadieneinteilung und Klassifikation des NSCLC

Grundlage der Stadieneinteilung des NSCLC bildet das TNM-System für maligne Erkrankungen. T beschreibt dabei die Tumorausdehnung, N das Vorhandensein oder Fehlen regionärer Lymphknotenmetastasen und M das Vorhandensein oder Fehlen hämatogener Metastasen. Mithilfe eines Präfixes vor dem TNM-System lassen sich weitere Informationen ableiten:

- c = klinisches Stadium, ermittelt durch klinische Untersuchungen (z.B. PET)
- p = pathologisches Stadium, ermittelt durch histopathologische Untersuchung
- y = nach Therapie, nach neoadjuvanter Radio-/ Chemotherapie.

Von 2010 bis Ende 2016 erfolgte die Einteilung des Bronchialkarzinoms auf Basis der UICC7 Kriterien. Seit dem 01.01.2017 ist nun eine überarbeitete Stadieneinteilung nach IASLC/UICC8 gültig. Da für die Erstellung der Arbeit Patientendaten aus dem Zeitraum von vor dem 01.01.2017, als auch danach verwendet wurden, sollen nun kurz beide Einteilungen vorgestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 1) beschreibt die Charakteristika anhand derer die Tumorausbreitung klassifiziert wird. Sie zeigt den Vergleich der Einteilung nach UICC7 und UICC8. Neuerungen wurden dabei unterstrichen markiert. Wesentliche Neuerungen sind vor allem, dass das minimal invasive Adenokarzinom (T1ami) wie auch eine weitere Unterteilung von T1-Tumoren in T1a-c (zuvor nur T1a/b) eingeführt wurde und sich zahlreiche Größenzuordnungen geändert haben. Weiterhin zählt man nun Tumoren mit obstruktiver Entzündung bis zum Hilus, die Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen, zu den T2-Tumoren. Nach der alten Einteilung von 2010 zählten lediglich Tumoren mit obstruktiver Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der gesamten Lunge dazu. Eine weitere Neuerung ist, dass Tumoren welche das Zwerchfell infiltrieren, nicht mehr zu den T3-Tumoren sondern zu den T4-Tumoren gezählt werden.

Tabelle 1: Klassifikation der Tumorausbreitung im Vergleich UICC7 und UICC8

Stadium	Charakteristika nach UICC7	Charakteristika nach UICC8
Tis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma in situ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma in situ
T1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe <i>oder</i> visceraler Pleura ohne Beteiligung des Hauptbronchus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe <i>oder</i> visceraler Pleura ohne Beteiligung des Hauptbronchus
<u>T1a(mi)</u>	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Minimal invasives Adenokarzinom, größte Ausdehnung ≤ 3 cm mit solidem Anteil ≤ 5 mm</u>
T1a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser ≤ 2 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser <u>≤ 1 cm</u>
T1b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser > 2 cm ≤ 3 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser <u>> 1 cm aber ≤ 2 cm</u>
<u>T1c</u>	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser <u>> 2 cm aber ≤ 3 cm</u>

<p>T2</p> <p>T2a</p> <p>T2b</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser > 3 cm ≤ 7 cm mit ▪ Infiltration des Hauptbronchus <i>oder</i> ▪ Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> ▪ Tumorbedingte partielle Atelektase <i>oder</i> ▪ Tumorbedingte obstruktive Entzündung bis Hilus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser > 3 cm aber <u>≤ 5 cm</u> mit ▪ Infiltration des Hauptbronchus <i>oder</i> ▪ Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> ▪ Tumorbedingte partielle Atelektase <i>oder</i> ▪ Tumorbedingte obstruktive Entzündung bis Hilus, <u>Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassend</u>
<p>T3</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größter Durchmesser > 7 cm <i>oder</i> ▪ Infiltration des Diaphragmas, des Nervus phrenicus, der mediastinalen Pleura oder des parietalen Perikards <i>oder</i> ▪ Hauptbronchustumor < 2 cm distal der Karina ohne Beteiligung der Karina <i>oder</i> ▪ Tumorassoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie <i>oder</i> ▪ Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ größter Durchmesser <u>> 5 cm aber ≤ 7 cm</u> <i>oder</i> ▪ direkte Infiltration von Thoraxwand (inklusive Pleura parietalis und Superior Sulcus), Nervus phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> ▪ zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
<p>T4</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jede Tumorgröße mit Infiltration des Mediastinums, des Herzens, der Trachea, der großen Gefäße, des Nervus laryngeus recurrens, des Ösophagus, der Wirbelsäule und/oder der Karina <i>oder</i> ▪ Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jede Tumorgröße mit Infiltration des Mediastinums, des Herzens, der Trachea, der großen Gefäße, des Nervus laryngeus recurrens, des Ösophagus, der Wirbelsäule, des <u>Diaphragmas</u> und/oder der Karina <i>oder</i> ▪ Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Die Verteilung der Lymphknotenmetastasen, die zur Einteilung in N0, N1, N2 oder N3 führt ist in folgender Tabelle (Tabelle 2) dargestellt. Sie ist sowohl für die alte Version der UICC7 gültig wie auch für die neue Version der UICC8, da keine Änderungen erfolgten.

Tabelle 2: Klassifikation des Lymphknotenbefalls nach UICC7 und UICC8

Stadium	Charakteristika
N0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Lymphknotenmetastasen
N1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten
N2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
N3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen oder supraclaviculären Lymphknoten

Die Einteilung in Abhängigkeit von der Verteilung der hämatogenen Fernmetastasen zeigt Tabelle 3. Auch hier erfolgte der Vergleich der alten Einteilung nach UICC7 und der neuen Einteilung nach UICC8. Eine Neuerung ist hierbei, dass nun auch Perikardmetastasen den M1a-Metastasen zugeordnet werden. Weiterhin wurden in der alten Fassung sämtliche Fernmetastasen, die über Perikard und Pleura hinaus gehen, in der Kategorie M1b als „andere Fernmetastasen“ zusammengefasst. In der neuen Auflage werden diese mithilfe der Unterteilung in M1b und M1c genauer untergliedert. Den M1b-Metastasen werden jetzt solitäre Fernmetastasen in einem extrathorakalen Organ und den M1c-Metastasen multiple Fernmetastasen in einem oder mehreren Organen zugeordnet. Dabei jeweils eingeschlossen sind die nichtregionären Lymphknoten. Die bösartigen Tochtergeschwülste, sofern vorhanden, sind vor allem in den Knochen, in der Leber oder im Gehirn zu finden. Doch auch Nebenniere, Haut, Pleura, Perikard oder die Lunge selbst sind Aussaatorte.

Tabelle 3: Klassifikation der Metastasen im Vergleich UICC7 und UICC8

Stadium	Charakteristika nach UICC7	Charakteristika nach UICC8
M0	<ul style="list-style-type: none"> Keine Fernmetastasen 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Fernmetastasen
M1	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen 	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen
M1a	<ul style="list-style-type: none"> Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> Maligner Pleuraerguss <i>oder</i> Maligner Perikarderguss 	<ul style="list-style-type: none"> Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> <u>Perikardmetastase</u> <i>oder</i> Maligner Pleuraerguss <i>oder</i> Maligner Perikarderguss
M1b	<ul style="list-style-type: none"> Andere Fernmetastasen 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Solitäre Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ (einschließlich nichtregionärer Lymphknoten)</u>
M1c	-	<ul style="list-style-type: none"> <u>Multiple Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen (einschließlich nichtregionärer Lymphknoten)</u>

Anhand der Tumorformel lässt sich jedes Bronchialkarzinom einem Stadium zuordnen. Die nächste Tabelle (Tabelle 4) zeigt, wie die Stadieneinteilung mittels der TNM-Klassifikation nach UICC7 und UICC8 erfolgt.

Tabelle 4: Tumorstadien im Vergleich UICC7 und UICC8

Stadium	TNM-Klassifikation UICC7	TNM-Klassifikation UICC8
0	Tis N0 M0	Tis N0 M0
IA	T1a/b N0 M0	-
IA1	-	T1a(mi)/1a N0 M0
IA2	-	T1b N0 M0
IA3	-	T1c N0 M0
IB	T2a N0 M0	T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0, T1a/b N1 M0, T2a N1 M0	T2b N0 M0
IIB	T2b N1 M0, T3 N0 M0	T1a/b/c N1 M0, T2a/b N1 M0, T3 N0 M0
IIIA	T1a/b N2 M0, T2a/b N2 M0, T3 N1/2 M0, T4 N0/1 M0	T1a/b/c N2 M0, T2a/b N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0/1 M0

IIIB	T4 N2 M0, jedes T N3 M0	T1a/b/c N3 M0, T2a/b N3 M0, T3 N2 M0, T4 N2 M0
IIIC	-	T3 N3 M0, T4 N3 M0
IV	jedes T jedes N M1a/b	-
IVA	-	jedes T jedes N M1a
IVB	-	jedes T jedes N M1b/c

(Goldstraw & Groome 2010, Asamura 2017)

Nach der Robinson-Klassifikation wird das Stadium IIIA N2 weiter unterteilt. Dabei werden folgenden Subgruppen unterschieden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Subklassifikation des Stadiums IIIA2 N2 (nach Robinson et al. 2007)

Stadium	Charakteristika
IIIA1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inzidentielle Lymphknotenmetastasen im Präparat nach p.o. Aufarbeitung
IIIA2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA3u	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unilevel
IIIA3m	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Multilevel
IIIA4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen <i>oder</i> ▪ Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2 – 3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration <i>oder</i> ▪ Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen <i>oder</i> ▪ Gruppen multipler befallener kleinerer (1 – 2 cm) Lymphknoten

1.2 Behandlungsoptionen des NSCLC

Die Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen sowohl bei der Planung als auch bei der Umsetzung des Therapieregimes. Beteiligt sind Pneumologen, Thoraxchirurgen, Radiologen, Onkologen, Strahlentherapeuten und je nach Ausbreitung auch weitere Fachdisziplinen. Die besondere Problematik der Therapie des NSCLC ergibt sich daraus, dass sich bei Erstdiagnose 35-45% der Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befinden und/oder Fernmetastasen nachzuweisen sind (Digel et al. 2001).

Prinzipiell stehen für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms verschiedene Optionen zur Verfügung. Einerseits finden lokal wirksame Verfahren, wie die chirurgische Resektion sowie die Radiatio Anwendung. Andererseits werden systemisch wirkende Therapien, wie Chemotherapien, Immuntherapien oder die sogenannten zielgerichteten Therapien angewendet. Gegebenenfalls erfolgt auch die Kombination verschiedener Optionen. Welche Verfahren eingesetzt werden hängt vorrangig davon ab, in welchem Stadium sich der Patient befindet, da für jedes Stadium gesonderte Empfehlungen vorliegen, was Abbildung 4 zeigt. Hier sieht man zudem, dass in allen Stadien des NSCLC die operative Therapie eine entscheidende Rolle einnimmt. Letztlich erfolgt die Entscheidung über die Behandlung jedoch individuell und hängt neben dem Stadium von vielen verschiedenen Faktoren ab, wie z.B. Komorbiditäten und OP- bzw. Therapie-Fähigkeit wie nicht zuletzt auch vom Wunsch des Patienten. Dabei erfolgt kein Ausschluss von Therapien allein aufgrund eines höheren Alters des Patienten (Sawada et al. 2005). Abhängig vom Stadium muss überlegt werden, ob ein kurativer oder palliativer Ansatz verfolgt wird.

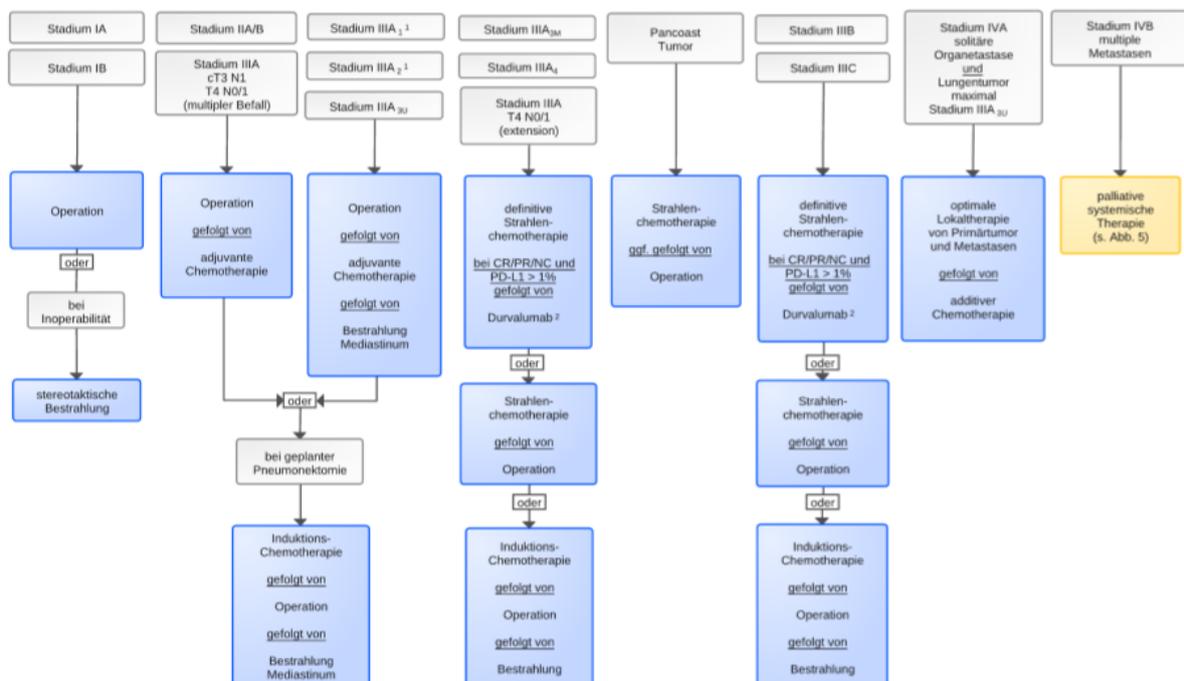


Abbildung 4: Therapiestruktur des NSCLC, Onkopedia 2020

1.2.1 Chirurgische Therapie

1.2.1.1 Anatomische Grundlagen

Die anatomischen Gegebenheiten der Lunge sind besonders wichtig für die operative Therapie, da man sich überwiegend an die gegebenen Grenzen halten kann. Die Pleurahöhlen enthalten die beiden Lungenflügel. Während die linke Lunge aus nur zwei Lungenlappen besteht, zählt man in der rechten Lunge drei Lungenlappen. Weiter unterteilen lassen sich die Lobi in Segmente, welche die kleinsten chirurgisch definierten Einheiten darstellen. Grundlage dieser Unterteilung ist die Aufzweigung der Trachea in die beiden Hauptbronchi, die sich weiter aufteilen in die Lappen- und Segmentbronchi (Kühnel 2010).

1.2.1.2 Präoperative Risikoeinschätzung

Ein wichtiger Faktor zur Abschätzung von Durchführbarkeit, Erfolg und postoperativen Komplikationen thoraxchirurgischer Operationen stellt die patientenspezifische Komorbidität dar, was eine präoperative umfangreiche Diagnostik erforderlich macht. Eine besondere Herausforderung ist, dass Patienten mit Bronchialkarzinom häufig ein höheres Lebensalter aufweisen sowie weitere kardiopulmonale Risikofaktoren mitbringen, wie z.B. eine COPD und häufig auch trotz der Diagnose rauchen. Diese Faktoren gehen mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Letalität einher. Neben allgemeiner Anamnese und körperlicher Untersuchung liegt ein besonderes Augenmerk auf der kardiopulmonalen Funktion, da es zum Eingriff in Vitalfunktionen 1. Ordnung kommt durch Operation an Lunge, Herz und den großen zentralen Gefäßen. Vor dem Eingriff ist eine Lungenfunktionsuntersuchung obligat, bei der die Fluss-Volumen-Kurve, das maximal expirierbare Volumen sowie die Einsekundenkapazität (FEV1) bestimmt werden. Neben einer allgemeinen Einschätzung der Lungenfunktion soll eine mögliche pulmonale Erkrankung, wie die COPD, das Asthma bronchiale oder eine restriktive Lungenerkrankung detektiert und/oder quantifiziert werden, die vor der OP bestmöglich behandelt werden sollten. Der Einsekundenkapazität, also der maximalen Luftmenge die nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde expiriert werden kann, kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, genau wie der Diffusionskapazität (DLCO), da sie das maximale Resektionsausmaß bestimmen.

Es gilt:

- FEV1 > 2,5l, DLCO > 80 %: Pneumonektomie möglich
- FEV1 > 1,75l, DLCO > 60 %: Lobektomie möglich
- FEV1 > 1,5l: Segmentresektion möglich.

Diese Grenzen wurden festgelegt, da man davon ausgehen muss, dass sich die Lungenkapazität nach Resektion von Lungenanteilen (weiter) verschlechtert, aufgrund der reduzierten alveolären Austauschfläche. Bei Entfernung von zu viel Lungengewebe kann das zu einer respiratorischen Insuffizienz und langfristig zu einer verminderten Lebensqualität führen. Können o. g. Werte nicht eingehalten werden schließen sich weitere Untersuchungen, wie eine Perfusionsszintigraphie und eine Spiroergometrie, an (Schmidt 2018).

1.2.1.3 Operationsverfahren

Eine primärrere Resektion stellt die effektivste Therapieform dar, da durch sie eine Tumorfreiheit und somit die Kuration erreicht werden kann. Sie kommt vor allem in den Stadien I, II und IIIA zur Anwendung. In höheren Stadien ab Stadium IIIB kann ebenso eine operative Versorgung des Tumors erfolgen, dann jedoch meist nach Strahlen- und/oder Chemotherapie oder primär bzw. sekundär als palliative Resektion beim Vorliegen von Metastasen (DGHO 2019). Damit keine Verschleppung von Tumorzellen auftritt erfolgt die Tumorsektion wenn möglich En-Bloc. Lungenresektionen können anatomisch (Segmentresektion, Lobektomie, Pneumonektomie) und nichtanatomisch (Keilresektion) erfolgen. Das Standardverfahren ist die Lobektomie, bei der ein Lungenlappen reseziert wird, nachdem die zugehörigen Segmentarterien, Segmentvenen und der Lappenbronchus abgesetzt wurden. Abbildung 5 und 6 zeigen jeweils ein postoperatives Resektat eines Lungensegments mit Tumor. Bei ausgedehnteren, z.B. lappenübergreifenden Befunden ist eine Bilobetomie, also die Entfernung von zwei Lungenlappen, angezeigt. Vor allem bei zentralem Befall kommt die Pneumonektomie, also die Entfernung eines ganzen Lungenflügels, zum Einsatz, nachdem Arteria pulmonalis, Pulmonalvenen und Hauptbronchus abgesetzt wurden (Schneider 2018). Im Vergleich mit der Lobektomie hat die Pneumonektomie eine zwei- bis dreifach höhere Letalität, vor allem aufgrund des großen Lungenparenchymverlustes sowie der folgenden Rechtsherzbelastung (DGHO 2019). Bei kleinen, begrenzten Karzinomen kann weiterhin eine Segmentresektion

durchgeführt werden, nachdem Segmentarterie, Segmentvenen und Segmentbronchus abgesetzt wurden. Bei kleineren Tumoren kann aber auch ein limitiertes Vorgehen ausreichend sein und es erfolgt eine individuelle Keilresektion (Schneider 2018). Ergänzend erfolgt stets eine systematische mediastinale Lymphadenektomie, bei der mindestens alle ipsilateralen Kompartimente des oberen und unteren Mediastinums entfernt werden, um den genauen N-Status zu bestimmen und da durch dieses Vorgehen eine signifikante Verbesserung des Überlebens erreicht werden kann (Wu et al. 2002).

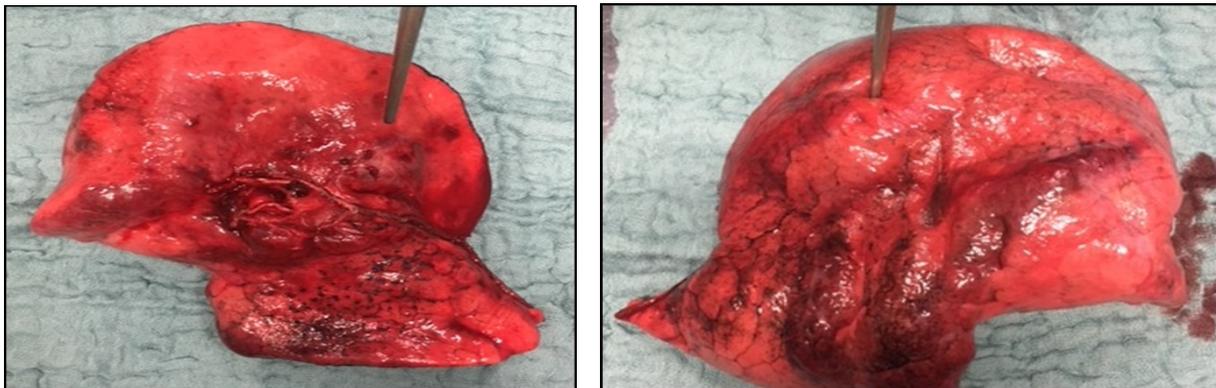


Abbildung 5 und 6: Resektat rechter Oberlappen von mediastinal und viszeral

1.2.1.4 Operative Zugangswege

Abhängig von Ausmaß der Resektion, Allgemeinzustand des Patienten und Erfahrung des Operateurs wird über den operativen Zugangsweg entschieden. Lange Zeit wurden alle diagnostischen und therapeutischen Eingriffe an der Lunge offen chirurgisch mittels Thorakotomie durchgeführt. Zu den ältesten Verfahren zählt die dorsolaterale Thorakotomie, bei der es zur Durchtrennung großer Muskeln kommt, wie dem Musculus trapezius, weswegen sie heute nur noch in seltenen Fällen angewendet wird. Die posterolaterale Thorakotomie stellt wiederum einen Zugang dar, bei dem die Exploration des kompletten Hemithorax möglich ist. Sie eignet sich somit optimal für Eingriffe an der Lunge. Die Schnitfführung erfolgt im 5. ICR am ventralen Patienten mit Beginn am Vorderrand des Musculus latissimus dorsi mit Verlängerung zur Scapulaspitze und bogenförmig nach dorsal/kranial parallel verlaufend zum medialen Scapularand. Nachteil dieser Methode ist, dass große Muskelmassen durchtrennt werden müssen, weswegen zunehmend muskelschonendere Wege verwendet werden. Dazu zählt z.B. die anterolaterale Thorakotomie, bei der die Schnitfführung parasternal beginnt und sich S-förmig nach

dorsal fortsetzt, sodass sie am anterioren Rand des Musculus latissimus dorsi bzw. vor dem Angulus inferior scapulae endet. Der Vorteil hierbei ist, dass der Musculus latissimus dorsi nicht vollständig durchtrennt wird. Der Nachteil ist allerdings, dass die Übersicht in den Hemithorax eingeschränkt ist und sie daher eher für kleinere und mittlere Eingriffe angewendet wird (Schneider 2018). Ebenso muskelschonend ist die axilläre Thorakotomie, bei der beginnend im 4. ICR in der hinteren Axillarlinie eine L-förmige Hautinzision bis unterhalb der Mamille erfolgt im Bereich zwischen Musculus latissimus dorsi und Musculus pectoralis major. Sie erzeugt postoperativ besonders gute kosmetische Ergebnisse und eignet sich z.B. zur Resektion eines Oberlappens (Schumpelick et al. 2013). Abzugrenzen von der Thorakotomie ist die Sternotomie, bei der mittels Längsschnitt das Brustbein durchtrennt wird.

Die offen-chirurgischen Verfahren werden seit den 1990er Jahren in der Thoraxchirurgie um minimalinvasive Verfahren ergänzt und zunehmend bereits abgelöst. Heutzutage kommt vor allem die sogenannte VATS, also die Video Assisted Thoracic Surgery, zum Einsatz. Uni-, duo- und triportale Verfahren finden Anwendung, bei denen über ein, zwei oder drei kleine Inzisionen Kamera und Arbeitsinstrumente in den Thorax eingebracht werden. Da die uniportale Variante am wenigsten invasiv ist, hat sie sich als bevorzugtes Verfahren herauskristallisiert. Bei ihr erfolgt die Inzision im 4. oder 5. ICR in der vorderen Axillarlinie (Gonzalez-Rivas et al. 2016). Entscheidender Vorteil der VATS gegenüber offen-chirurgischen Verfahren ist der schonende Zugang mit kleinen Inzisionen. Diese bedingen reduzierte postoperative Schmerzen und damit einhergehend eine geringere Menge an benötigten Schmerzmitteln. Was die Effektivität und die onkologischen Prinzipien betrifft, scheint die VATS der konventionellen Thorakotomie gleichwertig zu sein. Da bisher jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Morbidität und Mortalität zwischen Thorakotomie und VATS festgestellt wurden, erfolgte in der aktuellen Leitlinie keine Empfehlung eines der beiden Verfahren vorzuziehen (AWMF 2018). Allerdings liegen bereits zahlreiche Daten vor, die darauf hindeuten, dass die VATS zu verringerten intra- und postoperativen Komplikationen führt, die Liegedauer verkürzt, eine schnellere Mobilisierung des Patienten ermöglicht und sie zu einem verlängerten Langzeitüberleben führt (Grallert et al. 2013, Paul et al. 2010, Whitson et al. 2007). Nachteil der VATS ist, dass sie längere OP-Zeiten erfordert (Hofmann 2015). Vor allem für die Lobektomie ist die VATS heute in zahlreichen Zentren etabliert. Ob eine Lungenresektion offen-chirurgisch oder minimal invasiv

durchgeführt werden kann richtet sich neben Patientenfaktoren, wie Habitus und Lage des Tumors, auch nach Fachexpertise und Verfügbarkeit in der jeweiligen Klinik (Detterbeck & Molins 2016).

Eine Weiterentwicklung der VATS ist die sogenannte RATS, also die roboterassistierte Thorakoskopie. Am UKJ kommt seit 2011 der Operationsroboter „DaVinci Si“ zum Einsatz. Neben Eingriffen in der Urologie, der Gynäkologie und der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde erfolgen auch thoraxchirurgische Operationen. Wie bei der VATS werden über kleine Inzisionen die Kamera sowie die Operationsinstrumente der Roboterarme in den Thorax eingebracht. Das Besondere dabei ist, dass der Operateur sich nicht direkt am Patienten befindet, sondern an einer nebenstehenden Konsole, an der ein dreidimensionales Bild des Operationssitus erzeugt wird und über die er die Roboterarme steuern kann. Vorteile dieser Operationstechnik sind die sehr gute räumliche Darstellung von Instrumenten und OP-Gebiet, eine verbesserte Ergonomie für den Operierenden und das selbstständige Führen der Kamera durch den Operateur. Außerdem von Vorteil sind die sieben Freiheitsgrade der Instrumentarien, die der Roboter ermöglicht (Steinert et al. 2019). Nachteile sind im Besonderen die hohen Kosten (bis zu 2 Millionen Euro) die mit der Anschaffung wie auch der Wartung des Operationsroboters verbunden sind. Daher lohnt sich das System aktuell nur für größere Zentren oder Unikliniken. Außerdem benötigt diese noch recht neue Operationsweise eine gewisse Einarbeitungszeit des Operateurs und ist mit einer längeren OP-Zeit als die offenchirurgische Variante verbunden.

1.2.2 Chemo- und Strahlentherapie

In den Stadien II, IIIA1, IIIA2, IIIA3u sowie in Einzelfällen auch im Stadium IB, schließt sich an die operative Resektion des Karzinoms eine adjuvante Chemotherapie an. Zahlreiche Studien konnten ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben durch diese kombinierte Therapie zeigen, wenn innerhalb von 60 Tagen nach OP mit Zytostatika begonnen wird. Zum Einsatz kommen vor allem cisplatinhaltige Chemotherapien, am häufigsten kombiniert mit Vinorelbin (Douillard et al. 2006, DGHO 2019). Als neoadjuvante Therapie kommt die Chemotherapie als Option im Stadium II, IIIA1, IIIA2, IIIA3u bei geplanter Pneumonektomie und im Stadium IIIA3m, IIIA4, IIIB und IIIC vor anstehender Tumorresektion zum Einsatz. Vorteil von präoperativ im Vergleich zu postoperativ eingesetzter Chemotherapie ist

vor allem, dass sie häufiger umgesetzt wird und offensichtlich die Compliance der Patienten besser ist (Wolf 2019). Als palliativer Ansatz finden Zytostatika außerdem im fortgeschrittenen Stadium IV Anwendung und führen in diesem zu einer besseren Lebensqualität sowie einem längeren Gesamtüberleben (Burdett et al. 2008).

Da das NSCLC strahlensensibel ist, kommt auch eine Radiatio als Therapie infrage. Im Stadium I, II und in speziellen Fällen auch im Stadium III, kommt als primäre Therapie eine ablative Strahlentherapie zur Anwendung. Die vor allem bei Patienten, die z.B. aufgrund von Komorbiditäten inoperabel sind. Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere die stereotaktische Strahlentherapie einen signifikanten Überlebensvorteil für diese Patienten mit sich bringt (Haque et al. 2018). Auch nach Operation kann eine Radiatio angezeigt sein, z.B. wenn keine R0-Situation erzielt werden konnte, sich demzufolge Resttumorgewebe im OP-Gebiet befindet oder eine N2 oder N3 Situation vorliegt.

Die Kombination aus beiden Optionen, eine Radiochemotherapie, kommt einerseits bei inoperablen Patienten im Stadium III zum Einsatz, ggf. gefolgt von Durvalumab (s.u.), andererseits bei operablen Patienten gefolgt von einer OP. Im Vergleich mit einer alleinigen Strahlentherapie führt die kombinierte Radiochemotherapie zu einem signifikant verlängerten Überleben. Zum Einsatz kommen hier ebenso platinhaltige Zytostatika und sequenziell oder simultan die Bestrahlung mit 60-66 Gy. Einige Daten belegen hier eine Überlegenheit des simultanen Vorgehens. Weiterhin ist die Radiatio ein palliativer Ansatz im Stadium IV (AWMF 2018).

1.2.3 Immuncheckpoint-Inhibitoren und zielgerichtete Therapie

Damit eine Immunreaktion nicht zu gering oder überschießend ausfällt, verfügt das Immunsystem über hemmende oder stimulierende Immun-Checkpoints. Wichtig sind diese Kontrollpunkte um Autoimmunreaktionen zu verhindern. Tumorzellen können die Immun-Checkpoints umgehen und somit ungehindert wachsen, indem sie Proteine hochregulieren, die die Checkpoints ansprechen (Immunevasion). Therapeutisch ist dies nutzbar, da man mit Hilfe der Immun-Checkpoint-Inhibitoren die Immun-Checkpoints hemmt, sodass die eigene Körperabwehr das Tumorgewebe besser angreifen kann. Bei den eingesetzten Substanzen handelt es sich um monoklonale Antikörper. Wichtige Substanzen die beim Bronchialkarzinom zum Einsatz kommen sind:

- Durvalumab, ein Anti-PDL1-Ak (Anti Programmed Cell Death Ligand 1 Antikörper), eingesetzt im Stadium III nach Strahlenchemotherapie und
- Pembrolizumab, ein Anti-PD1-Ak (Anti Programmed Cell Death Protein 1 Antikörper), eingesetzt im Stadium IV allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie, falls keine Mutationen nachgewiesen werden (s.u.).

Vor der Therapie erfolgt eine immunhistochemische Bestimmung der PDL1-Expression auf den Tumorzellen. Beide Substanzen führen Studien zufolge bei den Patientengruppen zu einem verlängerten krankheitsfreien- sowie Gesamtüberleben (Guckenberger 2019, Reinmuth et al. 2016).

Im fortgeschrittenen palliativen Stadium des NSCLC steht mit den sogenannten „targeted therapies“ ein neuer Therapieansatz zur Verfügung. Ausgenutzt wird dabei, dass Krebszellen bestimmte Merkmale aufweisen, die bei menschlichen Zellen fehlen. Substanzen, die beim NSCLC eingesetzt werden, wirken z.B. auf krebsspezifische Membranrezeptoren, greifen in ihre Stoffwechselwege ein, oder wirken auf die Angiogenese. Um zu bestimmen, welche Substanzen zum Einsatz kommen können muss vor Therapiebeginn das Tumorgewebe molekularpathologisch untersucht werden, aktuell mindestens auf EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen und BRAF V600 Mutationen. (AWMF 2018)

Eine besonders wichtige Rolle spielen die Tyrosinkinaseinhibitoren. Eingesetzt werden sie beim NSCLC bei einer Mutation des Epidermal Growth Factor Rezeptors, welche die häufigste therapierelevante Mutation darstellt. Oft kommt es beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zu einer Überexpression von EGF. Die Tyrosinkinaseinhibitoren bewirken dann über eine Hemmung des EGFR-Rezeptors eine Störung von Signalkaskaden, die für Zellwachstum und Zelltransformation des Tumors entscheidend sind. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil konnte in einer großen Metaanalyse bisher nicht bestätigt werden. Zu bedenken ist jedoch, dass es in zahlreichen Studien zu einem Crossover von Chemotherapie zu TKI kam, falls ein Progress bei den Patienten auftrat. Allerdings scheinen sie seltener zu Nebenwirkungen und damit einhergehend zu einer besseren Lebensqualität zu führen (Lee et al. 2017, Rothe 2019). Außerdem können bestimmte Tyrosinkinaseinhibitoren bei Translokationen in Genen der anaplastischen Lymphomkinase angewandt werden. Sie hemmen ebenso wichtige Signalwege in Tumorzellen, die deren Wachstum fördern. Alectinib ist hier Mittel der ersten Wahl, da für die Substanz eine verlängerte progressionsfreie Überlebensrate sowie eine

reduzierte Zahl an ZNS-Metastasen nachgewiesen werden konnte (Peters et al. 2017).

1.3 Prognose und Prävention

Wie eingangs erwähnt handelt es sich beim Bronchialkarzinom um eine prognostisch ungünstige maligne Neoplasie. Entscheidend für die Prognose ist das Ergebnis der Einteilung in eines der Tumorstadien. Während die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I zwischen 72 und 81 % liegt, beläuft sie sich im Stadium III auf Werte zwischen 15 bis 38%. Im Stadium IV leben lediglich noch etwa 8% der Patienten 5 Jahre nach Diagnosestellung (Gröne 2018).

Wichtigste präventive Maßnahme, um das Risiko ein Bronchialkarzinom zu entwickeln nicht zu erhöhen, ist der konsequente Verzicht auf Tabakprodukte. Doch auch Patienten, bei denen Lungenkrebs diagnostiziert wurde, sollen ermutigt werden das Rauchen zu beenden. Bei ihnen wirkt sich die Beendigung des Tabakkonsums positiv auf postoperative Ergebnisse aus und vermindert das Risiko ein Zweitkarzinom zu entwickeln (AWMF 2018).

Weiterhin ist beim Umgang mit kanzerogenen Stoffen im beruflichen Kontext auf eine strikte Einhaltung des Arbeitsschutzes und die Gefahrstoffverordnung zu achten. So muss durch den Arbeitgeber eine Beurteilung der Gefährdung am Arbeitsplatz erfolgen. Außerdem müssen Grenzwerte eingehalten werden und den Arbeitnehmern gegebenenfalls Schutzmaßnahmen zur Verfügung gestellt werden. Problematisch ist vor allem die Latenzzeit zwischen erstem Einsatz und Risikobewertung neuer Stoffe. So wusste man bereits 1933 von der Kanzerogenität von Asbest. Ein Verbot von Asbest wurde in Deutschland allerdings erst 1993 durchgesetzt. Erfreulicherweise sinken durch diese Maßnahmen insgesamt die Zahlen der als Berufskrankheit anerkannten Bronchialkarzinome aufgrund von Gefahrstoffen (AWMF 2018).

2. Ziele der Arbeit

Da das Bronchialkarzinom in Deutschland und ebenso global gesehen einen enormen Stellenwert bezogen auf Erkrankungs- und Sterbefälle einnimmt, stellt es Ärzte auf der gesamten Welt vor große Herausforderungen in Bezug auf Diagnostik und Behandlung. Eine besonders zentrale Rolle nimmt dabei die operative Therapie des Tumors ein. Es handelt sich bei der vorgelegten Arbeit um eine retrospektive Datenerhebung an zwei thoraxchirurgischen Zentren im mitteldeutschen Raum über einen Zeitraum von fünf Jahren.

Ziel war es, epidemiologische Daten vorzulegen, da Angaben zu Alters- und Geschlechtsverteilung, Histologie, Seitenverteilung des Tumors, Risikofaktoren und Stadienverteilung von großem Interesse sind. Auch die Lymphknotenmetastasierung und die hämatogene Metastasierung wurden beleuchtet. Weiterhin sollte der Ist-Zustand der operativen Therapie herauskristallisiert werden und es erfolgte die Analyse aktuell verwendeter Operationsverfahren. Auch wurden verschiedene OP-Verfahren bezüglich Resektionsausmaßen, Schnitt-Naht-Zeiten sowie perioperativen Komplikationen und Revisionsoperationen verglichen.

3. Patientendaten und Methoden

In der vorgelegten Arbeit wurde eine retrospektive Untersuchung von patientenbezogenen Daten des Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau (nachfolgend auch als Standort Halle bezeichnet) und des Universitätsklinikums Jena (nachfolgend auch als Standort Jena bezeichnet) durchgeführt. Insgesamt wurden 504 Patienten beider Geschlechter in die Studie aufgenommen. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Diagnose NSCLC, die zwischen dem 01.01.2013 und 31.12.2015 im Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau operiert wurden. Außerdem aufgenommen in die Analyse wurden Patienten mit NSCLC, die im Zeitraum 01.01.2016 bis 30.04.2018 am UKJ operiert wurden. Alle Patienten wurden aufgrund eines Primärbefalls behandelt.

Die Patientendaten entstammen dabei den Patiendokumentationssystemen der o. g. Kliniken. Die Datenauswertung erfolgte pseudonymisiert. Eine Randomisierung erfolgte nicht.

Zu den erhobenen Zielparametern gehören: der Operations-Standort, das Operationsdatum, das Geschlecht, das Alter zur OP, die Rauchanamnese, die Tumorlokalisierung (Seite, Lappen), die Histologie, die pathologische und klinische Tumorformel nach TNM, das pathologische und klinische Stadium, die R-Klassifikation, der Metastasierungsstatus und Metastasierungsort, die präoperative Therapie, das Resektionsausmaß, der operative Zugangsweg, die Schnitt-Naht-Zeit, die Operateure, die perioperativen Komplikationen, die Revisions-Operationen und das Sterbedatum.

Die postoperativen Angaben zu Histologie des Tumors sowie die pathologische TNM-Klassifikation und der R-Status wurden vom zuständigen Pathologen des jeweiligen Standortes getätigt. In Halle war dies das Institut für Pathologie des Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau. In Jena erfolgten die histopathologischen Untersuchungen in der Sektion Pathologie des Instituts für Rechtsmedizin des Uniklinikums Jena.

Die erhobenen Daten wurden zunächst tabellarisch mithilfe des Programmes Microsoft-Excel zusammengetragen. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung sowie die Erstellung von Tabellen und Diagrammen mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics Version 25. Es wurden die absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen der zusammengetragenen Daten ermittelt. Außerdem

erfolgte zu Angaben von Alter und Schnitt-Naht-Zeiten ein Vergleich von Mittelwerten, Medianen und Standardabweichungen bzw. mittels Box-Plots. Auch der Mann-Whitney-U-Test, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Kruskal-Wallis-Test kamen zum Einsatz bei Vergleichen verschiedener Daten. Hierfür festgelegt wurden ein Signifikanzniveau von 5 % und ein Konfidenzintervall von 95 %. Als Nullhypothese wurde dabei angenommen, dass kein Unterschied zwischen verglichenen Stichproben bestand. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ galt also als statistisch signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Nachfolgend werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung der Patientendaten vorgestellt. 504 Patienten wurden dabei eingeschlossen. 367 Operationen erfolgten am Standort Halle und 137 Operationen am Standort Jena. Im Gesamtkollektiv waren 359 Personen (71,2%) männlichen Geschlechts und 145 Personen (28,8%) weiblichen Geschlecht, wie in Abbildung 7 dargestellt ist.

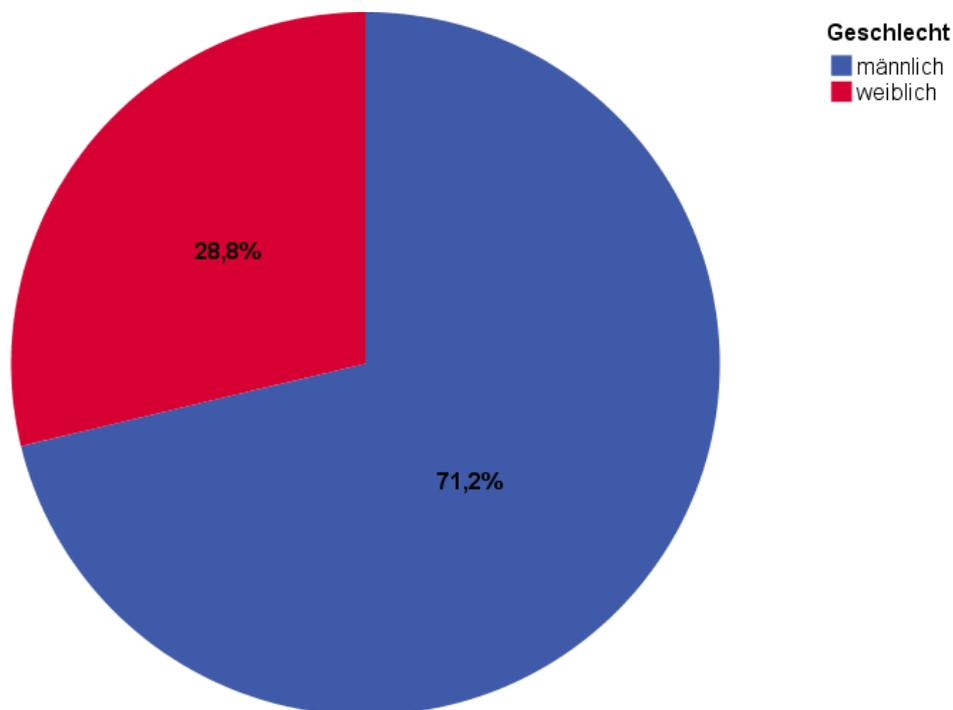


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung im Studienkollektiv, n=504

Das Durchschnittsalter zur OP lag bei 67 Jahren (Minimum: 36 Jahre, Maximum: 88 Jahre, Median: 68). Die Standardabweichung betrug 9,458. Sowohl in der Gruppe der Männer als auch in der Gruppe der Frauen lag das Durchschnittsalter bei 67 Jahren. Die Altersverteilung im Studienkollektiv stellt Abbildung 8 dar.

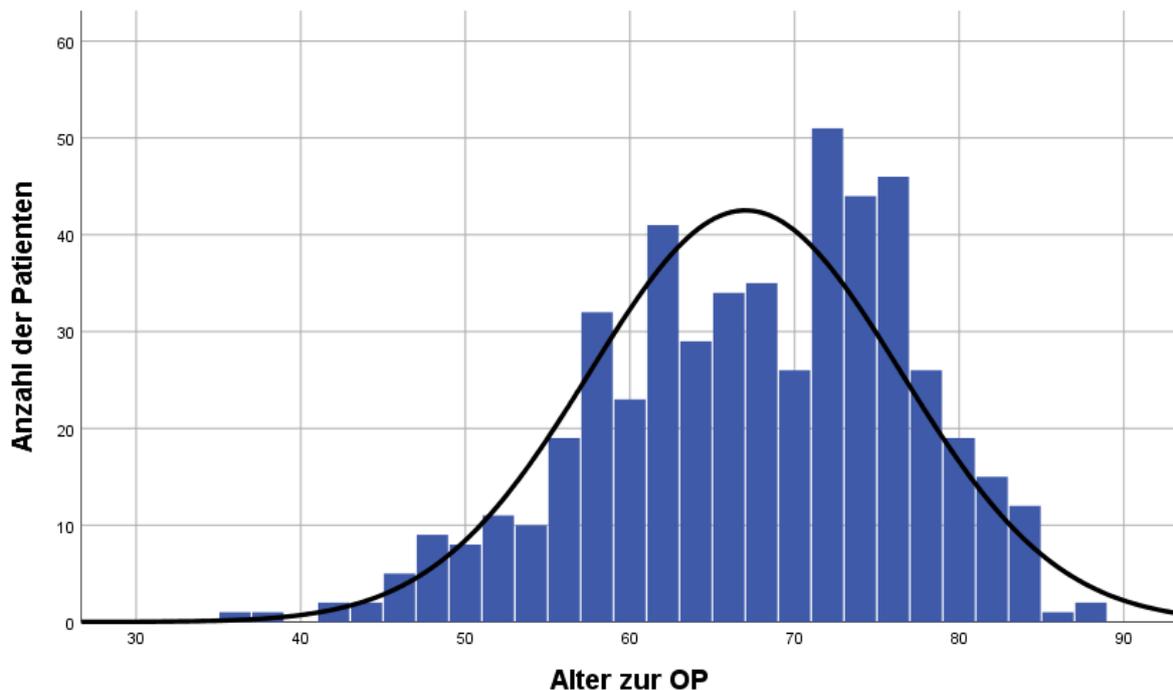


Abbildung 8: Altersverteilung im Studienkollektiv, n=504

Bei 428 Patienten wurde eine Rauchanamnese erhoben. Davon waren 85,3% (n=365) aktuelle bzw. ehemalige Raucher. 14,7% (n=63) waren Nichtraucher und davon 0,5% (n=2) Passivraucher. Aufgeteilt auf die Geschlechter konnte festgestellt werden, dass 289 (91,8%) Männer Raucher und 26 Männer (8,2%) Nichtraucher waren, von welchen zwei Männer (0,7%) Passivraucher waren. Bei den Frauen fanden sich 76 Raucherinnen (67,3%) und 37 Nichtraucherinnen (32,7%).

4.2 Tumordaten

4.2.1 Tumorlokalisationen

Bei allen Personen (100%, n=504) lag ein NSCLC vor. Mit 56,3% der Fälle (n=284) lag das Bronchialkarzinom im Patientenkollektiv häufiger auf der rechten Seite als auf der linken Seite mit 43,7% (n=220). In welchem Lappen sich das Karzinom wie häufig befand zeigt Tabelle 6. Zu beachten ist hierbei, dass bei 13 von 504 Patienten (2,6%) ein Befall von zwei Lappen vorlag, sodass die absolute Häufigkeit die Gesamtzahl von n=504, wie auch die relative Häufigkeit von 100% in Tabelle 6 überstiegen wird. Weiterhin war bei 27 von 504 Patienten (5,4%) lediglich zu eruieren, dass sich der Tumor zentral in einem der beiden Lungenflügel befand. Insgesamt lässt sich sagen, dass sich das Bronchialkarzinom bei 40 von 504 Personen (7,9%) über mehrere Lungenlappen hinausstreckte.

Tabelle 6: Verteilung des NSCLC auf die Lungenlappen im Studienkollektiv

	rechts	links
Oberlappen	165 (31,9%)	108 (20,9%)
Mittellappen	22 (4,3%)	-
Unterbappen	96 (18,6%)	99 (19,2%)
zentral	11 (2,1%)	16 (3,1%)

4.2.2 Histologie

Histopathologisch konnten bei 500 Patienten eine Tumorentität und bei vier Patienten zwei Tumorentitäten gefunden werden. Deswegen erhöht sich hier die absolute Häufigkeit auf 508 und die relative Häufigkeit auf 102,6%. Am häufigsten wurde vom Pathologen ein Adenokarzinom diagnostiziert und zwar bei 269 Patienten (53,4%). Als zweithäufigste Morphologie ist das Plattenepithelkarzinom gefunden worden, nämlich in 200 Fällen (39,7%). Die neuroendokrinen Tumoren (ohne SCLC) traten 13 Mal (2,6%) auf, gefolgt von den großzelligen Karzinomen mit sieben Mal (1,4%). Bei jeweils zwei Patienten (je 0,4%) wurde ein mukoepidermoides Karzinom, ein riesenzelliges Karzinom oder ein sarkomatoides Karzinom festgestellt. Am seltensten, bei jeweils einem Patienten (je 0,2%), wurde ein pleomorphes Karzinom oder ein Karzinosarkom histopathologisch bestätigt.

Betrachtet man die Tumorentitäten nach den Geschlechtern aufgeteilt, so lässt sich feststellen, dass bei den männlichen Patienten das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom gleich häufig auftraten (jeweils n=168, 46,8%). Bei den Frauen trat das Adenokarzinom im Verhältnis wesentlich häufiger (n=98, 67,6%) als das Plattenepithelkarzinom auf (n=32, 22,1%).

4.2.3 Stadieneinteilung

Bis zum 31.12.2016 erfolgte die Stadieneinteilung des NSCLC nach den Kriterien der UICC7 (s.o.). Im Studienkollektiv erfolgten 415 der 504 Operationen vor 2017. Bei

399 von diesen 415 Personen konnte ein klinisches Stadium eruiert werden, also ein mittels präoperativem Staging ermitteltes Stadium. Bei 414 von 415 Personen konnte mittels Histologiebefund ein pathologisches Stadium, also ein postoperatives Stadium gefunden werden. Für das klinische und das pathologische Stadium ergaben sich folgende Häufigkeiten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Pathologische und klinische Stadieneinteilung nach UICC 7 im Studienkollektiv

	Klinisches Stadium	Pathologisches Stadium
IA	146 (36,6%)	118 (28,5%)
IB	56 (14,0%)	70 (16,9%)
IIA	27 (6,8%)	51 (12,3%)
IIB	64 (16,0%)	59 (14,3%)
IIIA	62 (15,5%)	76 (18,4%)
IIIB	26 (6,5%)	13 (3,1%)
IV	18 (4,5%)	27 (6,5%)

89 Patienten wurden seit dem 01.01.2017 operiert. Ab diesem Zeitpunkt erfolgt die Stadieneinteilung nach der neuen Version der UICC8. Das klinische Stadium konnte bei der Datenanalyse in 83 Fällen ermittelt werden. Nach den histopathologischen Kriterien erfolgte auch hier die Einteilung in ein pathologisches Stadium nach Aufarbeitung des Resektats. Dieses konnte in 82 Fällen recherchiert werden. Die jeweiligen Häufigkeiten für das klinische bzw. pathologische Stadium zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Klinische und pathologische Stadieneinteilung nach UICC 8 im Studienkollektiv

	Klinisches Stadium	Pathologisches Stadium
IA1	4 (4,8%)	6 (7,3%)
IA2	9 (10,8%)	9 (11,0%)
IA3	3 (3,6%)	2 (2,4%)
IB	8 (9,6%)	11 (13,2%)
IIA	7 (8,4%)	5 (6,1%)
IIB	10 (12,0%)	11 (13,4%)
IIIA	10 (12,0%)	17 (20,7%)
IIIB	8 (9,6%)	7 (8,5%)

IIIC	15 (18,1%)	-
IVA	9 (10,8%)	12 (15,6%)
IVB	-	2 (2,4%)

Da sich die Stadieneinteilung während des Betrachtungszeitraumes geändert hat, wurden die pathologischen Stadien nach UICC7 und UICC 8 vereinfacht in vier große Gruppen geteilt, um Vergleiche ziehen zu können. Das pathologische Stadium wurde gewählt, da es den C-Faktor (certainty- oder Sicherheitsfaktor) 4 von 5 und damit einen höheren Aussagewert als das klinische Stadium mit C1-2 hat. Stadium IA und IB nach UICC 7 und Stadium IA1, IA2, IA3 und IB nach UICC 8 wurden in Gruppe 1 zusammengefasst, der 216 Personen zugeordnet werden konnten. In Gruppe 2 wurden alle Patienten mit Stadium IIA und IIB nach UICC 7 und IIA und IIB nach UICC 8 aufgenommen. Der Gruppe 2 gehören 126 Personen an. Stadium IIIA und IIIB nach UICC 7 und IIIA, IIIB und IIIC nach UICC 8 wurden zusammengefasst in Gruppe 3 mit einer Gesamtzahl von 113 Personen. Gruppe 4, der 41 Erkrankte zugeordnet wurden, umfasst Stadium IVA und IVB nach UICC 7 und IVA, IVB und IVC nach UICC 8. Veranschaulicht werden diese Zahlen durch Abbildung 9.

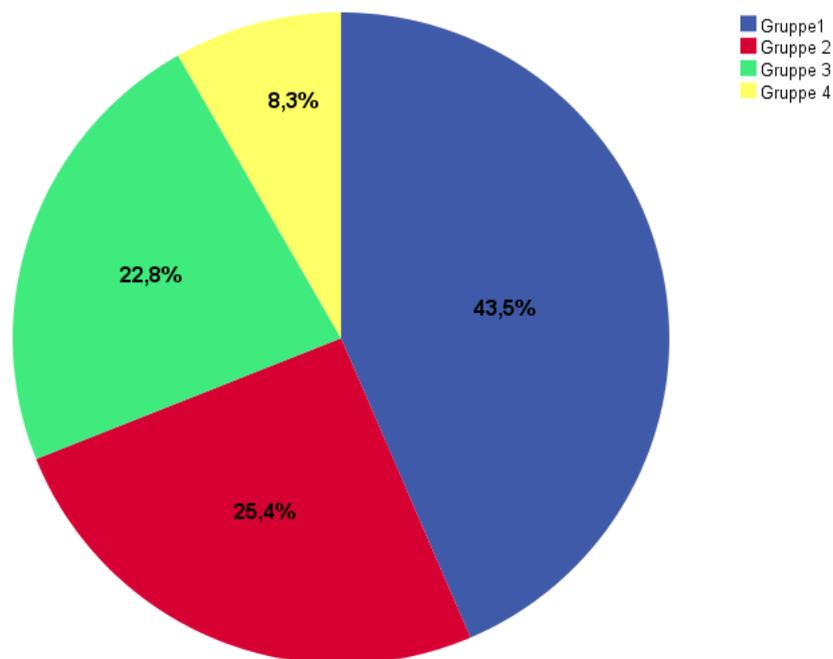


Abbildung 9: Einteilung der pathologischen Stadien in Gruppen, n=496

4.2.4 Metastasierung

Bei 9,7% der Patienten (n=49) wurde mittels Staginguntersuchungen eine hämatogene Fernmetastasierung festgestellt. Insgesamt waren 8,5% der Erkrankten (n=43) einfach metastasiert und 1,2% (n=6) multipel metastasiert, sodass die absolute Häufigkeit die Gesamtzahl von n=49 und auch die relative Häufigkeit von 100% übersteigt. Die hämatogene Fernmetastasierung trat am häufigsten im Gehirn auf (n=14; 28,6%) und am zweithäufigsten in Lunge und Knochen (je n=10; 20,4%). In der Pleura wurden bei neun Patienten (18,4%) Metastasen gefunden und bei sieben Patienten (14,3%) in der Nebenniere. Leber, Milz, Niere, Peritoneum und Thoraxwand waren bei je einem Patienten (je 2%) befallen.

Das Vorhandensein von lymphogenen Filiae wurde einerseits klinisch mittels Staginguntersuchung beurteilt und in der klinischen Tumorformel verschlüsselt. Andererseits erfolgte postoperativ die histopathologische Aufarbeitung der Präparate, die bei den durchgeführten Lymphadenektomien asserviert wurden. Von 458 Patienten konnte eine klinische N-Klassifikation ermittelt werden. In 162 Fällen (35,4%) ergab sich der Hinweis auf eine lymphogene Metastasierung. Eine N1-Situation lag bei 64 Personen (14,0%) vor, eine N2-Situation bei 74 Personen (16,2%) und eine N3-Situation bei 24 Personen (5,2%). In 498 Fällen konnte eine pathologische N-Situation ermittelt werden. Hierbei waren bei 190 Patienten (38,2%) untersuchte Lymphknoten mit Tumorzellen befallen. 100 Fälle (20,1%) wurden vom Pathologen als N1-Situation eingestuft, 87 Fälle (17,5%) als N2-Situation und 3 Fälle (0,6%) als N3-Situation. Abbildung 10 und Abbildung 11 verbildlichen die Häufigkeiten der N-Situationen nach klinischen bzw. pathologischen Kriterien. Bei 26 Patienten erfolgte eine neoadjuvante Radio- und/oder Chemotherapie, sodass die N-Situationen mit dem Präfix „y“ versehen wurden.

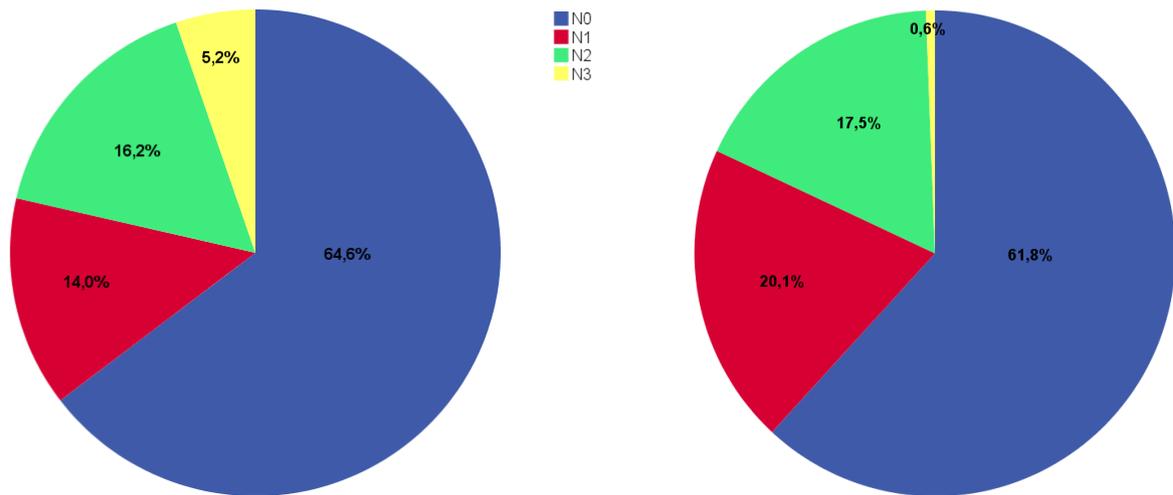


Abbildung 10 und 11: Einteilung der N-Situationen nach klinischen bzw. pathologischen Kriterien

Anhand der R-Klassifikation lässt sich feststellen, ob postoperativ ein Tumorrest im Körper des Operierten verblieb. Im Patientenkollektiv ließ sich in 500 Fällen hierzu eine Angabe finden. Davon wurden 433 Personen (86,6%) R0 reseziert. Bei 39 Patienten (7,8%) lag eine R1-Situation vor und in 28 Fällen (5,6%) erfolgte eine R2-Resektion.

4.3 Behandlung

Alle Patienten des Studienkollektivs unterzogen sich einer operativen Therapie. Bei 47 Personen (9,3%) erfolgte zudem eine Vortherapie. Davon waren 19 der Erkrankten (3,8%) anoperiert worden. Eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten 17 (3,4%) und eine neoadjuvante Radiochemotherapie 9 Patienten (1,8%). Zwei Personen (0,4%) unterzogen sich präoperativ einer Lasertherapie, die bei einem Patienten (0,2%) mit einer Kryotherapie kombiniert wurde.

4.3.1 Resektionsausmaß

Auch das Resektionsausmaß unterschied sich innerhalb des Studienkollektivs. Bei 502 Patienten konnte dieses eruiert werden. Mit Abstand am häufigsten erfolgte dabei eine Lobektomie, welche in 402 Fällen (80,0%) das Mittel der Wahl darstellte. Die Lappenentfernung wurde vier Mal (0,8%) um eine Segmentresektion, drei Mal (0,6%) um eine Keilresektion und zwei Mal (0,4%) um eine Teillobektomie ergänzt. Eine Bilobektomie wurde bei 28 Erkrankten (5,6%) durchgeführt. Bei 49 der

Patienten (9,8%) war eine Pneumonektomie die Therapie der Wahl. 16 Mal (3,2%) fand eine Segmentresektion statt und acht Mal (1,6%) eine Keilresektion.

4.3.2 Operativer Zugangsweg

Von 498 Patienten konnte der operative Zugangsweg ermittelt werden. Ein offenchirurgisches Verfahren wurde bei 283 Patienten (56,8%) und somit am häufigsten durchgeführt. Die Thorakotomie erfolgte 280 Mal (56,2%) und nur drei Mal (0,6%) die Sternotomie. Minimalchirurgische Verfahren kamen bei 215 Erkrankten (43,2%) zum Einsatz, dabei die VATS 203 Mal (40,8%) und die RATS 12 Mal (2,4%). Abbildung 12 soll den Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und durchgeführtem OP-Verfahren verbildlichen. Die Gesamtzahl beträgt hier 496, da von acht Patienten kein Resektionsausmaß oder kein Zugangsweg ermittelt werden konnte. Zu sehen ist, dass die Thorakotomie und die VATS nahezu gleich häufig zum Einsatz kamen (198 vs. 191) bei der Durchführung einer Lobektomie. Für die Bilobektomie wurde deutlich häufiger die Thorakotomie verwendet. Für die Pneumonektomie wurde sie als einziges OP-Verfahren eingesetzt.

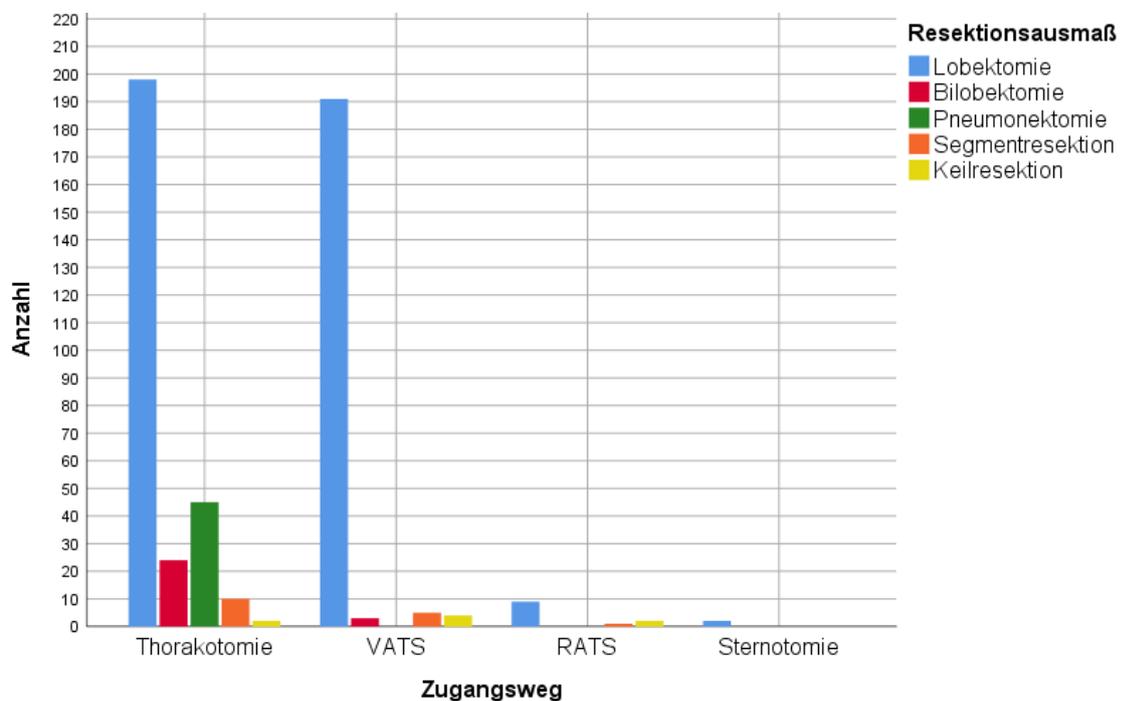


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und -weg, n=496

Wie häufig welcher Zugangsweg in welcher Gruppe zum Einsatz kam zeigt Tabelle 9. In Gruppe 1 wurde am häufigsten die VATS angewendet. In allen anderen drei Gruppen war am häufigsten die Thorakotomie der Zugangsweg der Wahl. Die relativen Häufigkeiten wurden jeweils auf die Gesamtgröße der unterschiedlichen Gruppe bezogen.

Tabelle 9: Übersicht über die genutzten Zugangswege innerhalb der Gruppen, n=490

	Thorakotomie n=274	VATS n=202	RATS n=11	Sternotomie n=3
Gruppe 1 n=215	81 (37,7%)	126 (58,6%)	5 (2,3%)	3 (1,4%)
Gruppe 2 n=124	74 (59,7%)	47 (37,9%)	3 (2,4%)	0
Gruppe 3 n=111	89 (80,2%)	20 (18,0%)	2 (1,8%)	0
Gruppe 4 n=40	30 (75%)	9 (22,5%)	1 (2,5%)	0

4.3.3 Schnitt-Naht-Zeiten

Von allen Operationen konnte eine Schnitt-Naht-Zeit ermittelt werden. Im Mittel betrug die Schnitt-Naht-Zeit der durchgeführten Operationen 149,5 Minuten mit einem Minimum von 27 Minuten und einem Maximum von 400 Minuten. Der Median beträgt 150 Minuten. Ein Großteil der Eingriffe benötigte eine Zeit zwischen zwei und drei Stunden (n=207, 41,0%). In Abbildung 13 wurden die OP-Zeiten aller durchgeführten Operationen verbildlicht. Eine Thorakotomie dauerte im Mittel 139 Minuten (Minimum: 27 Minuten, Maximum: 370 Minuten, Median: 135 Minuten). 163 Minuten (Minimum: 65 Minuten, Maximum: 305 Minuten, Median: 165 Minuten) wurden im Mittel für eine VATS benötigt. Für eine RATS waren im Mittel 153 Minuten notwendig (Minimum: 91 Minuten, Maximum: 236 Minuten, Median: 151 Minuten). Eine Sternotomie nahm im Mittel 219 Minuten in Anspruch (Minimum: 57, Maximum: 400 Minuten, Median: 201 Minuten). Ein Vergleich der OP-Zeiten der verschiedenen Zugangswege ist mittels Abbildung 14 dargestellt. Bereits hier ist ein Unterschied der Schnitt-Naht-Zeiten ablesbar. Für die beiden am häufigsten durchgeführten Zugangswege, die Thorakotomie und die VATS, wurden die Mediane verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test kam hierbei zum Einsatz und ergab einen p-Wert von kleiner 0,001, sodass sich sagen lässt, dass die durchgeführten Thorakotomien signifikant

kürzer gedauert haben als die videoassistierten Thorakoskopien. Anhand des Medianes und des dargestellten Box-Plots (Abbildung 14) lässt sich ablesen, dass die Dauer einer RATS zwischen den Schnitt-Naht-Zeiten von Thorakotomie und VATS lag. Jedoch ist hier zu beachten, dass lediglich 12 Operationen und damit nur ein kleiner Bruchteil im Studienkollektiv mit Hilfe des DaVinci-Operationsroboters durchgeführt wurden. Weiterhin zeigt sich mittels Median-Vergleich und Box-Plot, dass die Sternotomien deutlich länger gedauert haben als alle anderen OP-Verfahren. Hier ist ebenso zu bedenken, dass lediglich drei Operationen im Patientenkollektiv mittels Sternotomie durchgeführt wurden.

Betrachtet man die am häufigsten durchgeführten Operationen, die Lobektomien, so lässt sich eine mittlere Dauer von 139,6 Minuten (Median: 135,5 Minuten) bei der Thorakotomie und ein Mittelwert von 164,1 Minuten (Median: 165 Minuten) ermitteln.

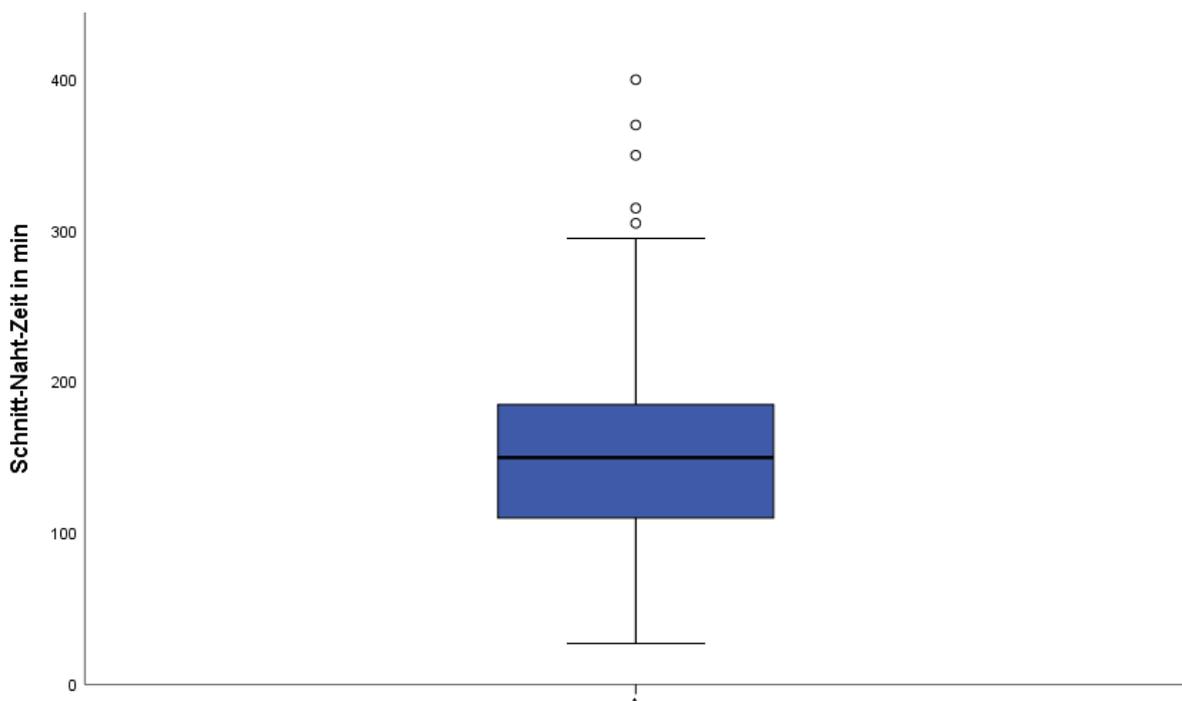


Abbildung 13: Schnitt-Naht-Zeiten aller Zugangswege

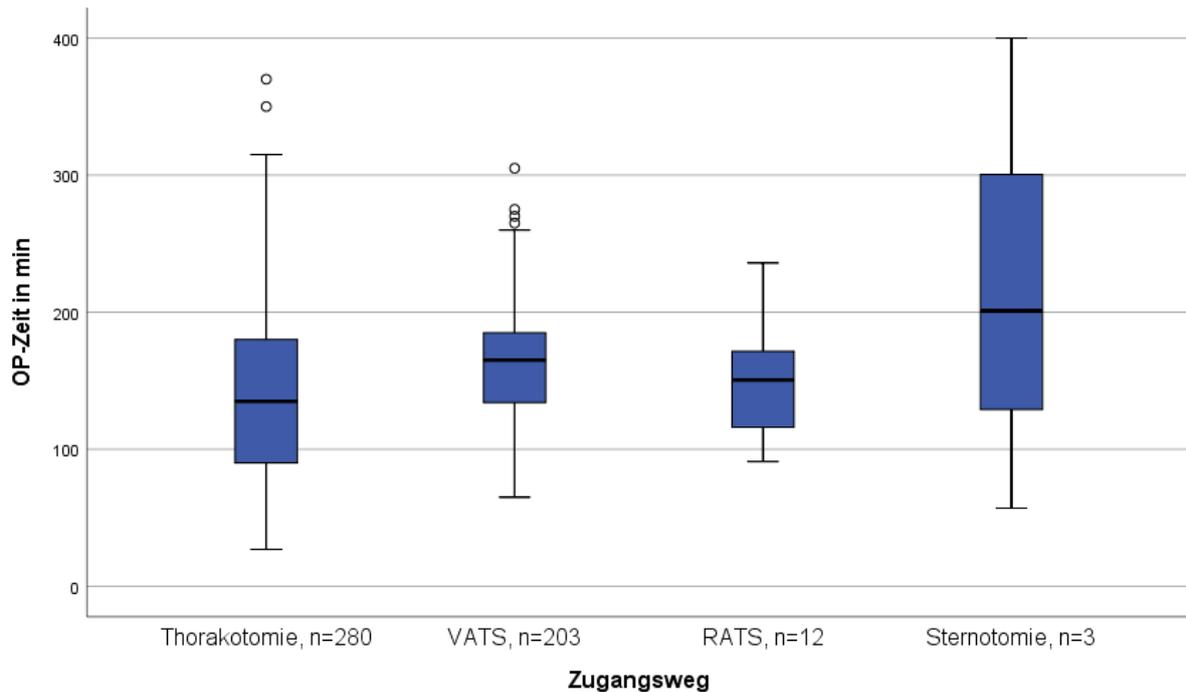


Abbildung 14: Schnitt-Naht-Zeiten der verschiedenen Zugangswege im Vergleich

4.3.4 Operateure

Betrachtet wurden Operateure die als 1. Operateur im Operationsbericht vermerkt waren. Insgesamt waren dies 25 verschiedene Personen. Zu beachten ist, dass die Daten an zwei verschiedenen Standorten erhoben wurden. Vier Operateure führten mit insgesamt 384 der 504 Operationen mit Abstand die meisten OP's durch. Welcher Operateur wie häufig die o.g. Zugangswege angewendet hat, zeigt Tabelle 10. Zu sehen ist, dass Unterschiede darin bestehen, wie häufig welche OP-Methode von welchem Operateur verwendet wurde.

Tabelle 10: Übersicht der Operateure und deren gewählte Zugangswege, n=384

	Thorakotomie (n=190)	VATS (n=191)	RATS (n=3)
Operateur 1 (n=124)	55	69	0
Operateur 2 (n=101)	35	66	0
Operateur 3 (n=100)	53	47	0
Operateur 4 (n=59)	47	9	3

Auch bei den benötigten Schnitt-Naht-Zeiten konnte eine Variation festgestellt werden, welche in Abbildung 15 dargestellt wird. Operateur 1 benötigte im Mittel eine Zeit von 175 Minuten (Minimum: 65 Minuten, Maximum: 315 Minuten, Median: 170 Minuten). Die OPs von Operateur 2 dauerten im Mittel 149 Minuten (Minimum: 65 Minuten, Maximum: 350 Minuten, Median: 140 Minuten). Der Mittelwert für die von Operateur 3 durchgeführten Operationen beträgt 180 Minuten (Minimum: 75 Minuten, Maximum: 370 Minuten, Median: 175 Minuten). Operateur 4 operierte im Mittel 100 Minuten (Minimum: 34 min, Maximum: 240 Minuten, Median: 95 Minuten).

Vergleicht man die benötigten Schnitt-Naht-Zeiten der einzelnen OP-Verfahren, so lassen sich ebenfalls Unterschiede feststellen. Eine Übersicht gibt Tabelle 11.

Tabelle 11: Vergleich der verschiedenen Schnitt-Naht-Zeiten der Operateure für die OP-Verfahren, in Minuten

	Thorakotomie	VATS
Operateur 1	Ø: 174; Median: 170	Ø: 176; Median: 171
Operateur 2	Ø: 161; Median: 150	Ø: 143; Median: 137
Operateur 3	Ø: 182; Median: 180	Ø: 176; Median: 175
Operateur 4	Ø: 86; Median: 84	Ø: 141; Median: 137

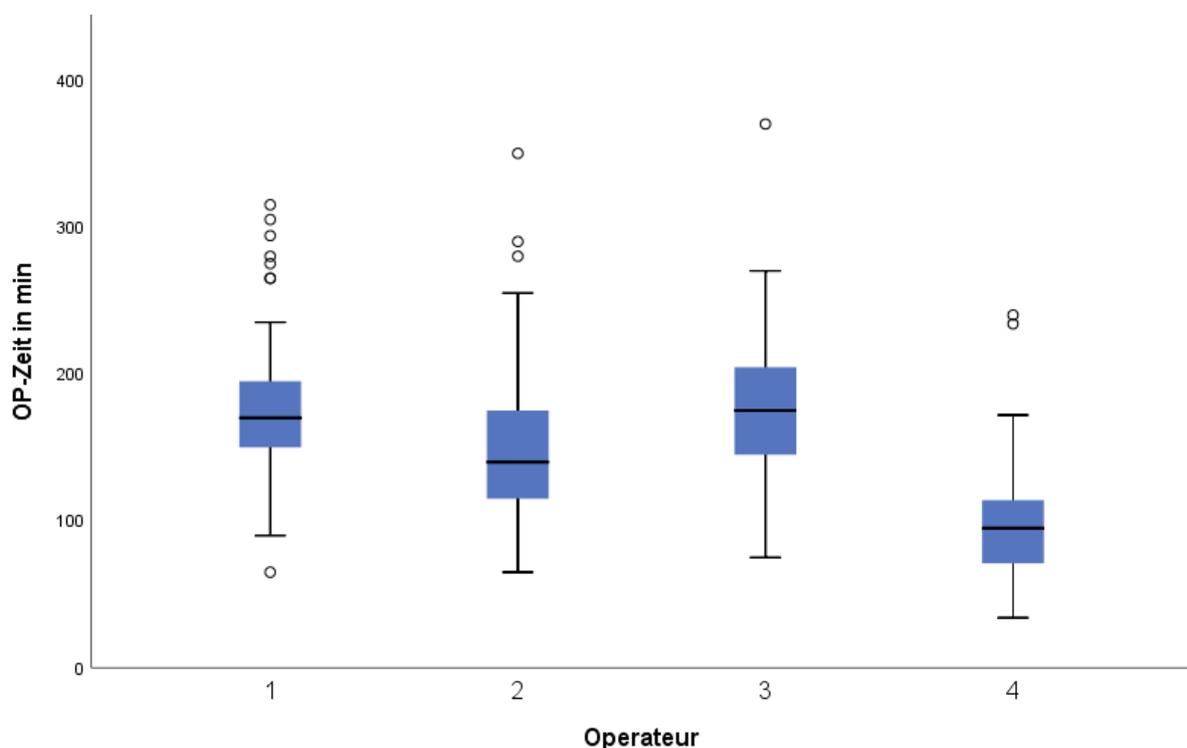


Abbildung 15: Vergleich der Schnitt-Naht-Zeiten verschiedener Operateure

4.4 Komplikationen

Bei 109 Patienten (21,6%) kam es perioperativ zu Komplikationen. Hierbei wurden lediglich jene betrachtet, die während des unmittelbaren Krankenhausaufenthaltes auftraten und jene, die zu einem späteren Zeitpunkt am jeweiligen Standort behandelt wurden. Intraoperativ traten dabei in sieben Fällen (1,4%) Komplikationen auf. Fünf Mal (1,0%) kam es zu übermäßigen intraoperativen Blutungen. In zwei Fällen (0,4%) trat ein Exitus Table ein. Postoperative Komplikationen traten jedoch wesentlich häufiger auf (n=102, 20,2%). Die Liste führt der Hämatothorax an, der bei 26 Patienten (5,2%) nach der OP festgestellt werden musste. Ein Seropneumothorax trat postoperativ zehn Mal (2%) auf. Zu den weiteren unerwünschten Komplikationen gehörten überdies der Plauraerguss und die Bronchusstumpfsuffizienz, die in jeweils 9 Fällen (je 1,8%) auftraten. Weitere Komplikationen zeigt Abbildung 16.

Bei der Thorakotomie trat bei 83 von 280 durchgeführten Operationen (29,6%) eine perioperative Komplikation auf. Wurde eine VATS durchgeführt, konnte bei 20 von 203 Operationen (9,9%) eine Komplikation festgestellt werden und wenn eine RATS erfolgte, bei zwei von 12 OP's (16,7%). Bei einer von drei Sternotomien (33,3%) kam es zu einer perioperativen Komplikation. Vergleicht man die am häufigsten gewählten OP-Verfahren so ist zu sehen, dass häufiger Komplikationen bei der offenchirurgischen Thorakotomie, als bei der minimalinvasiven VATS auftraten. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt, dass dieser Unterschied statistisch signifikant ist ($p < 0,001$). Die anderen beiden OP-Verfahren waren mit 12 (RATS) und drei (Sternotomie) Fällen zu selten durchgeführt, als dass man ihre Komplikationsraten in den Vergleich einbeziehen könnte.

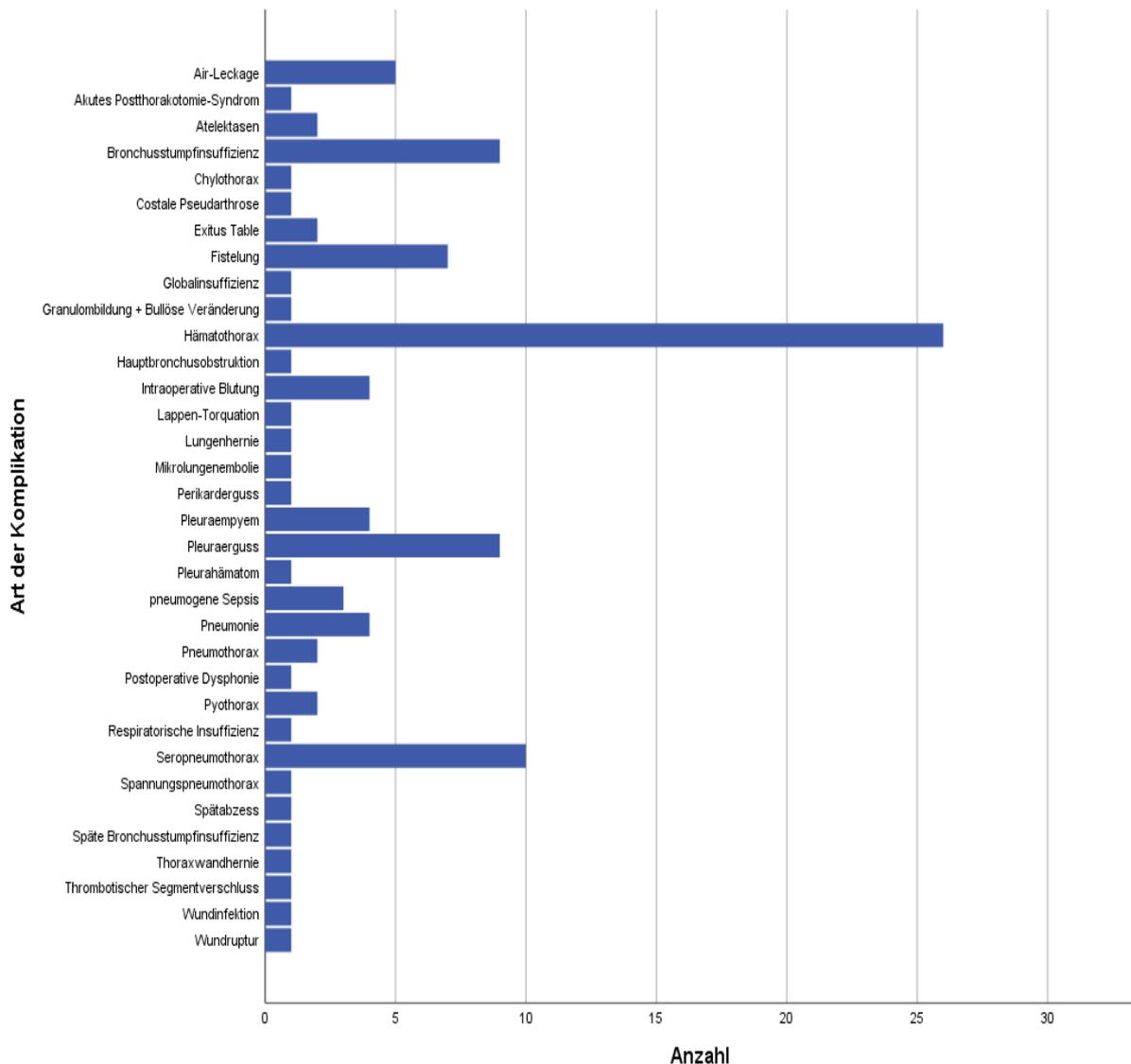


Abbildung 16: Übersicht perioperativ aufgetretener Komplikationen, n=109

Betrachtet man die aufgetretenen Komplikationen, aufgeteilt auf die Gruppen nach pathologischem Stadium, so trat in Gruppe 1 bei 16,2% (35/216) der Personen eine Komplikation auf. Der prozentuale Anteil der Komplikationen lag in Gruppe 2 bei 19,0% (24/126). In Gruppe 3 wurde bei 29,2% (33/113) der Patienten eine Komplikation verzeichnet. Mit 34,1% (14/41) war die Komplikationsrate in Gruppe 4 am höchsten. Der Kruskal-Wallis-Test zeigt, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,033$) bezüglich der Häufigkeit perioperativer Komplikationen bestehen. Genauer gesagt nimmt die Anzahl an Komplikationen mit der Höhe der Gruppe zu, was der Jonkheere-Trend-Test ($p=0,003$) zeigen konnte. Nicht berücksichtigt sind dabei alle Komplikationen, die ggf. ambulant aufgetreten waren bzw. in anderen Kliniken behandelt oder sogar erneut operiert wurden.

Betrachtet man die aufgetretenen perioperativen Komplikationen, aufgeteilt auf die Geschlechter, so fällt auf, dass bei den Männern etwas mehr als doppelt so häufig Komplikationen auftraten als bei den Frauen (25,3% vs. 12,4%). Der Chi-Quadrat-Test beweist mit einem p-Wert von 0,001, dass dieser Unterschied statistisch signifikant ist.

Ein Trend, dass mit höherem Alter häufiger Komplikationen auftreten, konnte mittels des Jonkheere-Trend-Tests ($p=0,872$) widerlegt werden.

Um statistisch signifikante Risikofaktoren zu ermitteln, wurden mehrere unabhängige Variablen bzw. deren Einfluss auf das Auftreten von perioperativen Komplikationen untersucht. Zu diesen Faktoren gehörten das Alter des Patienten zur OP, das Geschlecht, die Raucheranamnese, das Resektionsausmaß, der Zugangsweg und die Einteilung in o.g. Gruppen. Mittels multipler linearer Regression zeigte sich, dass Geschlecht ($p=0,005$), das Resektionsausmaß ($p=0,005$) und der Zugangsweg ($p < 0,001$) statistisch signifikante Variablen darstellen, die das Eintreten perioperativer Komplikationen beeinflussen.

4.4.1 Revisionsoperationen

Eine Revisionsoperation war in 88 Fällen (17,5%) notwendig. In fünf Fällen war diese erneute OP geplant als second-look OP oder zur Tamponadenentfernung nach intraoperativer Blutung. Alle anderen Operationen erfolgten aufgrund postoperativer Komplikationen oder zur Nachresektion, wenn keine R0-Situation geschaffen wurde bzw. in palliativer Intention bei Tumorprogress. Betrachtet man alle erneut durchgeführten Operationen jeweils am Standort Halle oder Standort Jena, erfolgte die Re-OP im Mittel nach 23,7 Tagen (Minimum: 0 Tage, Maximum: 328 Tage). Da einige Operationen mit großer Verzögerung durchgeführt wurden liegt der Median jedoch nur bei sieben Tagen. Auch hier wurden nur Revisions-OP's berücksichtigt, die jeweils am Standort Halle bzw. Jena durchgeführt wurden.

Eine Re-Operation war, wenn zuerst eine Thorakotomie erfolgte, bei 65 von 280 Patienten (23,2%) nötig. Kam die VATS zum Einsatz, musste bei 19 von 203 Personen (9,4%) eine Re-OP durchgeführt werden. Bei der RATS fand bei einer von 12 Operationen (8,3%) eine Revisions-OP statt. Bei den am häufigsten durchgeführten OP-Verfahren war häufiger eine Revisions-Operation bei der offenen chirurgischen Thorakotomie als bei der minimalinvasiven VATS von Nöten. Dass

dieser Unterschied statistisch signifikant ist wird durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p < 0,001$) nachgewiesen.

4.5 Letalität

Betrachtet man die Sterberaten im Studienkollektiv ist zu beachten, dass lediglich Angaben gemacht werden können zu Patienten, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes intra- oder postoperativ verstarben oder während einer erneuten Krankenhausbehandlung am jeweiligen Standort.

Insgesamt konnte von 78 Patienten (15,5%) ermittelt werden, dass sie im Rahmen ihrer Lungenkrebserkrankung gestorben waren. Mit 6,9% (15/216) ist die Letalität in Gruppe 1 am geringsten gewesen. In Gruppe 2 lag sie bei 16,7% (21/126). Die Sterberate in Gruppe 3 betrug 23,9% (27/113). Mit 31,7% war die Letalität in Gruppe 4 am höchsten. Die 30-Tages Letalität lag im Patientekollektiv bei 4% ($n=20$).

5. Diskussion

Das Bronchialkarzinom ist aufgrund der hohen Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr sowie der weiterhin bestehenden hohen Mortalitätsrate von enormer gesellschaftlicher, wie auch sozioökonomischer Relevanz. Mit insgesamt über 45.000 Fällen des nichtkleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist der Lungenkrebs aktuell die häufigste tumorbedingte Todesursache in Deutschland (Robert-Koch-Institut 2019).

In der vorgelegten Arbeit wurde sich mit den Daten von Patienten im mitteldeutschen Raum befasst, die sich im Zeitraum zwischen 2013 und 2018 aufgrund der Diagnose NSCLC einer operativen Therapie unterzogen haben. Dabei wurden nur jene Personen in die Analyse aufgenommen, die wegen eines Primärbefalls behandelt wurden. Mit etwa 100 operierten Personen pro Jahr ist das NSCLC von hoher Präsenz in beiden Kliniken. Die 504 betrachteten Patienten ergaben in Geschlechtsverteilung mit einem Anteil von mehr als zwei Dritteln (71,2%) männlicher Personen und nur etwa einem Drittel (28,8%) weiblicher Personen eine ähnliche Verteilung, wie in multiplen anderen Statistiken beschrieben. Ebenso das durchschnittliche Alter zur OP und somit in der überwiegenden Zahl das Alter bei Erstdiagnose liegt mit 67 Jahren in einem ähnlichen Bereich wie Angaben, die in der Literatur zu finden sind (Robert-Koch-Institut 2019). Es fand sich bezüglich des Durchschnittsalters kein Unterschied zwischen Männern und Frauen.

Bei 428 Patienten erfolgte eine Raucheranamnese. Erwartungsgemäß wies der Großteil dieser Personen eine entsprechende langjährige Raucheranamnese auf. Fast schon charakteristisch ist aber auch, dass im besonderen Nichtraucherinnen in nicht geringer Anzahl ein NSCLC entwickeln. In der vorgelegten Arbeit waren dies ein Drittel der weiblichen Patienten, wohingegen nur 7,6% der Männer Nichtraucher waren. Wieso Menschen im mittleren Alter, die nie geraucht haben, Lungenkarzinome entwickeln ist aktuell noch unklar. Auch in aktuellen Daten und Statistiken bleibt der Grund weiterhin offen. Möglicherweise spielen urbanogene Faktoren eine Rolle, so z.B. Feinstaub oder die Kontaminierung von Räumen durch Raucher. Die erst kürzlich erschiene Arbeit von Sheu et al. weist unter anderem darauf hin, dass bereits die Kleidung von Rauchern eine enorme Luftbelastung hinterlässt, auch wenn sich die betreffenden Personen nicht mehr im Raum befinden. In der vorgelegten Arbeit erfolgte keine weitere Analyse diesbezüglich und es wurde

nicht weiter verifiziert, wieso Nichtraucher an einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankten. Es liegt hier allerdings eine mögliche neue Strategie vor, um Raucher bzw. Nichtraucher in der Ätiologie neu zu bewerten und weitere Daten sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

Interessanterweise trat das Bronchialkarzinom im Unterlappen nahezu gleich häufig auf beiden Seiten auf, während es im Oberlappen häufiger auf der rechten Seite als auf der linken Seite zu finden war. Nur bei wenigen Patienten wuchs der Tumor im Mittellappen oder zentral in der Lunge.

Aufgrund der Änderung der TNM-Einteilung für das NSCLC seit 2017 wurden die Stadien zusammengefasst in Gruppen (s.o.). In Gruppe 1 und 2 befanden sich somit Patienten, deren Bronchialkarzinom in einer frühen Phase entdeckt wurde und dementsprechend noch nicht weit fortgeschritten war. Diese beiden Gruppen machen mit 68,9% weiterhin den Großteil der in die Analyse einbezogenen Patienten aus. Dies verwundert nicht, da vor allem bei begrenztem Tumorleiden eine operative therapeutische Strategie verfolgt wird, um den Primärtumor zu entfernen. Die operative Therapie des Tumors nimmt jedoch eine zentrale Stellung in allen Stadien ein. In der vorgelegten Arbeit konnten deshalb auch etwa ein Drittel der in die Analyse einbezogenen Personen Gruppe 3 und 4 zugeordnet werden. Hierzu zählen lokal fortgeschrittene bzw. bereits metastasierte Fälle. Wie o.g. wurde in Gruppe 3 das Stadium IIIA, IIIB und IIIC aufgenommen. Von besonderer Bedeutung ist das Stadium IIIA aufgrund der weiteren Unterteilung nach Robinson (s.o.). Bei Patienten in Stadium IIIA1 und IIIA2 erfolgt meist nach einer Radiochemotherapie im Verlauf die Salvage-OP. Ein allgemeingültiger onkologischer Standard ist für diese Patientengruppe jedoch bisher nicht endgültig festgelegt worden. Wir favorisieren einen präoperativen PET-Scan um befallene Lymphknoten, hämatogene Metastasen und weitere Erkrankungen, die unter der durchgeführten Radiochemotherapie aufgetreten sind, zu detektieren bzw. auszuschließen. Eine Salvage-OP scheint nach erfolgter Radiochemotherapie nur von Nutzen zu sein, wenn es sich um einen Lokalbefund ohne Fernmetastasen handelt. Laut der Arbeit von Schreiner et al. 2018 lohnt es sich, ebendiese Patienten einer operativen Therapie zuzuführen. In Gruppe 4 wurden Personen mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden und hämatogenen Fernmetastasen zusammengefasst. Doch auch in diesem Stadium ist der thoraxchirurgische Eingriff von Bedeutung und kommt in Ergänzung von Radio- und/

oder Chemotherapie zum Einsatz, was ebenso die vorgelegten Daten mit einem Anteil von fast 10% in Gruppe 4 zeigen.

Es ist bekannt, dass unter allgemeinen Voraussetzungen von 100 detektierten Patienten mit NSCLC maximal 17 einer kurativen operativen oder interventionellen Therapie erfolgreich zugeführt werden können. Daher muss der klinische Fokus weiter in den Mittelpunkt gerückt werden, um eine operative Machbarkeit für einen höheren Prozentsatz an Patienten zu erreichen. Dem Thoraxchirurgen wird bei der Diagnosestellung dabei eine besonders wichtige Stellung zuteil. Neben der statistischen Auswertung erfüllen die Daten in der vorgelegten Arbeit auch den Anspruch Patienten zu detektieren, bei denen ein kurativer therapeutischer Ansatz ausgehend von klinischen Kriterien möglich wurde.

Die Qualifizierung für Operationen von Lungenkarzinomen in etablierten onkologischen Zentren ist ein wesentlicher Bestandteil der Thoraxchirurgie und wird unter der Schirmherrschaft der deutschen Krebsgesellschaft stetig neu evaluiert. Seit 2010 wurde für Lungenkrebszentren bezüglich Diagnostik und Therapie weitreichende und deutschlandweit vereinheitlichte Qualitätsmaßstäbe definiert. Es wurden Kriterien festgelegt, die nicht nur Qualitätsmerkmale betreffen, sondern auch quantitative Vorschriften beinhalten.

Die vorgelegten Daten, die seit dem Jahr 2013 aufgenommen wurden, entstammen einerseits einem Lungenkrebszentrum und zum anderen einem universitären Lungenzentrum, welches in einem onkologischen Zentrum organisiert ist. Dass eine hohe Datenqualität vorliegt und die ermittelten Ergebnisse valide sind, wird somit jährlich durch Fachexperten der deutschen Krebsgesellschaft überprüft. Neben einer Expertise über diagnostische und therapeutische onkologische Kompetenzen wird zudem eine Expertise pro Operateur gefordert. In der vorgelegten Arbeit wurden 504 nichtkleinzellige Bronchialkarzinome durch verschiedene Fachärzte für Thoraxchirurgie unter qualifizierten Standards offenchirurgisch bzw. minimalinvasiv operiert. Die Mindestmenge an onkologischen Operationen (Segmentektomie, Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie und weitere onkologische Resektionen) ist mit 75 Eingriffen pro Jahr definiert und wird am Standort Halle und Standort Jena erreicht.

Bezüglich des Resektionsausmaßes ist festzustellen, dass die Lobektomie mittels Thorakotomie im analysierten Patientengut das am häufigsten vorgenommene Resektionsverfahren war. Der Anteil an Bilobektomien und Pneumonektomien, die

offen chirurgisch operiert wurden, war relativ gering. Auch die Segmentektomie spielte eine untergeordnete Rolle, was vor allem daran liegt, dass bei diesem Konzept weiterhin zur Diskussion steht, ob ab einer bestimmten Tumorgröße eine anatomisch und onkologisch korrekte Resektion möglich sein kann. Die Keilresektion kann im Einzelfall eine mögliche Variante sein, um die Resektion des Tumors vorzunehmen. Im Patientenkollektiv wurden über 200 videoassistierte Thorakoskopien durchgeführt. Die VATS war ebenso im Bereich der Lobektomie mit Lymphadenektomie eine der führenden OP-Methoden. Die Besonderheit liegt darin, dass die VATS in einem festen Team und mit einem festen Ablauf erfolgen sollte. Nur so ist ein OP-Erfolg gewährleistet und vor allem die Lymphadenektomie der Lymphknotenstationen sieben, vier (rechts) sowie fünf und sechs (links) korrekt durchführbar. Vor allem aufgrund des Arbeitszeitgesetzes und bestehenden Dienstsyste men stehen die Operateure vor der großen Herausforderung, die Anzahl an durchgeführten videoassistierten Thorakoskopien hoch zu halten. Die roboterassistierte Thorakoskopie spielte in der vorgelegten Arbeit eher eine untergeordnete Rolle. Sie ist eine noch relativ neue Methode, sodass es nicht möglich ist, die wenigen vorliegenden Zahlen mit den anderen beiden Verfahren zu vergleichen oder sie weiter zu analysieren. Durch Ausbau und weitere Integrierung der Roboterchirurgie in den Alltag des Thoraxchirurgen werden in Zukunft neue Qualifizierungen und eine Datenflut zu erwarten sein. Aus onkologischer Sicht wird die RATS weitere Impulse setzen, wie Möller et al. 2019 mitteilten. Ebenso berichteten Sandhaus et al. über die roboterassistierte Thoraxchirurgie und zeigte die Unterschiede zwischen drei- und vierarmigen Systemen. Eine Präferenz wird ausgesprochen für das Vierarmsystem, da es mit diesem möglich ist komplexere Operationen zu adjustieren. Außerdem zeigte Sandhaus 2019 den aktuellen Status der europäischen Roboterchirurgie auf.

Die Operationsverfahren der Thoraxchirurgie haben sich in den letzten Jahren drastisch verändert. Im Besonderen betrifft dies:

- die Umstellung von der posterolateralen auf die anterolaterale Thorakotomie die eine deutliche Optimierung der Zugangsmöglichkeit brachte
- die adjustierte Lymphadenektomie im betreffenden Hemithorax mit einem Mindestmaß von sechs entnommenen Lymphknoten pro Seite und mindestens drei N2-Stationen im Mediastinum (Naidoo et al. 2013)
- die Implementierung des FDG-PET/CT im prätherapeutischen Management

- die nicht mehr zwingende präoperative histologische Sicherung der Tumore
- die klare Katalogisierung der Lymphknotenstationen in Absprache mit dem zuständigen Pathologen
- Hirn-Staging mittels MRT

Neben diesen Kardinalien ist es auch gelungen eine Checkliste für den Thoraxchirurgen für endoskopische und offene komplexe Operationen anzupassen. Dabei erwiesen sich weitere Klassifizierungen und Graduierungen für Befunde von Patienten mit Erkrankungen des Lungengerüsts als relevant: eine präoperative CT-Thorax-Aufnahme, die maximal sechs Wochen alt ist (bei peripherem Tumor werden auch acht Wochen akzeptiert), mit einer maximalen Schichtdicke von 3,75 mm, besser jedoch als 1 mm Feinschicht-CT bzw. ein CT-Thorax mit Kontrastmittel bei zentral sitzendem Tumor oder unklarer N-Situation.

Durch den Operateur erfolgt zudem präoperativ ein Check folgender Punkte:

- Lage des Tumors in Lappen und Segment inklusive der Beurteilung der Strukturen Bronchus, Vene und Arterie
- Beurteilung der beteiligten Pulmonalvenen in verschiedenen CT-Ebenen
- Klärung der Lappenspalte
- Prüfung auf Verwachsungen im Cavum pleurae
- Check auf thorakale oder kardiale Vor-OPs, CAVE bei Bypass LIMA/LAD
- bei Karzinoid (-verdacht): DOTATOC
- Eine SUV N1-3 Beurteilung, CAVE bei Quotient: Tumor-SUV/N1-SUV -> je kleiner desto höher Risiko für N2-Situation

Diese Liste zur Behandlungsplanung des NSCLC unterstreicht unter anderem den Stellenwert der Detektion einer präoperativen N2-Situation, da besonders diese von enormer Relevanz ist und sich auf die Limitation der Prognose auswirkt. Damit die N-Situation im klinischen Alltag berücksichtigt wird, muss der Chirurg in der Abfolge ein N2-Risiko für Patienten mit NSCLC abschätzen zu können, geschult und sensibilisiert sein. In der vorliegenden Arbeit wurde bei 64,6% eine N0-Situation klinisch mittels präoperativen Staginguntersuchungen festgestellt. Dieses konnte jedoch nur in 61,8% der Fälle nach pathologischen Maßstäben bestätigt werden. Das heißt, der tätige Thoraxchirurg mit einer Expertise von 504 Operationen liegt bei seiner Tätigkeit in der Beurteilung der N0-Situation in 3% der Fälle falsch. Dies wiederum bedeutet, dass sich der Lymphknotenstatus nicht klinisch reflektieren lässt. Die

Tätigkeit muss dementsprechend beim Lymphknoten-Dissektionsverhalten aggressiver sein. Weiterhin wurde durch Umstellung auf die anterolaterale Thorakotomie eine bessere Lymphknotendissektion möglich (Bittner 2020 Dissertation A UKJ). Für die 504 analysierten Fälle zeigte sich eine präoperative N2-Situation bei 16% der Patienten. 17,5% der Patienten wurden postoperativ als N2-Situation eingeordnet. Überraschenderweise zeigt sich eine nahezu 100%-ige Übereinstimmung von prä- und postoperativem Ergebnis. Auf eine N3-Situation waren 5,2% der Patienten verdächtig, diese bestätigte sich jedoch nur in 0,6% der Fälle postoperativ. Der Grund hierfür ist, dass die Thorakotomie bzw. das endoskopische Operieren nicht die entscheidenden Kriterien sind, um eine N3-Situation aufzuzeigen. Als Lymphadenektomie favorisieren wir die patientenadjustierte radikale Lymphadenektomie pro betroffenem Hemithorax. Im Durchschnitt werden nach Bittner Dissertation A 2020 pro Hemithorax 15 Lymphknoten disseziert. Die onkologische bzw. anatomische Lymphknotendissektion ist nach Maßgabe der Deutschen Krebsgesellschaft mit 75 Operationen pro Jahr definiert. Kritische Stimmen bemerken jedoch, dass 100 Operationen ein exzellentes Ergebnis darstellen. Das heißt: dies wird in der vorgelegten Arbeit bei weitem übertroffen.

Um eine weitere moderne Stratifizierung der operativen Therapien am Thorax zu gewährleisten, muss diese geprägt sein von einer besseren Diagnostik in Kombination mit einer hohen klinischen evidenzbasierten Expertise eines kompetenten Teams. Das Thoraxzentrum als Netzwerk onkologisch tätiger Ärzte unter der Schirmherrschaft der deutschen Krebsgesellschaft legt diese Merkmale fest und für eine Steigerung der Qualität müssen die Mindestanforderungen weiter ausgebaut werden. Insofern liefert diese Arbeit mit einer Analyse des NSCLC über 5 Jahre Ergebnisse mit elementarer Bedeutung für thoraxchirurgische Operationen.

Anhand der R-Klassifikation lässt sich feststellen, ob postoperativ ein Tumorrest im Körper des Operierten verblieb. R0 reseziert bedeutet, es erfolgte die vollständige Entfernung des Tumors und die Resektionsränder waren frei von makroskopisch und mikroskopisch sichtbarem Tumorgewebe. Eine R1-Situation meint, dass mikroskopische Tumoranteile verblieben und die Resektionsränder nicht frei von Tumorgewebe waren. Bei einer R2-Resektion verblieben auch makroskopisch sichtbare Tumoranteile oder Metastasen. In der Literatur findet man Angaben zum postoperativen Resektionsstatus mit einem R0-Status von etwa 80% und einem R1-

oder R2-Status von 20%. In der vorliegenden Arbeit konnte eine R0-Situation bei 86,6% der Patienten erreicht werden, was einem überaus guten Ergebnis entspricht (Hossfeld & Laack 2000).

Bezüglich der Schnitt-Naht-Zeiten von thoraxchirurgischen onkologischen Operationen liegen keine allgemeingültigen Vorgaben vor. Als allgemein anerkannt gilt in Europa eine Zeit von 120-150 Minuten für eine Lobektomie mit onkologisch adäquater Lymphknotendissektion (persönlich: mitbetreuender Mentor; Dr. Durand, Paris; Schweigert, Dresden). In der eigenen Analyse konnte eine mittlere OP-Zeit von 136,9 Minuten bei der Lobektomie mittels anterolateralen Thorakotomie verzeichnet werden bei insgesamt fast 200 durchgeführten Eingriffen. Die analysierten Operateure lagen in etwa in diesem Zeitbereich. In drei Fällen lagen sie über dieser Zeit, in einem Fall darunter. Damit ist auch gegeben, dass über eine gewisse operative Expertise die Zeitabfolgen der OP reduziert werden können. Operateurspezifische Unterschiede wurden nicht analysiert und sind nicht bekannt.

Mit einer Steigerung von OP-Frequenz pro Operateur ist die Komplikationsrate im Team reduzierbar und von Relevanz. Betrachtet über einen Zeitraum von mehreren Jahren zeigen sich die Komplikationen relativ übersichtlich mit einer Rate von ca. 20%. Reflektiert man die aufgetretenen Komplikationen, so zeigen sich jedoch gut lösbare Probleme. Bei der Analyse aller unerwünschten Ereignisse ist zudem ein ausgewogenes Verhältnis an Minor- und Major-Komplikationen zu verzeichnen. Komplexere perioperative Komplikationen wie die Bronchusstumpfsuffizienz traten nur in 2% der Fälle ein. Gefürchtet ist vor allem der exitus latalis im OP-Bereich. In der vorgelegten Arbeit trat dieser in 0,4% der Fälle ein, was eine Häufigkeit von ca. 1% auf 1000 operierte Patienten ergibt.

Hinsichtlich der Revisionsoperationen zeigte sich, dass sie in 17,5% der Fälle als Second-look-OP nötig wurde. Sie erfolgten beispielsweise, um den OP-Situs auf eine Air-Leckage nach Klammernaht zu überprüfen. Ein abwartendes Verhalten mit Drainageeinlage, CT-gestützter Punktion und Re-Anlage hat sich nicht bewährt. Die Revisions-OP verstehen wir als Prüfung der chirurgischen Tätigkeit und Re-Evaluierung des entsprechenden Hemithorax, um eine Rekonvaleszenz und die additive Therapie zu ermöglichen.

In den Jahren hat sich die primäre bzw. sekundäre Tamponade als Strategie zur Eindämmung von progredienten Air-Lecks und bei Blutungsneigung bewährt. Daten hierzu sind in der Arbeit von Seitz (Dissertation A 2019) subsumierend

zusammengefasst. Hier bestätigte sich, dass durch Anwendung von primären Tamponaden bei Air-Leckage oder Blutung wesentliche Vorteile erbringen.

Die Letalität bzw. Mortalität sind bei onkologischen Risikooperationen von enormer Bedeutung. Mit 4% liegt die 30-Tages-Mortalität in der vorgelegten Arbeit im Bereich allgemein gültiger Daten.

Visionen

Die onkologische Thoraxchirurgie unterlag in den letzten zehn Jahren einer starken Veränderung. Einen großen Einfluss auf moderne Diagnostik und Therapie hat dabei auch der ständige Nachweis neuer Moleküle, wie z.B. EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PDL-1 und NTKR für das NSCLC. Sie werden auch das operative Management stark beeinflussen. Möglicherweise wird in Zukunft bereits ab Stadium I eine primäre Immuntherapie bei Mutation der genannten Gene zum Einsatz kommen. Die zielgerichtete Immuntherapie sowie die adjuvante Chemotherapie zeigen neue Horizonte auf. Thoraxchirurgen müssen es anstreben im onkologischen Setting die Operation subtil anzubieten. Die Entwicklung der Roboterchirurgie wird weiter voranschreiten und in den Stadien I, II und IIIA hilfreich zur Seite stehen. Die rasante Erweiterung der Systeme im Bereich der Roboterchirurgie wirft die Frage auf, ob ihr zur Beurteilung der Salvage-OPs ein neuer Stellenwert zuteilwird.

Die Arbeit legt eine klare epidemiologische Analyse vor bezüglich Geschlecht, Histologie, OP-Management, Seitenlokalisation und präoperativer sauberer Kalkulierung der betroffenen Lymphknotenstationen des NSCLC. Weiterhin soll die vorgelegte Arbeit den onkologischen in Kliniken tätigen Thoraxchirurgen eine Vorlage sein, sich permanent mit aktuellen Daten auseinandersetzen sowie im Tumorboard ein verlässlicher zu Partner sein. Die Exaktheit der Lymphknotendissektion, die Resektionsausmaße und die Standardisierung von offenen und minimalinvasiven Verfahren werden weiter als Qualitätsmerkmale an Bedeutung gewinnen (Reinmuth et al. 2016).

6. Schlussfolgerungen

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, einen epidemiologischen Überblick über operierte Fälle des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im mitteldeutschen Raum über einen Zeitraum von fünf Jahren zu geben. 504 Patienten mit der Diagnose NSCLC unterzogen sich dabei einer chirurgischen Therapie zur Resektion ihres Tumors.

Für die Thoraxchirurgen der beiden betrachteten Kliniken ist die Behandlung von Patienten mit NSCLC von großer Präsenz im klinischen Alltag.

Es ließ sich zeigen, dass Daten zu Geschlechts- und Altersverteilung, Risikofaktoren und Histologie sich mit bereits vorliegenden Daten aus Deutschland vergleichen lassen und ähnliche Resultate hervorbrachten.

Notwendig zur optimalen Therapie von Patienten mit einem Bronchialkarzinom ist ein interdisziplinäres, Stadien-abhängiges Vorgehen. Die operative Therapie nimmt dabei vor allem beim NSCLC eine zentrale und enorm wichtige Stellung ein.

Sie kommt hauptsächlich im Stadium I und II unter kurativen Gesichtspunkten zum Einsatz, wenn der Tumor so früh entdeckt wurde, dass eine lokal begrenzte Situation vorliegt. Doch auch in lokal fortgeschrittenen oder bereits fernmetastasierten Fällen kann Patienten eine operative Therapie zuteilwerden um Tumorkomplikationen zu vermeiden. Oftmals geschieht dies in Verbindung mit additiver Therapie von Strahlen- und Chemotherapie oder moderner Weise Immuntherapien. Ziel der Operation ist stets, den Tumor en bloc zu entfernen und eine R0-Situation herzustellen, was in der vorgelegten Arbeit in fast 87% der Fälle gelang. Da einige Patienten R2-reseziert wurden (bedingt durch Fern-Metastasen) kann dennoch eine Resektionsquote an lokal R0-resezierten Patienten von über 90 % angegeben werden.

Minimalinvasive Verfahren benötigen zwar nach wie vor überwiegend eine längere Operationsdauer als offen-chirurgische Verfahren, bringen jedoch ebenso entscheidende Vorteile mit sich. In der vorgelegten Arbeit waren dies vor allem eine geringere Komplikationsrate, aber auch der seltenere Einsatz von Revisionoperationen. Dabei sind feste Operationsteams essenziell.

Da die Mortalität des Bronchialkarzinoms mit höherem Stadium steigt, muss ein frühes Entdecken und die Zuführung zur richtigen Therapie stets erneut in den Mittelpunkt gerückt werden. Auch die Prävention in Bezug auf Tabakrauch ist für unsere Gesellschaft von enormer Bedeutung.

Eine Limitation der vorgelegten Arbeit bestand vor allem darin, dass sich bezüglich weiterer ambulant aufgetretener Komplikationen keine Aussagen treffen ließen, da die Daten lediglich bis zur Entlassung aus der Klinik erhoben wurden bzw. wenn sich Patienten erneut zur Behandlung in selbige Klinik begaben. Auch konnte das Langzeitüberleben bzw. Outcome nicht beleuchtet werden, da keine Datenerhebung in dieser Arbeit erfolgte. Angaben dazu wären für die Therapiebeurteilung von Interesse gewesen.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Akhtar, N., & Bansal, J. G. (2017). Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Current Problems in Cancer*.
<https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.07.002>
- Asamura, H. (2017). Lungen-, Pleura- und Thymustumoren. In: Ch. Wittekind (ed.), *TNM: Klassifikation maligner Tumoren* (Vol. 8, pp 141-156): Wiley-VCH, Weinheim.
- AWMF (2018). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf
- Bittner (2020) Operative Analyse roboterassistierte Thorakoskopie am UKJ, Ergebnisse und Perspektiven. Dissertation A, Universitätsklinikum Jena.
- Böcker W., Denk H. Heitz P., Moch H., Höfler G., Kreipe H. (eds.) (2012). *Pathologie*. (Vol. 5, pp 123-169) Elsevier, München, Jena.
- Burdett, S., Burdett, S., Stephens, R., Stewart, L., Tierney, J., Auperin, A., ... Williamson, I. (2008). Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26(28), 4617–4625.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7162>
- Collins, L. G., Haines, C., Perkel, R., & Enck, R. E. (2007). Lung cancer: Diagnosis and management. *American Family Physician*, 75(1), 56–63.
- Detterbeck, F., & Molins, L. (2016). Video-assisted thoracic surgery and open chest surgery in lung cancer treatment: present and future. *Journal of Visualized Surgery*, 2, 173–173. <https://doi.org/10.21037/jovs.2016.11.03>
- DGHO (2020). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>
- Digel, W., Henke, M., & Stoelben, E. (2001). Therapie des nicht-kleinzelligen bronchialkarzinoms. *Atemwegs- Und Lungenkrankheiten*, 27(6), 279–284.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-81950-6_4
- Ding, Y. S., Trommel, J. S., Yan, X. J., Ashley, D., & Watson, C. H. (2005). Determination of 14 polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream smoke from domestic cigarettes. *Environmental Science and Technology*, 39(2), 471–478.
<https://doi.org/10.1021/es048690k>
- Douillard, J. Y., Rosell, R., De Lena, M., Carpagnano, F., Ramlau, R., González-Larriba, J. L., ... Hurteloup, P. (2006). Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 7(9), 719–727.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X)
- Goldstraw, P. & Groome, P. (2010). Lungen und Pleuratumoren. In: Ch. Wittekind & H.-J. Meyer (eds.), *TNM: Klassifikation maligner Tumoren* (Vol. 7, pp 127-140): Wiley-VCH, Weinheim.
- Gonzalez-Rivas, D., Yang, Y., Sekhniadze, D., Stupnik, T., Fernandez, R., Lei, J., ... Jiang, G. (2016). Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchoplastic and

- carinal sleeve procedures. *Journal of Thoracic Disease*, 8(Suppl 2), S210–S222. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.76>
- Grallert, M., Uhlmann, D., Bartels, M., & Steinert, M. (2013). VATS-Lobektomie - Ein Standardverfahren in der Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I? *Zentralblatt Fur Chirurgie - Zeitschrift Fur Allgemeine, Viszeral- Und Gefasschirurgie*, 138(SUPPL 1), 40–44. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350854>
- Gröne A. (2018) Epidemiologie, Genese, Metastasierung und Prognosefaktoren beim Lungenkarzinom. In: P. Schneider, M. Kruschewski, H.J. Buhr (eds.), *Thoraxchirurgie für den Allgemein- und Viszeralchirurgen* (Vol. 2, pp 172-184) Springer, Berlin, Heidelberg.
- Guckenberger, M. (2019). Durvalumab after radiochemotherapy for locally advanced unresectable NSCLC—a breakthrough. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 3–5. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01545-3>
- Hammerschmidt, S., & Wirtz, H. (2009). Lungenkarzinom - Aktuelle diagnostik und therapie. *Deutsches Arzteblatt*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0809>
- Haque, W., Verma, V., Polamraju, P., Farach, A., Butler, E. B., & Teh, B. S. (2018). Stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 129(2), 264–269. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.07.008>
- Hofmann, H. S. (2015). VATS – Technik und Indikation. *Chirurg*, 86(7), 711–721. <https://doi.org/10.1007/s00104-015-0041-9>
- IARC. (2004). WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans VOLUME 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Tobacco Smoke & Involuntary Smoking, 83, Volume 83.
- Jemal Ahmedin, DVM, P., ; Freddie Bray, P., ; Melissa M. Center, M., & ; Jacques Ferlay, M. (2011). Ahmedin Jemal, DVM, PhD1 ; Freddie Bray, PhD2 ; Melissa M. Center, MPH3 ; Jacques Ferlay, ME4. *CA Cancer J Clin*, 49(2), 1,33-64. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>. Available
- Kühnel, W. (2010) Brusthöhle. In: K. Zilles & B. Tillmann (eds.), *Anatomie*. Springer Lehrbuch. (pp 835-851) Springer, Berlin, Heidelberg.
- Lee, C. K., Davies, L., Wu, Y. L., Mitsudomi, T., Inoue, A., Rosell, R., ... Yang, J. C. H. (2017). Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(6), 1–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw279>
- Möller, T., Egberts, J. H., Eichhorn, M., Hofmann, H. S., Krüger, I., Rückert, J. C., ... Steinert, M. (2019). Current status and evolution of robotic-assisted thoracic surgery in Germany—results from a nationwide survey. *Journal of Thoracic Disease*, 11(11), 4807–4815. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.48>
- MSD MANUAL (2016). Transthorakale Nadelbiopsie <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/lungenkrankheiten/diagnostische-und-therapeutische-pulmonale-untersuchungsmethoden/transthorakale-nadelbiopsie?query=transthorakale%20nadelbiopsie>
- Naidoo, R., Windsor, M. N., & Goldstraw, P. (2013). Surgery in 2013 and beyond. *Journal of Thoracic Disease*, 5(SUPPL.5). <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.39>
- Parzefall, W., Neuberger, M., & Schulte-Hermann, R. (2005). Die Karzinogene des Tabakrauchs. *Krebs: Hilfe!*, 1–6.
- Paul, S., Altorki, N. K., Sheng, S., Lee, P. C., Harpole, D. H., Onaitis, M. W., ...

- D'Amico, T. A. (2010). Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: A propensity-matched analysis from the STS database. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139(2), 366–378. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.08.026>
- Pesch, B., Kendzia, B., Gustavsson, P., Jöckel, K. H., Johnen, G., Pohlabein, H., ... Brüning, T. (2012). Cigarette smoking and lung cancer - Relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case - Control studies. *International Journal of Cancer*, 131(5), 1210–1219. <https://doi.org/10.1002/ijc.27339>
- Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S., Kim, D. W., ... Mok, T. (2017). Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(9), 829–838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>
- Proschek P., Vogl T.J. (2011) Thorax, Mediastinum. In: Vogl T.J., Reith W., Rummeny E.J. (eds.) *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. (Vol. 1, pp 491-508) Springer, Berlin, Heidelberg.
- Rausch, I. & Beyer, T. (2016) *Physikalisch-technische Grundlagen*. In: W. Mohnike, G. Hör, A. Hertel & H. Schelbert (eds.) *PET/CT-Atlas* (pp 5–34) Springer, Berlin, Heidelberg.
- Reinmuth, N., Gröschel, A., Schumann, C., Sebastian, M., Wiewrodt, R., & Reck, M. (2016). Therapieempfehlung für das metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. *Pneumologie*, 70(9), 567–578. <https://doi.org/10.1055/s-0042-113087>
- Reißig, A. & Schütte, W. (2013). Bronchopulmonale Tumoren. In C. Koegel & U. Costabel (eds.), *Klinische Pneumologie* (pp 448-475): Thieme, Stuttgart.
- Robert-Koch-Institut. (2016). *Krebs in Deutschland für 2015 / 2016 Krebs in Deutschland*. 160.
- Robert-Koch-Institut (2019). Zentrum für Krebsregisterdaten https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile
- Robinson, L. A., Ruckdeschel, J. C., Wagner, H., & Stevens, C. W. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 SUPPL.), 243S-265S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1379>
- Rothe, A. (2019). Diagnose und Therapie des Lungenkarzinoms: Umfassende und stringente Versorgung im Verbund. *Dtsch Arztebl* 2019; 116(35-36): [4]; DOI: 10.3238/PersOnko.2019.06.10.01
- Sawada, S., Komori, E., Nogami, N., Bessho, A., Segawa, Y., Shinkai, T., ... Yamashita, M. (2005). Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition. *Chest*, 128(3), 1557–1563. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1557>
- Schmidt, B. (2018). Präoperative Risikoabschätzung in der Thoraxchirurgie. In: P.

- Schneider, M. Kruschewski, H.J. Buhr (eds.), Thoraxchirurgie für den Allgemein- und Viszeralchirurgen (Vol. 2, pp 35-41) Springer, Berlin, Heidelberg.
- Schneider, P. (2018). Zugangswege zum Thorax und spezielle Nahttechniken (Bronchus, Pulmonalarterie). In: P. Schneider, M. Kruschewski, H.J. Buhr (eds.), Thoraxchirurgie für den Allgemein- und Viszeralchirurgen (Vol. 2, pp 64-73) Springer, Berlin, Heidelberg.
- Schreiner, W., Abteilung, T., Klinik, C., Universit, F.-, Schl, D., Iii, S., Key, L., ... (2018). Lungenresektion nach definitiver und neoadjuvanter Radiochemotherapie im Stadium IIIA / B des lokal fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms : eine retrospektive Analyse Lung Resection after Definitive and Neo-Adjuvant Chemoradiation for Stag. 307–315.
- Schumpelick V, Kasperk R, Stumpf M (eds.) 2013. Operationsatlas Chirurgie (Vol. 4) Thieme, Stuttgart.
- Seitz E. (2019) Klinischer Benefit des Lungen Packings anhand einer retrospektiven Datenanalyse der Tamponadenstrategie in der Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Jena (Dissertation A, Universitätsklinikum Jena)
- Sheu, R., Stöner, C., Ditto, J. C., Klüpfel, T., Williams, J., & Gentner, D. R. (2020). Human transport of thirdhand tobacco smoke: A prominent source of hazardous air pollutants into indoor nonsmoking environments. *Science Advances*, 6(10). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay4109>
- Siddiqui, F. S. A. (2019). *Cancer, Lung*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Sidorchuk, A., Agardh, E. E., Aremu, O., Hallqvist, J., Allebeck, P., & Moradi, T. (2009). Socioeconomic differences in lung cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes and Control*, 20(4), 459–471. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9300-8>
- Silvestri, G. A., Gonzalez, A. V., Jantz, M. A., Margolis, M. L., Gould, M. K., Tanoue, L. T., ... Detterbeck, F. C. (2013). 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*, 143(5 SUPPL), e211S-e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
- Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Boffetta, P., ... Zambon, P. (2001). Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *International Journal of Cancer*, 91(6), 876–887. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200102\)9999:9999<::AID-IJC1139>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200102)9999:9999<::AID-IJC1139>3.0.CO;2-7)
- Spiro, S. G., Gould, M. K., & Colice, G. L. (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 SUPPL.), 149S-160S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1358>
- Statistisches Bundesamt (2011). *Statistisches Jahrbuch 2011 Karlsruhe*.
- Statistisches Bundesamt. (2019). *Statistisches Jahrbuch 2019 - Kapitel 4 Gesundheit*. 127–162.
- Steinert, M. (2019). *Chirurgische allgemeine*. 279–285.
- Stoelben E., Gossman A. (2018) Differenzialdiagnose des Lungenrundherdes und diagnostische Abklärung. In: Schneider P., Kruschewski M., Buhr H. (eds) Thoraxchirurgie für den Allgemein- und Viszeralchirurgen (Vol. 2, pp 138-141). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Taylor, R., Najafi, F., & Dobson, A. (2007). Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: Effects of study type and continent. *International Journal of Epidemiology*, 36(5), 1048–1059. <https://doi.org/10.1093/ije/dym158>

- Thomas, M., Gatzemeier, U., Goerg, R., Matthiessen, W., Morr, H., Schonfeld, N., ... Stamatis, G. (2000). Empfehlungen zur diagnostik des bronchialkarzinoms: Deutsche gesellschaft fur pneumologie. *Pneumologie*, 54(8), 361–371. <https://doi.org/10.1055/s-2000-6949>
- Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H. M., Beasley, M. B., ... Wistuba, I. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9), 1243–1260. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
- Van der Heyden, J. H. A., Schaap, M. M., Kunst, A. E., Esnaola, S., Borrell, C., Cox, B., ... Van Oyen, H. (2009). Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations. *Lung Cancer*, 63(3), 322–330. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.06.006>
- Whitson, B. A., Andrade, R. S., Boettcher, A., Bardales, R., Kratzke, R. A., Dahlberg, P. S., & Maddaus, M. A. (2007). Video-Assisted Thoracoscopic Surgery is More Favorable Than Thoracotomy for Resection of Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Thoracic Surgery*, 83(6), 1965–1970. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.01.049>
- Wolf, M. (2019). Adjuvant and inductive systemic treatment in non-small cell lung cancer. *Chirurg*, 90(12), 982–990. <https://doi.org/10.1007/s00104-019-01063-z>
- Wu, Y. long, Huang, Z. fan, Wang, S. yu, Yang, X. ning, & Ou, W. (2002). A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(01\)00445-7](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(01)00445-7)

8. Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Tumorausbreitung im Vergleich UICC7 und UICC8

Tabelle 2: Klassifikation des Lymphknotenbefalls nach UICC7 und UICC8

Tabelle 3: Klassifikation der Metastasen im Vergleich UICC7 und UICC8

Tabelle 4: Tumorstadien im Vergleich UICC7 und UICC8

Tabelle 5: Subklassifikation des Stadiums IIIA2 N2 (nach Robinson et al. 2007)

Tabelle 6: Verteilung des NSCLC auf die Lungenlappen im Studienkollektiv

Tabelle 7: Pathologische und klinische Stadieneinteilung nach UICC 7 im Studienkollektiv

Tabelle 8: Klinische und pathologische Stadieneinteilung nach UICC 8 im Studienkollektiv

Tabelle 9: Übersicht über die genutzten Zugangswege innerhalb der Gruppen, n=490

Tabelle 10: Übersicht der Operateure und deren gewählte Zugangswege, n=384

Tabelle 11: Vergleich der verschiedenen Schnitt-Naht-Zeiten der Operateure für die OP-Verfahren, in Minuten

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterbefälle im Zeitverlauf, RKI 2019

Abbildung 2: Röntgen-Thoraxaufnahme eines Lungenkarzinoms, rechter Oberlappen, zur Verfügung gestellt von M. Steinert

Abbildung 3: CT-Thoraxaufnahme eines Lungenkarzinoms, rechter Oberlappen, zur Verfügung gestellt von M. Steinert

Abbildung 4: Therapiestruktur des NSCLC, Onkopedia 2020

Abbildung 5 und 6: Resektat rechter Oberlappen von mediastinal und viszeral, zur Verfügung gestellt von M. Steinert

Abbildung 7: Geschlechtsverteilung im Studienkollektiv, n=504

Abbildung 8: Altersverteilung im Studienkollektiv, n=504

Abbildung 9: Einteilung der pathologischen Stadien in Gruppen, n=496

Abbildung 10: Einteilung der N-Situationen nach klinischen Kriterien

Abbildung 11: Einteilung der N-Situationen nach pathologischen Kriterien

Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und -weg, n=496

Abbildung 13: Schnitt-Naht-Zeiten aller Zugangswege

Abbildung 14: Schnitt-Naht-Zeiten der verschiedenen Zugangswege im Vergleich

Abbildung 15: Vergleich der Schnitt-Naht-Zeiten verschiedener Operateure

Abbildung 16: Übersicht perioperativ aufgetretener Komplikationen, n=109

8.3 Danksagung

Viele Überlegungen, Mühe und Zeit stecken in einer Promotionsschrift genauso wie Ideen und Visionen. Doch nicht nur ich habe all diese Dinge investiert, sondern auch viele weitere Personen haben einen Anteil an der Fertigstellung. Diesen Menschen möchte ich danken.

Als allererstes gebührt meiner Mama ein riesiger Dank, da sie mir unendliche Liebe entgegenbringt und mich mehr unterstützt, als man sich es vorstellen kann. Dass ich heute ein normales Leben führen kann, verdanke ich nur ihr. Auch der restlichen „Glatz-Familie“ danke ich für unseren starken Zusammenhalt und ihren Beistand.

Außerdem haben mich viele Freunde bei der Erstellung der Arbeit unterstützt, vor allem durch zahlreiche aufbauende Worte und den ständigen Glauben an mich.

Auch Enrico Bachmann möchte ich an dieser Stelle von ganzem Herzen danken, mit mir durch alle Höhen und Tiefen zu gehen sowie für die Hilfe beim Korrekturlesen und bei Formatierungsfragen.

Meinen großen Dank möchte ich ebenso Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau aussprechen, der mir die Datenerhebung in Halle ermöglichte. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Martin Grallert für hilfreiche Tipps, besonders zu Beginn der Arbeit.

Hilfe bei Statistikfragen erhielt ich von Frau Dr.-Ing. Heike Hoyer und bedanke mich hiermit vielmals.

Der größte Dank gebührt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Matthias Steinert. Er hatte nicht nur die Idee zur vorgelegten Arbeit, sondern unterstützte und motivierte mich zudem auch in jedem Schritt der Bearbeitung. Insbesondere die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit war überaus hilfreich für den Erstellungsprozess. Durch seine hervorragende Betreuung, die zahlreichen konstruktiven Vorschläge und Hinweise sowie der Hilfe bei der Auswahl geeigneter Literatur, konnte die Arbeit schließlich fertig gestellt werden.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgend Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Matthias Steinert,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe

und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den 27.06.2020