

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Ruhrlandklinik Essen  
Klinik für Thoraxchirurgie  
und thorakale Endoskopie

Ein Vergleich zwischen Segmentektomien und Lobektomien  
hinsichtlich des Lymphknotenupstaging bei primären  
Lungenkarzinomen im T1-/T2-Stadium

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Nadia Bahar Ashrafnia  
geb. Abbassi  
aus Marl  
2023

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/82345

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20240912-095942-5

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter/in: Herr Univ.-Prof. Dr. med. C. Aigner  
2. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. W.P. Fendler

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2024

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	<i>Inzidenz und Ätiologie von Lungenkarzinomen</i>	5
1.2	<i>Histologie und Morphologie</i>	6
1.2.1	Plattenepithelkarzinom	7
1.2.2	Adenokarzinom	7
1.2.3	Großzelliges Karzinom	8
1.2.4	Sonstige Typen	8
1.2.5	Kleinzelliges Karzinom	8
1.3	<i>Screening</i>	9
1.4	<i>Klinik</i>	11
1.5	<i>Diagnostik</i>	11
1.6	<i>Staging</i>	12
1.6.1	TNM-Klassifikation	13
1.6.2	UICC-Stadien	15
1.7	<i>Therapie</i>	16
1.7.1	Operative Therapiemöglichkeiten	17
1.7.2	Nicht-operative Therapieformen	24
<b>2</b>	<b>Zielsetzung der Studie</b>	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>29</b>
3.1	<i>Datenschutz</i>	29
3.2	<i>Auswahl des Patientenkollektivs</i>	29
3.3	<i>Kohorten</i>	30
3.4	<i>Statistische Auswertung</i>	32
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
4.1	<i>Deskription der Studienpopulation</i>	33
4.2	<i>Verteilung der Tumorhistologien</i>	34
4.3	<i>Kohortenvergleich Lobektomien vs. Segmentektomien</i>	35
4.4	<i>Verteilung der operativen Methoden</i>	37
4.5	<i>Die präoperative Lungenfunktion im Vergleich: Lobektomie vs. Segmentektomie</i>	37
4.6	<i>Vergleich Upstaging vs. Non-Upstaging</i>	39
4.7	<i>Die präoperative Lungenfunktion im Vergleich: Upstaging vs. Non-Upstaging</i>	43

<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>44</b>
5.1	<i>Studienpopulation</i>	45
5.2	<i>Tumorhistologien</i>	45
5.3	<i>Kohortenvergleich Segment- und Lobektomien</i>	46
5.4	<i>Operative Methode</i>	47
5.5	<i>Vergleich der präoperativen Lungenfunktion</i>	48
5.6	<i>Vergleich Upstaging vs. Non-Upstaging</i>	49
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Summary</b>	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>10</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>11</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>12</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung</b>	<b>72</b>
<b>14</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>73</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Inzidenz und Ätiologie von Lungenkarzinomen

Das Lungenkarzinom ist sowohl weltweit als auch in Deutschland die zweithäufigste diagnostizierte Krebserkrankung beim Mann und die häufigste Krebstodesursache. Bei der Frau liegt das Lungenkarzinom auf dem dritten Platz der diagnostizierten Krebstodesursachen und ist die zweithäufigste Todesursache (Berger und Mertelsmann, 2017; Mao et al., 2016).

Auf Deutschland bezogen erkrankten im Jahr 2018 dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) zufolge 57.200 Personen an einem Lungenkarzinom, dies entspricht 21,57 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen im Jahr 2018. Neben der hohen Inzidenzrate ist die Mortalitätsrate ebenfalls hoch. So starben in Deutschland im gleichen Jahr insgesamt 44.879 Personen an einem Tumor der Lunge, darunter 28.365 (63,2 %) Männer und 16514 (36,8 %) Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 70 Jahren und Frauen 69 Jahren (Erdmann et al., 2021).

Die Prognose des ZfKD sieht für das Jahr 2022 eine weiterhin steigende Inzidenzrate, demzufolge nach die Gesamtrate auf 59.700 Personen zunehmen wird, daraus resultiert eine Zuwachsrate von ca. 4,37 %. Es zeigt sich eine Änderung in der Verteilung der Geschlechter durch einen stetig ansteigenden Anteil des weiblichen Geschlechts (41,88 %) an der Gesamtrate, der prozentuale Anteil des männlichen Geschlechts (58,12 %) sinkt jedoch.

Das Zustandekommen eines Lungenkarzinoms ist multifaktoriell bedingt, nicht letztlich beruht dies auf Dysregulationen von Signaltransduktionswegen, die innerhalb von Zellen zurückzuführen sind (Mairinger, 2019). Die Latenzzeit zwischen Exposition gegenüber dem karzinogenen Material und der Dysplasie und hieraus resultierender Tumorentstehung dauert ungefähr 30 Jahre (Herold, 2016).

Verschiedene Risikofaktoren gelten als Auslöser der Erkrankung, hierzu zählen unter anderem inhalative Noxen wie Zigarettenrauch, aktiv als auch passiv, sowie Radon, Feinstaub, Dieselmotoremissionen oder Asbest. Eine weitere Rolle spielen berufliche Expositionen gegenüber Stoffen wie Arsen, Chrom, Nickel und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe.

Als Hauptauslöser bzw. Risikofaktor der Erkrankung gilt primär das Zigarettenrauchen (Tyczynski et al., 2003), langjährig aktive Raucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern ein bis zu 24-fach höheres Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken (Simonato et al. 2001). Bei 9 von 10 an Lungenkrebs erkrankten männlichen Patienten ist das Rauchen die Ursache des Karzinoms, bei Frauen sind 6 von 10 Patientinnen in der Vorgeschichte Raucherinnen gewesen. Mehr als 75 % der Patienten sind bei Erstdiagnose bereits im UICC-Stadium III (ca. 25 %) oder IV (ca. 50 %). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Männer im Median bei 15 %, für Frauen bei 20 % (Erdmann et al., 2021).

## 1.2 Histologie und Morphologie

Das Lungenkarzinom ist eine Erkrankung verschiedener Entitäten. Die WHO-Klassifikation unterscheidet zwischen dem nicht-kleinzelligen Karzinom (NSCLC) und dem kleinzelligen Karzinom (SCLC). Hierbei weist das nicht-kleinzellige Karzinom einen Anteil von 85 % aus, das kleinzellige Karzinom 15 % (Molina et al., 2008). Das nicht-kleinzellige Karzinom wird nochmals unterteilt in das Plattenepithelkarzinom (ca. 40 %), Adenokarzinom (ca. 35 %), Großzelliges Karzinom (ca. 10 %) und sonstige (ca. 15 %) (Herold, 2016). Die Einteilung erfolgt aufgrund der Größe, der Morphologie und der Charakteristika von Tumorzellen. Diese Unterscheidung ist von klinischer und prognostischer Bedeutung für den Patienten hinsichtlich der Therapie, da diese sich in den Grundsätzen unterscheiden (Theegarten and Hager, 2016).

In den letzten Jahren konnten neue Erkenntnisse über das Tumorwachstum des Adenokarzinoms auf Molekularebene gewonnen werden, sodass die Tumorzellen nun routinemäßig auf bestimmte Mutationen wie eine EGFR-Exon-18-21-Mutation, ALK Translokation, ROS1 oder BRAF-V600-Mutationen untersucht werden (Krämer und Wirtz, 2021). Große Bedeutung als prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie hat der PD-L1 Status. Die Entdeckung der Mutationen bieten inzwischen nochmals neuere, spezifischere bzw. individualisierte Therapieansätze.

Die Differenzierung der Histologie der jeweiligen Karzinome erfolgt in der Regel präoperativ, welches durch verschiedene Methoden eruiert wird, näheres hierzu erfolgte im Abschnitt 1.5 Diagnostik.

### 1.2.1 Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom ist ein Tumor epithelialer Genese, dieser Zelltyp stellt den Hauptteil aller Zellen innerhalb der Atemwege dar. Als häufigster Auslöser einer Entartung des bronchoalveolären Plattenepithels gilt der inhalative Zigarettenrauch. Das Plattenepithelkarzinom tritt meist in Verbindung mit Verhornungen auf. In einigen Fällen ist eine zusätzliche Verbindung mit Interzellularbrücken zu beobachten. In vielen Fällen liegt keine spezielle Morphologie vor, so dass man anhand immunhistochemischer Untersuchungen mittels Antikörpersuchtest die Entität des Tumors ermittelt. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass Plattenepithelkarzinome vermehrt die Proteine p40 und p63 exprimieren (Affandi et al., 2018). Durch den Einsatz spezifischer monoklonaler Antikörper, welche sich gegen die nukleären Marker p63 und p40 richten, kann sowohl das Vorhandensein als auch der prozentuale Anteil nachgewiesen werden (Mairinger, 2019).

### 1.2.2 Adenokarzinom

Die Gruppierung des Adenokarzinoms ist als epithelialer Tumor mit drüsiger Differenzierung definiert. Bezogen auf die Lunge entsteht das Adenokarzinom in den Becherzellen der Bronchialschleimhaut, welche für die Schleimbildung des Flimmerepithels verantwortlich sind. Die entarteten drüsigen Differenzierungen können klar sein mit und weisen häufig eine Schleimproduktion auf (Herold, 2016). Zur weiteren Typisierung werden ebenfalls immunhistochemische Färbungen durchgeführt. Dies hilft insbesondere bei fehlender Schleimproduktion und mangelnder Abgrenzbarkeit von anderen Entitäten. Zu den Färbungen werden monoklonale Antikörper angewandt, welche gegen die Zytokeratine 7 (CK7) und 20 (CK20) gerichtet sind, sowie den Thyroidalen Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1) (Chhieng, 2001; Su et al., 2009). Als Auslöser des Adenokarzinoms gelten ebenfalls inhalative Noxe, wobei dieser Subtyp häufig bei Nichtrauchern auftritt.

### 1.2.3 Großzelliges Karzinom

Großzellige Karzinome können in der gesamten Lunge wachsen, mit vermehrter Häufigkeit in den peripheren Lungenabschnitten. Dabei weist diese Subentität eine schnelle Wachstumsrate auf, hierdurch liegt bei Diagnosestellung bereits oft eine Metastasierung vor. Mikroskopisch unterscheidet es sich von Adeno- bzw. Plattenepithelkarzinomen durch Zellnester und große Nukleoli. In seltenen Fällen ähneln die Morphologie auch den anderen genannten Subentitäten, jedoch fehlen dann die zuvor typischen immunhistochemischen Marker. (Mills et al., 2004).

### 1.2.4 Sonstige Typen

Mit einem geringeren Anteil vertreten sind auch noch das adenosquamöse Karzinom, sarkomatoide Karzinom, Karzinoidtumor, Speicheldrüsentumor und nicht-kleinzellige neuroendokrine Tumoren wie das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom.

### 1.2.5 Kleinzelliges Karzinom

Die zytologisch charakteristische Morphologie des kleinzelligen Karzinoms weist ein nukleäres Moulding auf. Darunter ist ein Einbuchten von Zellkernen zu verstehen, woraus zarte Kernmembranen resultieren. Ebenso sind in vielen Fällen Chromatinschlieren zu beobachten. Diese entstehen durch das Platzen von Kernmembranen. Auch ist eine hohe Anzahl an Mitosen charakteristisch, demnach ist der Proliferationsmarker Ki-67 sehr hoch (Mairinger, 2019). Der Proliferationsmarker Ki-67 ist in der Zelle beständig, wird jedoch durch Vorgänge wie die der Mitose freigesetzt und haftet sich an extrazelluläre Chromosomen und Proteinen. Hieraus resultiert, dass ein erhöhter Anteil an Ki-67 für ein aggressives Wachstum steht, gleichfalls konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhter Anteil mit einer steigenden Metastasierung einhergeht (Li et al., 2014). Spezifische Antikörper können ermitteln wie hoch der Anteil des Ki-67 ist, somit kann auf die Zellteilungsrate geschlossen werden.

Immunhistochemisch kann die neuroendokrine Herkunft des kleinzelligen Karzinoms zunutze gemacht werden, denn eine Positivität dieser kombiniert mit einer hohen



Mitoserate sind wegweisend für diese Differenzierung des Karzinoms. Als Marker gelten hierfür Synaptophysin, Chromogranin, CD56 (Thunissen et al., 2017)

### 1.3 Screening

In Deutschland gibt es bislang keine standardisierte Vorsorge- oder Früherkennungsdiagnostik bei Personen, die aller Wahrscheinlichkeit nach prädisponiert sind für ein Lungenkarzinom. Die Diagnostik wird erst nach Anhalt einer möglichen Erkrankung durchgeführt. Das Karzinom wird deshalb häufig erst im späten Stadium diagnostiziert (Akhurst, 2018). In vielen Ländern ist ein Screening für das Lungenkarzinom etabliert, viele weitere europäische Länder haben Studien durchgeführt, um die Evidenz des Screenings zu beweisen oder um diese zu widerlegen.

Bis zum Jahr 2011 fand eine große Studie statt, das National Lung Screening Trial (NLST) in den Vereinten Staaten (Team, 2011). Die Kohorte dieser Studie bildeten insgesamt 53.456 Teilnehmer, die anamnestisch prädisponiert für ein Lungenkarzinom waren. Sie wiesen in der Vergangenheit eine positive Rauchanamnese von mindestens 30 Packungsjahren auf, ebenso war eine Spanne des Alters vorgegeben, diese ging von 55 bis 74 Jahren. Das Screening sah zwei Kohorten vor, eine die ein Röntgen-Thorax erhielt, die andere Kohorte unterzog sich einem Lowdose-CT (LDCT), welches im Zeitraum von 3 Jahren jährlich durchgeführt wurde.

Die Studie ergab eine Mortalität von 1,3 % in der Kohorte, die mittels eines LDCT gescreent worden sind, die Mortalität der Kohorte, die ein Röntgen-Thorax erhielt betrug 1,6 %.

Die daraus resultierende number-needed to screen für die LDCT-Gruppe betragen 320 Personen. Das bedeutet, dass eine Anzahl von 320 Patienten mittels LDCT gescreent werden müssten, um einen Fall, in dem Fall ein Lungenkarzinom frühzeitig, zu entdecken. Einige Nachteile dieser Studie wurden angemerkt, die Studie lief von 2002 bis 2007. Die CT-Geräte, die zu der Zeit zur Verfügung standen, waren nicht so modern und gut ausgestattet wie die heutigen, ebenso wurden eine Vielzahl an Überdiagnosen oder falsch-positiven Ereignissen im Rahmen der Studie ermittelt. Die Kohorten entstammten ebenso aus spezialisierten Lungenkrebszentren und nicht flächendeckend aus nicht spezialisierten Lungenzentren, was natürlich auch

Verzerrungen bewirkt. Diese Berechnung machten sich Lungenspezialisten in Deutschland zunutze, um eine Hochrechnung der Ergebnisse der amerikanischen Studie für die deutsche Population zu errechnen.

Hierbei ging man von einer 50-prozentigen Bereitschaft der Raucher aus, demnach rechnete man mit 1 329 506 Rauchern. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren dieselben. Die fiktiven Hochrechnungen ergaben, dass wenn die LDCT Screening Methode bei der genannten Kohorte durchgeführt werden würde, erhielt man eine Risikoreduktion von 0,3 Prozentpunkten. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion der Mortalität an Lungenkrebs zu versterben von 20 % (Stang, Schuler, 2015). Es folgten weitere Studien zum Screening, unter anderem im europäischen Raum beispielsweise die DANTE-Studie (Detection an screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular assays) in Italien. Die Studie war an die NLST-Studie angelehnt, konnte jedoch keine nachweisbare Reduktion der Lungenkarzinommortalität feststellen (Infante, Cavuto, 2015). Ebenso ernüchternd hinsichtlich der Mortalitätsreduktion war die DLCST-Studie (Danish Lung Cancer Screening Trial) (Prosch und Ebner, 2019).

Im Jahr 2019 wurden erste Ergebnisse aus der deutschen LUSI-Studie (Lung tumor screening and intervention trial) veröffentlicht. Hier konnte eine Reduktion von 69 % der Sterblichkeit bei weiblichen Probanden nachgewiesen werden, bei männlichen Probanden lag die Reduktion jedoch nur bei 6 % (Becker et al., 2019).

In der in 2020 veröffentlichten NELSON-Studie (Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek) konnte jedoch bewiesen werden, dass ein Screeningverfahren bei Hochrisikopersonen zu einer signifikant geringeren lungenkrebsassoziierten Sterblichkeit führen kann. Die Studie wurde zwischen 2003 bis 2015 durchgeführt und umfasste 15.792 Probanden (de Koning et al., 2020).

Bislang wurde in Deutschland im Gegensatz zu anderen Krebsvorsorgeprogrammen für das Lungenkarzinom noch kein Vorsorgeprogramm aufgelegt.

## 1.4 Klinik

Die Klinik der verschiedenen Entitäten ist sehr heterogen. Die Symptome des Lungenkarzinoms sind zu Beginn sehr unspezifisch. Insbesondere im Frühstadium gibt es nur selten Symptome, weshalb die Erkrankung häufig erst im späteren Stadium diagnostiziert wird. So liegt bei 50 % der Patienten im Rahmen der Erstdiagnose eine Metastasierung vor (Schmid et al., 2011). Es zeigt sich, dass je zentraler der Tumor liegt, desto eher Symptome zu Tage kommen, während peripher wachsende Tumore meist erst spät, nach Penetration von Nachbarstrukturen, symptomatisch werden. Zu den typischen Symptomen des Lungenkarzinoms zählen unter anderem Husten, Luftnot, Brustschmerzen, sowie Gewichtsverlust. Bei einigen Patienten äußern sich die Symptome auch in Form von Hämoptysen und Knochenschmerzen (Spiro et al., 2007). Im Verlauf treten, vor allem nach einer extrathorakalen Ausbreitung, systemische Symptome wie eine Anämie, Nachtschweiß, Ikterus oder auch ZNS-Beschwerden auf. Bei den nicht-kleinzelligen Karzinomen folgt zunächst eine Metastasierung in zervikale, supraclaviculäre und axilläre Lymphknoten, im späteren Verlauf treten dann hämatogene Metastasen, häufig zerebral und ossär, auf.

Konträr dazu fallen die kleinzelligen Karzinome auf, da diese rapide hämatogen und lymphogen metastasieren. Bei Erstdiagnose eines kleinzelligen Karzinoms weisen bereits ca. 20 % der Patienten Metastasen auf. Der Häufigkeit nach ist in einer Vielzahl der Fälle eine hämatogene Metastasierung zerebral zu beobachten. Weitere Manifestationen sind in absteigender Reihenfolge die Leber, die Nebenniere, Knochen und das Knochenmark. Der Goldstandard in der Sicherung der Diagnose ist die histologische Sicherung des Tumors mit anschließender Typisierung aufgrund der Zellmorphologie (Schmid et al., 2011).

## 1.5 Diagnostik

Die Diagnostik bei einem Verdacht auf ein Lungenkarzinom ist umfassend. Bei Verdacht oder Anhalt muss die mögliche Erkrankung eines Lungenkarzinoms diagnostiziert werden. Allen voran steht die ausführliche Anamnese, die körperliche Untersuchung und das allgemeine Wohlbefinden des Patienten (Huber and Tufman, 2014). Die derzeit

gültige S3-Leitlinie sieht anschließend als Basisdiagnostik eine Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax vor. Hierbei können andere Ursachen für die Symptome ausgeschlossen werden, wie zum Beispiel eine (atypische) Pneumonie oder sonstige Lungengerüstveränderungen. Falls die Übersichtsaufnahme nicht wegweisend ist, hat man ferner die Möglichkeit der Durchführung einer Computertomographie des Thorax. Mittels der Bildgebung wird das mögliche Vorhandensein und die Größe des Tumors beurteilt, ebenso die einzelnen Lymphknoten.

## 1.6 Staging

Bei vorliegenden Pathologien sollte zur Einschätzung der Prognose und der anstehenden Therapieplanung bei allen Patienten ein Staging durchgeführt, sofern ein Therapie- bzw. Abklärungswunsch seitens des Patienten besteht. Die Basisdiagnostik umfasst dabei Laboruntersuchungen, eine Sonographie des Abdomens, eine Computertomographie des Abdomens und eine Bronchoskopie. Anschließend erfolgt ein invasives Staging, hierbei wird bei geeigneter Lage des Tumors dieser intrabronchial punktiert werden, um zytologisches Material zu gewinnen (Tsim et al., 2010). Im gleichen Eingriff sollten auch bei Tumoren >3cm, zentraler Lage oder Verdacht auf Lymphknotenbeteiligung die Lymphknotenstationen mittels transbronchialen Ultraschalls mit Nadelaspiration (EBUS-TBNA) erfasst werden (de Lynn et al., 2014). Sollte mittels Bronchoskopie bzw. EBUS-TBNA keine Materialgewinnung aufgrund einer peripheren Lage möglich sein, so besteht die Option einer Mediastinoskopie oder CT-gesteuerten transkutanen Biopsie.

Das Material kann anschließend histopathologisch ausgewertet werden. Durch die Bildgebung sowie die histopathologische Untersuchung wird anschließend die spezifische Therapie festgelegt.

Ebenfalls gehört zum Staging eine Bildgebung des Kраниums, bevorzugt mittels MRT oder im Rahmen mangelnder Verfügbarkeit eine CT. Aufgrund der häufig auftretenden ossären Metastasierung muss auch das Skelett im Staging abgebildet werden. Hierfür eignen sich eine Knochenszintigraphie, eine native Computertomographie der Knochen oder zur genaueren Darstellung eine Positronenemissionstomographie mit Computertomographie (PET-CT). Sollte ein operativer Therapieansatz angedacht werden, ist eine präoperative lungenfunktionelle Untersuchungen grundsätzlich

erforderlich, um eine mögliche Operabilität des Patienten und das postoperative Outcome einzuschätzen. Zu den typisch erhobenen Parametern gehören hier die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1), sowie die Diffusionskapazität (DLCO). Mit Hilfe der Parameter lassen sich perioperative (kardio)pulmonale Risiken abschätzen (Schneider et al, 2018).

Um weltweit eine einheitliche Definition des Tumors bzw. dessen Ausbreitung zu haben, wurden die TNM-Klassifikation und die UICC-Stadien festgelegt, welche jeweils regelmäßig aktualisiert werden. Die letzte Aktualisierung wurde am 01.01.2017 als 8. Version veröffentlicht. Während die TNM-Klassifikation auf die einzelnen Entitäten bzw. die Ausbreitung des Tumors im Organismus eingeht, geben die UICC-Stadien das systemische Entwicklungsstadium des Tumors wieder.

#### 1.6.1 TNM-Klassifikation

Das Akronym TNM steht für Tumor, Lymphknoten (englisch: node) und Metastasen und dient der Stadieneinteilung maligner Tumoren und ist international gültig. Die Entwicklung erfolgte zwischen 1943 bis 1950 durch den Franzosen Pierre Denoix und wird seitdem durch die UICC fortgeführt.

Der T-Status des Tumors wird über die Größe, über die Lokalisation und über mögliche, weitere Tumorknoten bestimmt. Der zweite Parameter ist der Lymphknotenstatus, auch dieser gibt an welche Lymphknotenstationen infiltriert sind. Der M-Status wird über die Anzahl und die Lokalisationen definiert und ist erst im Anschluss an die Staging Untersuchungen definierbar (Wittekind, 2020).

Zu Beginn wird der klinische Status des Tumors erhoben, kurz cTNM genannt, welcher mittels der zuvor genannten Diagnostik erfasst wird. Nach einem operativen Eingriff mit Entfernung des Tumors und Lymphknotenstationen und immunhistologischer Aufarbeitung kann der pTNM-Status festgelegt werden und definiert den pathologischen bzw. postoperativen TNM-Status. In Tabelle 1 sind die einzelnen Stufenklassifikationen der aktuellen TNM8 Klassifikation nochmals ausführlich dargestellt.

Kategorie	Status	Eigenschaften
Tumor	Tis	Carcinoma in situ
	T1	größter Durchmesser <3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T2	größter Durchmesser >3 cm aber <5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina oder Infiltration der viszeralen Pleura oder tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T3	größter Durchmesser >5 cm, aber <7 cm oder Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard oder zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	größter Durchmesser > 7cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina oder zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
Lymphknoten	N0	keine Lymphknotenmetastase(n)
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
Metastase(n)	M0	keine Fernmetastase(n)

	M1	Fernmetastase(n)
--	----	------------------

Tabelle 1 TNM-Klassifikation (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie, modifiziert)

### 1.6.2 UICC-Stadien

Die UICC-Stadien des Lungenkarzinoms dienen der systemischen Erfassung der Tumorverbreitung und sind in Tabelle 2 hinterlegt. Die Grundlage hierfür stellt die TNM-Klassifikation dar. Mithilfe der UICC-Stadien kann die Prognose anhand der 5-Jahres Überlebenszeit abgeschätzt werden. Ebenfalls richtet sich die Therapie maßgeblich nach den einzelnen Stadien.

Die zuletzt veröffentlichte achte Version verfügt über mehr Subklassifikationen und Gruppierungen als die vorherigen Versionen. Hieraus ergeben sich präzisere Klassifikationen, wodurch die Größe und die Eigenschaften des Tumors genauer definiert werden können, ebenso die Einteilung bei vorliegenden Metastasen. Man erhält somit ein prognostisch günstigeres UICC-Stadium (Hwang, Page, 2020).

Stadium	Tumor	Lymphknoten	Fernmetastasen	Eigenschaften
0	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ
IA	T1	N0	M0	Geringe Tumorausbreitung
IB	T2a	N0	M0	
IIA	T2b	N0	M0	Tumorausbreitung auf Lunge begrenzt
IIB	T1 – T2 oder T3	N1  N0	M0	
IIIA	T1 – T2 oder T3 oder T4	N2  N0  N0 – N1	M0	Tumorausbreitung über Lunge hinaus, aber noch auf den Hemithorax beschränkt

IIIB	T1–T2 oder T3–T4	N3 oder N2	M0	Tumorausbreitung über Lunge hinaus, nicht mehr auf den Hemithorax beschränkt
/ IIIC	/	/		
IIIB	T1 – T2 oder T3 – T4	N3 N2	M0	Tumorausbreitung über Lunge hinaus und nicht mehr auf den Hemithorax beschränkt
IIIC	T3 – T4	N3	M0	
IVA	jedes T	jedes N	M1a – M1b	Fernmetastasierung bzw.
IVB	jedes T	jedes N	M1c	Tumorausbreitung über Lunge hinaus

Tabelle 2 UICC-Stadien (Wittekind, 2020)

## 1.7 Therapie

Die Therapie des Lungenkarzinoms richtet sich nach den UICC-Stadien gemäß der aktuellen S3-Leitlinie und wird in kurative und palliative Ansätze unterteilt. Grundsätzlich unterscheidet sich die Therapie des NSCLC vom SCLC in den einzelnen Stadien. In dieser Arbeit wird nur auf die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eingegangen, da das Studienkollektiv größtenteils an dieser Diagnose bzw. den zuvor genannten Untergruppen erkrankte.

Aufgrund stetig neuer Studienerkenntnisse ermöglichen die heutigen Therapieansätze eine verbesserte mediane Überlebensrate als noch vor einigen Jahrzehnten. Grundsätzlich gilt, dass nur eine komplette Resektion des Tumorgewebes eine potenziell kurative Therapieoption bietet. In den UICC-Stadien I – IIIA3 wird gemäß den aktuellen Leitlinien bei operablen Patienten grundsätzlich ein kurativer Therapieansatz eingeleitet. Bei nicht-kleinzellige Tumoren unter 2 cm in den Stadien I-II kann eine Segmentresektion erfolgen, bei Tumorgrößen über 2 cm und ausreichender kardiopulmonaler Funktion erfolgt die Lobektomie.

Ab UICC-Stadium IIA (pT2bN0M0) sollte postoperativ eine adjuvante Chemotherapie mit einer cisplatinhaltigen Kombination durchgeführt werden. Die Therapie sollte bei



positivem PD-L1 Status um Atezolizumab (Felip et al., 2021) oder bei unabhängigem PD-L1 Status um Pembrolizumab (O'Brian et al., 2022) ergänzt werden. Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation profitieren von einer Osimertinibtherapie (Wu et al., 2020), bei Vorhandensein einer BRAF-V600-Mutation wird eine Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie angewandt (Planchard et al., 2016). Eine neoadjuvante Therapie ist im Stadium I nicht empfehlenswert, ab Stadium II kann je nach Komorbiditäten und Risiken hierüber vorab interdisziplinär diskutiert werden. Ab Stadium IIIA sollte eine neoadjuvante Therapie erfolgen.

Kommt es zu einer fortgeschrittenen Ausbreitung entlang der Lymphknoten oder einem weiteren Befall anderer Organe (ab UICC Stadium IIIA4), wird in der Regel ein palliativer Ansatz ohne operative Resektion durchgeführt. Hier werden neben einer Strahlen- und Chemotherapie auch in Abhängigkeit der histo- bzw. molekularpathologischen Eigenschaften Immuntherapien bzw. zielgerichtete Therapien angewandt.

## 1.7.1 Operative Therapiemöglichkeiten

### 1.7.1.1 Operative Verfahren

Die operative Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms wird als kurativ intendierte Therapie durchgeführt. Die aktuell gültige Leitlinie empfiehlt ein operatives Verfahren in den UICC Stadien I, II und IIIA durchzuführen, dies entspricht einem T1- bis T4-Stadium kombiniert mit einem N0- bis N2-Stadium und Ausschluss von Fernmetastasen (M0). Abbildung 1 gibt hierüber einen Überblick.

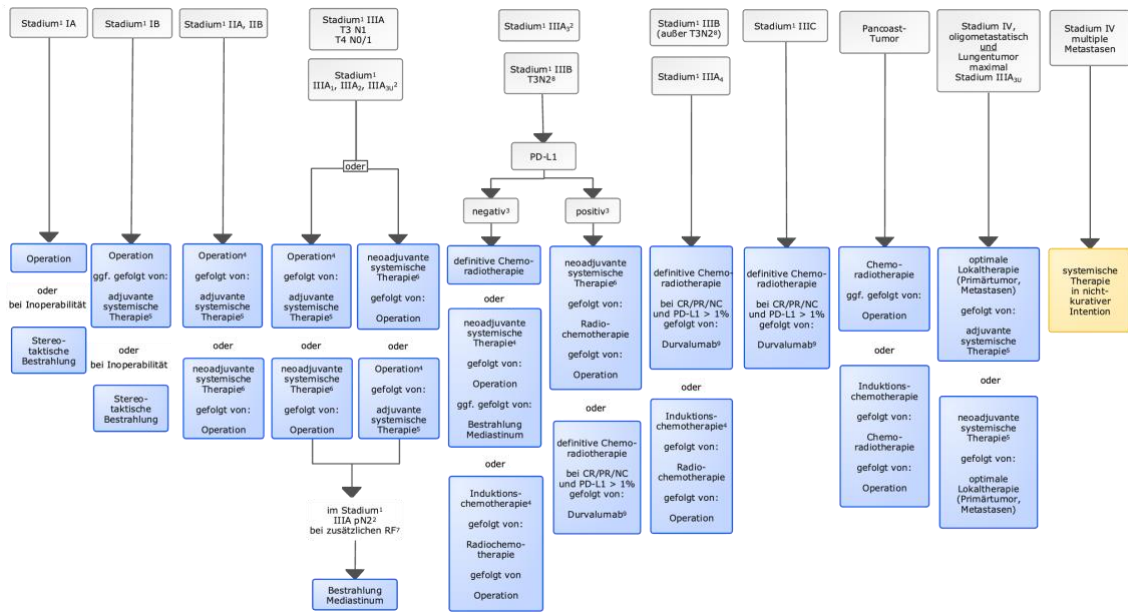


Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0EGMBG>)

Zu den operativen Standardtherapiemöglichkeiten gehören die Segmentektomie, (Bi-) Lobektomie, Pneumonektomie. Hierbei kann zwischen verschiedenen Zugangswegen gewählt werden, zum einen konventionell mittels offener Thorakotomie und zum anderen mittels minimal-invasiver Techniken wie die VATS oder RATS. Unabhängig von der Resektionsgröße wird parallel immer eine systematische mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt (Schneider et al, 2018). Nur in wenigen Fällen kann hiervon abgesehen werden und eine lokale Entfernung der Lymphknoten durchgeführt werden, falls es sich um einen lokalen, peripheren Tumor handelt (Shapiro et al, 2013). Welches Verfahren angewandt wird sollte vom präoperativen Gesundheitsstatus abhängig gemacht werden, da das gewählte Verfahren maßgeblich den postoperativen Verlauf sowie die Überlebensrate beeinflussen kann (Detterbeck et al., 2022). Erweiterte Resektionen mit bronchialen und/oder vaskulären Manschettenresektionen sind ebenso möglich, wie erweiterte Eingriffe bei lokal fortgeschrittenen Tumoren.

### 1.7.1.1.1 Pneumonektomie

Die Pneumonektomie ist als radikalste Variante anzusehen und wird als operatives Verfahren nahezu lediglich im Rahmen maligner Prozesse durchgeführt. Hierbei wird der komplette linke oder rechte Lungenflügel direkt am Hauptbronchus reseziert, wie in Abbildung 3 dargestellt. Das Verfahren wird vor allem bei zentralen bzw. mehreren malignen Herden angewandt. Wie in Abbildung 2 dargestellt, wird meist ein anterolateraler Zugangsweg für die offenen Thorakotomie angewandt. In den letzten Jahren wurde der Eingriff jedoch ebenso minimal-invasiv mittels Video- (VATS) bzw. roboterassistierter Thorakotomie (RATS) durchgeführt (Beshara M., Bora V., 2022). Die perioperative Letalität liegt höher als bei einer Lobektomie, insbesondere bedingt durch das Absetzen der betroffenen Pulmonalarterie und hieraus resultierender akuter Belastung des Herzens (Schiergens, 2019). Die postoperative Lungenfunktion ist bei diesem Verfahren schlechter als bei der Lobektomie, weshalb sie nicht regelhaft angewandt werden sollte (Schneider et al., 2018). Ein weiterer Nachteil und gefürchtete Komplikationen des Eingriffes ist die Bronchusstumpfsuffizienz, was eine Infektion der Pleurahöhle zur Folge hat.

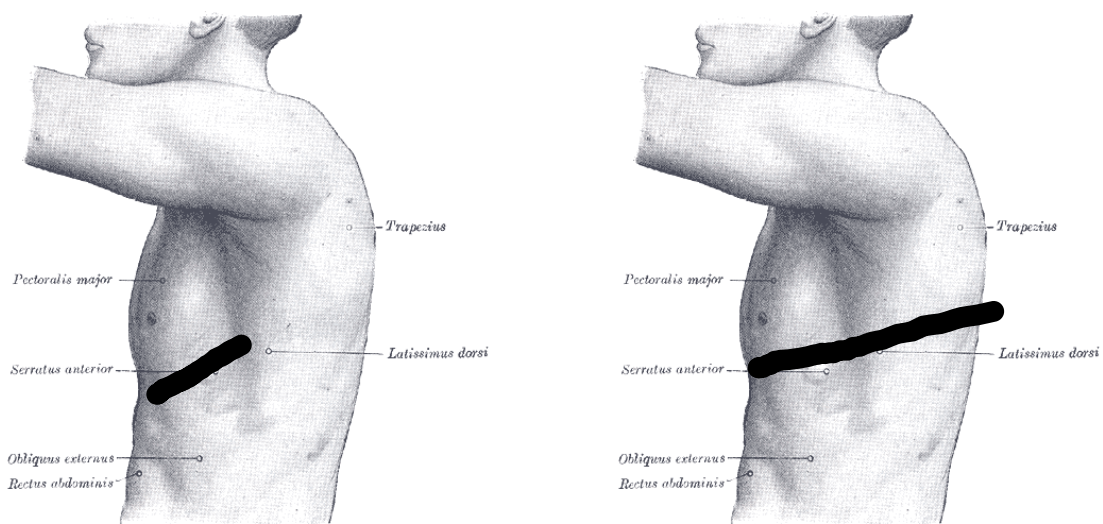


Abbildung 2: Links schematische Darstellung des anterolateralen Zugangswegs, rechts Darstellung des posterolateralen Zugangswegs (modifiziert nach Grey, 1918)

### 1.7.1.1.2 Lobektomie

Die Lobektomie wird als eine lungenlappenresezierende Operation vorgenommen und kommt zur Anwendung, wenn ein Tumor streng auf einen einzigen Lappen begrenzt ist. Hierbei erfolgt die Resektion am proximalen Bronchus des Lappens, Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung. Sollte der Tumor im rechten Lungenflügel überschreitend auf zwei Lappen verteilt sein, wird der Eingriff als Bilobektomie durchgeführt. In dem Fall, dass der Tumor zentral am Bronchus sitzt, kann auch eine sogenannte Manschettenresektion durchgeführt werden. Hierbei wird der betroffene Lappen zusammen mit in den Bronchus eingewachsenen Tumor en bloc reseziert und der verbliebene, nicht betroffene Lappen anschließend mittels Anastomose an den verbliebenen Hauptbronchus wieder angenäht. Hierdurch kann eine Pneumonektomie umgangen werden.

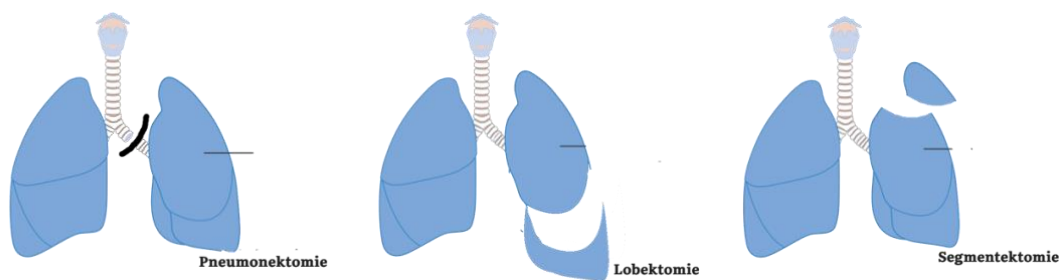


Abbildung 3: Die Resektionsarten Pneumonektomie (links), Lobektomie (mittig), Segmentektomie (rechts) am Beispiel des linken Lungenflügels (Modifiziert nach Cancer Research UK, 2014)

### 1.7.1.1.3 Segmentektomie

Eine der möglichen Erwägungen, die gegen eine Lobektomie oder gar eine Pneumonektomie spricht, ist eine präoperativ diagnostizierte lungenfunktionelle Einschränkung. Hier stellt die Segmentresektion eine parenchymsparende Option dar. Die Indikationsstellung für eine Segmentresektion wird fachinterdisziplinär diskutiert und zieht viele Faktoren in Betracht. Hierzu zählt unter anderem die Expertise des Operateurs eine erhebliche Rolle und ebenfalls die Lage und Größe des zu entfernenden Tumors. Hierbei ist eine typische von einer atypischen Resektion zu unterscheiden. Die

typische Resektion ist klar definiert für eine Resektion des kompletten Segmentes mit Absetzung des jeweiligen Bronchus, Arterie und Vene. Von einer atypischen Resektion ist in den meisten Fällen zu sprechen, wenn es zu einer Keilresektion kommt. Hierbei wird mittels eines Staplers der zu entfernende Teil rausgekeilt. Es kommt nicht zur Absetzung aller oben genannten Strukturen. Die erste große Phase III-Studie (JCOG0802) hinsichtlich eines Vergleichs beider operativer Verfahren lief von 2009 bis 2014 in Japan an über 1106 Patienten (Saji et al., 2022). Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer Tumorgröße unter 2 cm (UICC Stadium I) ähnliche postoperative krankheitsfreie Intervalle bzw. eine ähnlich hohe 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen. Ähnliche Ergebnisse konnten in der CALGB-140503 nachgewiesen werden (Altorki et al., 2023). In Deutschland bzw. Europa lief die SevLoT1a-Studie, die Ergebnisse zeigten jedoch auch hier einen leichten Vorteil in der Lobektomiekohorte hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate (Stamatis et al., 2022). Hinsichtlich krankheitsfreiem Überleben oder progressionsfreiem Verlauf zeigten sich in den Operationsverfahren keinen Unterschied.

Jedoch zeigten sich auch keine Vorteile hinsichtlich der Operationszeit und der postoperativen Sterblichkeit.

#### 1.7.1.2 Operative Zugangswege

##### 1.7.1.2.1 Thorakotomie

Eine Möglichkeit des offenen, operativen Zugangs des Thorax ist die Thorakotomie. Es gibt hierbei zwei verschiedene Zugangswege, standardmäßig wird eine anterolaterale Thorakotomie durchgeführt. Diese ist gekennzeichnet durch eine Schnittführung zwischen der vorderen und hinteren Axillarlinie auf Höhe des vierten oder fünften Interkostalraums. Hierbei wird alleinig der M. pectoralis major durchtrennt, der M. latissimus dorsi bleibt unangetastet. Abbildung 2 gibt hierüber eine Übersicht. Die andere invasivere und nur mehr selten verwendete Vorgehensweise ist die posterolaterale Thorakotomie, hierbei wird ein bogenförmiger Hautschnitt unterhalb der Skapulaspitze gesetzt und nach ventral auf Höhe der Mammillarlinie fortgeführt. Der Patient wird hierbei auf die gegenüberliegende Seite gelagert, der Arm steht in Elevationsstellung, damit die

Interkostalräume weit stehen. Man durchtrennt hierbei unter anderem den M. pectoralis major und den M. latissimus dorsi.

Nach der Durchtrennung der genannten Strukturen wird die Interkostalmuskulatur vorgenommen, nach einer sorgfältigen Trennung hält nur noch die Pleura den Thoraxraum intakt. Nach dieser Öffnung gelangt man die Thoraxhöhle, der Unterdruck, der physiologisch vorhanden ist, geht dabei verloren. Die Höhe des Eingriffes ist individuell der vierte oder fünfte Interkostalraum (Gonzalez-Rivas, 2016), die Höhe richtet sich nach der Anatomie des Patienten. Anschließend wird die Höhle mittels Rippenspreizer eröffnet, sodass die Segmentresektion durchgeführt werden kann.

#### 1.7.1.2.2 Videoassistierte Thorakoskopie (VATS)

Anfänglich des zwanzigsten Jahrhunderts hat Hans-Christian Jacobaeus erstmalig Thorakoskopien durchgeführt um Pleuraergüsse minimalinvasiv zu behandeln, ebenso pleurale Adhäsionen die zur damaligen Zeit in Rahmen von Tuberkulose Erkrankungen gehäuft entstanden (Gonzalez-Rivas, 2016). Seither etablierte sich das Verfahren, um diagnostischen Zwecken zu dienen. Im Verlauf wurde die Durchführung immer besser konzipiert und das Verfahren weiter perfektioniert, sodass die VATS immer mehr Aufgabengebiete übernehmen konnte, wie beispielsweise die Entnahme von intrathorakalen Biopsien und letztlich auch Lungenteilresektionen. Es wird unterschieden zwischen uni-, bi- oder triportaler VATS. Bei der triportalen Variante gelangt man über drei Zugänge in den Thorax, wie in Abbildung 4 dargestellt. Zunächst wird ein Trokar vorgeschoben, hierbei lässt sich anschließend der Innenteil herausnehmen, über welchen dann die Kamera mit Lichtquelle eingeführt werden kann. Das Gehäuse des Trokars verbleibt im Thorax und dient somit als Platzhalter und hat die Funktion der Stabilisierung der einzuführenden Struktur. Ein weiterer Zugang wird für die Instrumente, beispielsweise für die Faszange, verwendet. So erhält man im Inneren des Thorax eine gute Übersicht der Strukturen und Beschaffenheit. Der dritte Zugang wird je nach Intervention meist für einen Stapler (Klammernahtgerät) benutzt.

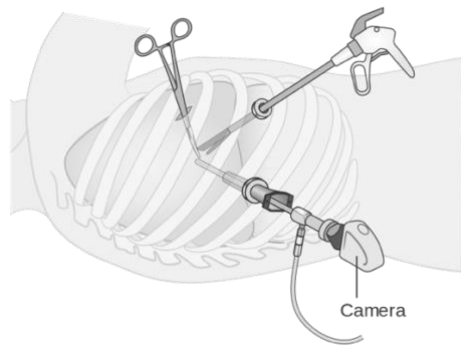


Abbildung 4: Darstellung einer VATS (Cancer Research UK, 2014)

Wählt man das biportale Verfahren, so wird ein Zugangsweg bzw. Trokar für die Kamera benutzt und der weitere für die jeweiligen Instrumente. Bei ausreichender Expertise kann der uniportale Zugangsweg angewandt werden, hier wird über ein einzelnes Trokar sowohl die Bildgebung als auch Intervention durchgeführt.

Eine Studie verglich im Jahr 2016 das postoperative Schmerzsyndrom und die Lebensqualität von Patienten, die eine anterolaterale Thorakotomie erhielten mit Patienten, die eine minimalinvasive Operation mittels VATS bekamen. Das Ergebnis der Studie ergab eine signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik nach einem minimalinvasiven Eingriff, ebenso eine bessere Lebensqualität in den ersten 52 Wochen nach der Operation (Bendixen, Jorgensen, 2016). Aufgrund dessen hat sich in den letzten Jahren immer mehr die videoassistierte Thorakoskopie durchgesetzt.

#### 1.7.1.2.3 Roboterassistierte Thoraxchirurgie (RATS)

Der anhaltende technische Fortschritt in den letzten 20 Jahren ermöglichte auch in der Thoraxchirurgie die Anwendung roboterassistierter Operationsverfahren.

Die roboterassistierte Lungenresektion bietet Vorteile gegenüber den zuvor genannten konventionellen chirurgischen Verfahren. Der dreidimensionale Blick auf das Operationsfeld, bietet dem Operateur eine bessere Übersicht. Ebenfalls ermöglicht die Verfahren präzisere und flexiblere Bewegungen sowie bis zu die 7 Freiheitsgrade („DaVinci-System“ ®). Zur Durchführung müssen insgesamt drei Inzisionen gesetzt werden, wodurch die Trokare des Roboters geschoben werden, welche die eine Kamera

und weitere Instrumente, enthalten. Erste Studien konnten bislang keinen Nachteil hinsichtlich der Prognose bzw. Überlebensrate nach Lobektomie mittels RATS gegenüber einer offenen Thorakotomie erkennen (Sesti et al., 2020).

## 1.7.2 Nicht-operative Therapieformen

Da sich die Studie primär auf operative Verfahren bezieht werden die nicht-operativen Therapieformen an dieser Stelle nur kurz erläutert. Hierzu gehört die Chemotherapie, die Immuntherapie, zielgerichtete Therapien sowie die Strahlentherapie. Die Verfahren werden oft miteinander kombiniert.

### 1.7.2.1 Chemotherapie

Als Chemotherapie wird eine medikamentöse Therapie mittels Zytostatika bzw. Zytotoxinen bezeichnet, es handelt sich hierbei um natürlich oder synthetisch hergestellte Substanzen, welche die Zellteilung bzw. das Zellwachstum hemmen, indem sie in bestimmte Stoffwechselfvorgänge oder Mitoseschritte eingreifen. Erstmals eingesetzt am Menschen wurden Zytostatika um das Jahr 1950 (DeVita et al., 2008).

Die Chemotherapie wird oftmals in kurativer Absicht durchgeführt, in einigen Fällen jedoch auch palliativ, um die Leidenslast zu senken. Die Anwendung wird in der Regel intravenös durchgeführt, häufig über einen zentralen Venenport, da viele Substanzen reizend auf das Gefäßsystem wirken. Einige Substanzen liegen jedoch auch in Tablettenform vor und ermöglichen hierdurch eine orale Applikation. Es wird zwischen einer adjuvanten und neoadjuvanten (Induktions-)Chemotherapie unterschieden. Die zweite Form dient in fortgeschrittenen Stadien zur Reduktion der Tumormaße vor einer operativen Resektion. Da die Therapieform in die Stoffwechselfvorgänge des Wachstums bzw. der Zellteilung aller Zellen eingreift, erreicht diese Therapieform vor allem bei schnell wachsenden Tumoren einen raschen Therapieerfolg. Da die Substanzen oft unselektiv in den Zellen wirken, machen sich die Nebenwirkungen hierbei jedoch insbesondere bei anderen Körperzellen mit einem raschen Wachstum bemerkbar, insbesondere in den Zellreihen des Knochenmarks, des Magen-Darm-Trakts oder der Haare.



Typische Zytostatika zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sind unter anderem Cisplatin, Etoposid, Paclitaxel, Docetaxel, Carboplatin oder Vinorelbin. Alle sechs Substanzen greifen direkt oder indirekt in die Mitose ein. Ebenfalls zur Anwendung kommt Gemcitabin, ein Antimetabolit, der zu einer fehlerhaften DNA in der Replikationsphase führt. Die Anwendung erfolgt unter Beachtung von fest definierten international gültigen Therapieprotokollen meist über mehrere Kurse bzw. Zyklen. Der Erfolg der Therapie wird durch eine regelmäßige Bildgebung kontrolliert (Berger und Mertelsmann, 2017).

#### 1.7.2.2 Immuntherapie

In den letzten Jahren kam es durch den stetigen Fortschritt in der Medizin zur Entwicklung weiter medikamentöser Therapieformen neben der klassischen Zytostatikatherapie. Das Ziel ist hierbei eine nebenwirkungsärmere Therapieform durchführen zu können, welche jedoch zeitgleich zielgerichteter nur auf bestimmte Zellen oder Stoffwechselprozesse wirkt. Die hierzu gehörigen Substanzen werden auch als „targeted therapy“ („gezielte Krebstherapie“) bezeichnet. Bei dieser Therapieform wird das körpereigene Immunsystem zur Zerstörung der Tumorzellen zunutze gemacht. Es wird zwischen einer passiven und aktiven Therapieform unterschieden. Zu den beiden Therapieformen gehören jeweils verschiedene Untergruppen, welche je nach Tumorentität eingesetzt werden können. Zuvor muss eine immunhistochemische Aufarbeitung erfolgt sein. Zu der passiven Form werden gentechnisch modifizierte Antikörper, welche an spezifische Oberflächenrezeptoren bzw. Oberflächenmoleküle binden, gezählt. Teilweise binden die Antikörper direkt an die Tumorzellen und sorgen so für eine Apoptose, andere Antikörper hemmen wichtige für das Tumorstadium notwendige intrazelluläre Moleküle. Hierzu zählt für die Therapie des NSCLC zum Beispiel der Angiogenesehemmer Bevacizumab (Duma et al., 2019). Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass dieser zusammen mit den Mitoseinteraktoren Paclitaxel und Carboplatin gute Ergebnisse in fortgeschrittenen Stadien erreicht (Sandler et al., 2006). Ebenso zählen zur passiven Immuntherapie die sogenannten small molecules, welche in die Stoffwechselwege der Tumorzellen eingreifen und zur Störung von Wachstumssignalen führen.

Die neueste Form der Immuntherapie bildet die aktive Variante, diese wird als Immun-Checkpoint-Inhibitor bezeichnet und bringt nochmals eine verbesserte Therapiemöglichkeit mit sich (Lim et al., 2020). Da die Verträglichkeit im Allgemeinen deutlich besser ist im Vergleich zu herkömmlichen Zytostatikatherapien wird derzeit empfohlen soweit möglich immer eine ICI-Therapie einzuleiten (Shields et al., 2021). Es handelt sich hierbei ebenfalls um gentechnisch synthetisierte monoklonale Antikörper, welche gewisse Oberflächenproteine der Tumorzellen für das Immunsystem wieder als organismusfremd erkenntlich machen. Nach Interaktion zwischen Antikörper und Protein bzw. Ligand verändert sich die Oberflächenstruktur der Tumorzelle, sodass diese vom Immunsystem erkannt wird. Hierdurch wird eine Zerstörung der Zelle herbeigeführt, welche anschließend durch Makrophagen abgebaut wird. In der Therapie des NSCLC sind derzeit die Oberflächenproteine PD1 und PD-L1 das Ziel der ICI-Therapie. Als Beispielsubstanzen in der Behandlung des NSCLC wären beispielsweise Nivolumab oder Pembrolizumab (PD-1-Antikörper) oder Atezolizumab (PD-L1-Antikörper) zu nennen. In der Checkmate 816-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten in den Stadien IB – IIIA mit Nachweis von PD-L1 von einer neoadjuvanten kombinierten Nivolumab-Platinchemotherapie hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens signifikant profitierten, als von einer rein platinbasierten Chemotherapie (Forde et al., 2022). Bei einem negativen PD-L1 Status konnte nach einer adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab ebenfalls ein signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben beobachtet werden (O’Brian et al., 2022). Der adjuvante Effekt von Atezolizumab konnte 2021 in der IMpower 010-Studie an 1005 Patienten verteilt über 22 Ländern in den Stadien II – IIIA mit Nachweis von PD-L1 nachgewiesen werden (Felip et al., 2021). Hierbei zeigte sich ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben.

Eine weitere zielgerichtete Therapieform kann bei Nachweis einer Mutation des Epidermal growth factor receptor (EGFR) angewandt werden. Hier hervorzuheben ist Osimertinib, ein oraler EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor in dritter Generation. In der im Jahr 2020 veröffentlichten ADAURA-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Osimertinib sowohl neoadjuvant als auch adjuvant zu einem signifikanten krankheitsfreien Überleben führt, 73 % der Studienteilnehmer unter Osimertinibtherapie waren nach vier Jahren noch am Leben und wiesen kein Rezidiv auf (Wu et al., 2020).

### 1.7.2.3 Strahlentherapie

Eine ebenfalls effektive Therapieform des Lungenkarzinoms ist die Strahlentherapie, auch hier gibt es die drei Therapieansätze kurativ, neoadjuvant und palliativ. Sie wird vor allem bei nicht-operablen Tumorstadien eingesetzt oder bei inkompletter Resektion des Tumorgewebes. Zur Anwendung kommen hierbei verschiedene Formen von ionisierender Strahlung. Durch die Strahlen kommt es analog zur Zytostatikatherapie zum einen zu einer Hemmung der Zellteilung, sodass sich das Tumorgewebe nicht weiter vermehren kann und zum anderen zur Einleitung der Apoptose der Tumorzellen. Grund hierfür ist, dass Tumorzellen häufig über schwächere DNA-Reparaturfähigkeiten verfügen im Vergleich zu intakten Körperzellen. Ähnlich zur Zytostatikatherapie wird vor Beginn der Therapie eine Gesamtmenge bzw. Strahlendosis, gemessen in Gray, festgelegt. Diese wird anschließend über mehrere Sitzungen jeweils fraktioniert an das Gewebe abgegeben.

Da die Strahlung zielgerichtet auf das Tumorgewebe angewandt wird, nimmt das umliegende Gewebe häufig nur einen geringen Anteil an ionisierender Strahlung mit auf. Dies führt zu geringeren Nebenwirkungen und dadurch insgesamt zur guten Verträglichkeit. Eine gefürchtete Komplikation im Rahmen der Bestrahlung des Lungenkarzinoms ist das Auftreten der Strahlenpneumonitis, welche im Anschluss in einer Fibrose des betroffenen Gewebes münden kann. Das Auftreten bzw. der Schweregrad ist abhängig von der applizierten Gesamtdosis (Bledsoe et al., 2017)

Je nach UICC-Stadium wird eine multimodale Therapie mittels kombinierter Radiochemotherapie durchgeführt. In palliativen bzw. höhergradigen UICC-Stadien wird die Radiatio ebenfalls angewandt zur Linderung der Beschwerden von Schmerzen durch ossäre Metastasen. Hierbei wird jedoch nicht der Tumor in der Lunge bestrahlt, sondern die peripheren ossären Metastasen.

## 2 Zielsetzung der Studie

Die Therapie des Lungenkarzinoms richtet sich streng nach den UICC-Stadien. Die Stadieneinteilung erfolgt wiederum auf dem Boden der Tumorgröße und lokaler bzw. systemischer Ausbreitung. Frühstadien werden häufig in kurativer Zielsetzung operativ therapiert. In einer gewissen Anzahl an Fällen kommt es jedoch postoperativ zu einem sogenannten Upstaging, was zu einer Änderung der postoperativen Therapie hinsichtlich einer systemischen Therapie haben kann und sich hierdurch die Überlebensrate ändert. In dieser Studie wurden verschiedene Verfahren des Resektionsausmaßes als auch des operativen Verfahrens miteinander verglichen in Hinblick auf den postoperativen lokalen Lymphknotenstatus. Ferner wurde evaluiert welche Stagingparameter Hinweis auf ein Upstaging geben können.

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Datenschutz

Datenschutzrechtlich liegt eine Zustimmung des Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin Essen vor, ebenso eine Zustimmung der Ethikkommission unter der Nummer 20-9414-BO. Die Studie wurde nach der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### 3.2 Auswahl des Patientenkollektivs

Es handelt sich um eine rein retrospektive Datenerhebung. Zunächst wurde im Krankenhausinformationssystem der Universitätsmedizin Essen in einem spezifischen Zeitraum nach Patienten gesucht, die nach dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-323 kodiert waren. Darunter fielen Patienten, die eine anatomische Segmentresektion erhielten, einschließlich einer Bi- oder eine Trisegmentresektion. Anschließend wurden jene Patienten selektiert, die unter der ICD C.34 kodiert waren. Diese Kodierung gilt Patienten mit einer bösartigen Neubildung der Bronchien und die der Lunge, die Zahl der Patienten lag anschließend bei 336 Patienten. Die Liste der Patienten wurde anschließend in eine Exceltabelle importiert.

Zu diesen 336 Patienten wurden sodann unter Zuhilfenahme des Patientenarchivs folgende Daten manuell erhoben und in die Datenbank eingepflegt:

- Alter zum Zeitpunkt der Operation (Monat/Jahr)
- Geschlecht
- Lungenfunktionelle Parameter präoperativ (Bodyplethysmographie)
- Raucherstatus; Anzahl der „packyears“
- Asbestexposition
- Laborparameter prä- und postoperativ inkl. pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub>
- Komorbiditäten (COPD, Malignitäten, kardiovaskuläre Vorerkrankungen)
- Präoperatives Staging (CT, PET-CT)
- OP-Datum (Monat/Jahr)

- OP-Verfahren (offen: Thorakotomie, minimalinvasiv: videoassistierte Thorakoskopie, roboterassistierte Thorakoskopie)
- Lokalisation des anatomisch resezierten Segmentes
- Lokalisation des entfernten Lappens
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- postoperative Komplikationen
- Tumorgröße
- Anzahl der entnommenen Lymphknoten der jeweiligen Lymphknotenstationen
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Histopathologischer Befund

Anhand der erhobenen Daten wurde im Anschluss sowohl das präoperative TNM- und UICC-Stadium als auch das postoperative TNM- und UICC-Stadium für jeden Patienten bestimmt.

Daraufhin erfolgte die Selektion unter Beachtung der drei Einschlusskriterien Tumorhistologie, Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung. Hierzu zählten Patienten mit einem postoperativ histologisch gesichertem Lungenkarzinom, einer Tumorgröße kleiner gleich 5 cm, was einem pT1 bis pT2-Stadium entspricht, einem klinischen N0-Stadium (cN0) sowie eine fehlende Fernmetastasierung (M0). Alle anderen Patienten sind anschließend nicht weiter berücksichtigt worden.

### 3.3 Kohorten

Das Studiendesign basiert auf zwei Kohorten, welche jeweils in der Klinik für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie der Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen behandelt wurden. Die erste Kohorte handelt über Patienten, welche im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2019 im Rahmen eines erstdiagnostizierten Lungenkarzinoms mittels einer anatomische Segmentresektion therapiert wurden. Diese Kohorte umfasst insgesamt 156 Patienten.

Die zweite Kohorte wurde anschließend als historische Vergleichsgruppe herangezogen. Die Daten der insgesamt 462 Patienten wurden durch einen anderen Promovenden erhoben und bereits veröffentlicht, die Arbeit wurde unter dem Titel „Einflussgröße der

Tumorgröße und der chirurgischen Technik auf das Lymphknotenupstaging bei kurativ resezierten T1/T2 Lungenkarzinomen“ (Mardanzai K., 2019) geführt. Sie beinhaltet Patienten, welche im Zeitraum 01.01.2016 bis einschließlich 31.03.2018 ebenfalls die Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms erhielten und mittels einer Lobektomie in der hiesigen Klinik therapiert wurden.

Aus beiden Kohorten wurden anschließend jeweils die Patientenfälle selektiert, die präoperativ im cN0-Stadium waren und postoperativ in das pN1/2-Stadium gestuft wurden.

Anschließend erfolgten zwei Vergleiche der Patienten. Zum einen wurden folgende Charakteristika zwischen der Lobektomie und der Segmentresektion miteinander verglichen:

- Geschlecht
- Alter
- Raucherstatus (aktiver Raucher, Ex-Raucher, Nieraucher)
- Histologie des Tumors (Adenokarzinom, PEC, NET, Karzinoid)
- Operativer Zugang (Offen, VATS, RATS)
- pT-Status (pT1; pT2)
- Anzahl der entnommenen Lymphknoten

Der zweite Vergleich erfolgte zwischen den insgesamt 618 Patienten mit einem Lymphknotenupstaging und denen ohne einem Upstaging. Die obengenannten Charakteristika wurden miteinander verglichen, hinzu kam das Operationsverfahren (Lobektomie oder Segmentektomie).

### 3.4 Statistische Auswertung

Nachdem die selektierten Patienten in eine separate Excel-Datenbank aufgenommen wurden, wurden diese anschließend mittels der Software „GraphPad PRISM 4.0“ ausgewertet.

Zur Überprüfung, inwiefern die Verteilung einer Normverteilung folgt, wurde der „D'Agostino & Pearson omnibus normality test“ angewandt.

Zur Gegenüberstellung der kontinuierlichen Variablen zwischen den einzelnen Kohorten wurden für normalverteilte Faktoren der ungepaarte t-Test und für Faktoren ohne Gauß-Verteilung der nichtparametrische „Mann-Whitney-U-Test“ verwendet.

Um die kontinuierlichen Variablen in mehr als zwei Gruppen vergleichen zu können, kam der „Kruskal-Wallis-Test“ unter gleichzeitigem Einbinden des „Dunn's Multiple Comparison Test“ zur Anwendung, falls die Verteilung nicht einer Gauß-Verteilung folgte. Zudem wurde eine einseitige Varianzanalyse für normalverteilte Variablen durchgeführt, gefolgt von „Bonferroni's Multiple Comparison Test“. Die kategorischen Daten wie das Geschlecht, der Raucherstatus, die Tumorphistologie, das T-Stadium, die Operationstechnik wurden als absolute Häufigkeiten und Prozentangaben angegeben. Die metrischen Daten wie Alter, prä- und postoperative Lungenfunktionsparameter, sowie Anzahl der entfernten Lymphknoten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Zur Korrelation der Variablen wurden die Verfahren des exakten Tests nach Fischer und Chi-Quadrat-Tests angewandt, P-Werte von  $p < 0,05$  wurden als signifikant angesehen.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskription der Studienpopulation

Wie anhand von Tabelle 3 ersichtlich wurden in die Studie insgesamt 618 Patienten aufgenommen, davon waren 313 Patienten weiblich und 305 Patienten männlich. Ein Großteil (88,9 %) des Gesamtkollektivs hat aktiv (47,4 %) oder ehemals (41,5 %) geraucht. Weder Geschlecht noch der Raucherstatus wiesen eine Auswirkung auf die Auswahl der operativen Methode auf.

Das mediane Alter der Patienten beider Kohorten lag bei  $66 \pm 9,5$  Jahren, der Median der Lobektomie Kohorte lag bei  $65,5 \pm 9,4$  die der Segmentektomie Kohorte bei  $67,3 \pm 9,62$ , hiermit besteht in der zweiten Kohorte im Schnitt ein höheres Alter. Mit einem  $p=0,017$  zeigt sich diesbezüglich eine leichte statistische Signifikanz hinsichtlich des gewählten operativen Verfahrens je nach Alter.

		Gesamt (n=618)	Lobektomien (n=462)	Segmentektomien (n=156)	p
Geschlecht	Weiblich	313 (50,6%)	230	83	0,517
	Männlich	305 (49,4%)	232	73	
Alter	Mean $\pm$ SD	$66,0 \pm 9,5$	$65,5 \pm 9,4$	$67,3 \pm 9,62$	<b>0,017</b>
Rauchstatus	Nieraucher	49 (11,1%)	38 (11,6%)	11 (10%)	0,558
	Exraucher	182 (41,5%)	140 (42,6%)	42 (38,2%)	
	Raucher	208 (47,4%)	151 (45,9%)	57 (51,2%)	
	NA	179	133	46	
Histologie	Adeno	337 (54,5%)	255 (55,2%)	82 (52,6%)	<b>0,043</b>
	PEC	168 (27,2%)	134 (29%)	34 (21,8%)	
	Neuro	27 (4,4%)	17 (3,7%)	10 (6,4%)	
	Karzinoid	57 (9,2%)	35 (7,6%)	22 (14,1%)	
	Gemischt	29 (4,7%)	21 (4,5%)	8 (5,1%)	
Operativer Zugang	Offen	247 (40,0%)	139 (30,1%)	108 (69,2%)	<b>&lt;0,001</b>
	VATS	292 (47,2%)	244 (52,8%)	48 (30,8%)	
	RATS	79 (12,8%)	77 (16,7%)	2 (1,3%)	

pT-Status	1	403 (65,2%)	273 (59,1%)	130 (83,3%)	<b>&lt;0,001</b>
	2	215 (34,8%)	189 (40,9%)	26 (16,7%)	
Entfernte LK	Mean±SD	12,3±7,0	13,5±7,2	8,8±5,3	<b>&lt;0,001</b>

Tabelle 3: Kohortenvergleich

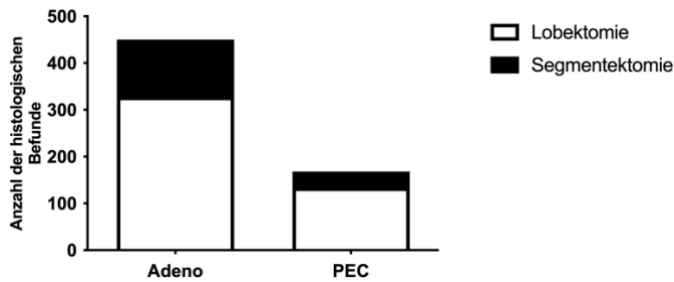


Abbildung 5: Darstellung der Histologieverteilung bezogen auf das operative Resektionsverfahren

#### 4.2 Verteilung der Tumorhistologien

Die Histologie der Lungenkarzinome verteilt sich auf 5 Klassifizierungen: das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom, das neuroendokrine Karzinom, das Karzinoid und in gemischtzellige Karzinome. Wie in Tabelle 3 ersichtlich, bildet den Großteil der Karzinome in beiden Kohorten das Adenokarzinom. In beiden Kohorten ist dieses mit über 50 Prozent (52,6 % (n=82); 55,2 % (n=255)) vertreten. Ähnlich zeigt sich die Verteilung des Plattenepithelkarzinoms innerhalb der Kohorten. Hinsichtlich der Verteilung des Karzinoids fällt jedoch auf, dass bei Patienten, die eine Segmentektomie erhalten haben, bis zu 14% ein Karzinoid diagnostiziert bekommen haben. In der Lobektomie Kohorte weisen lediglich 7,6 % der Patienten einen Tumor vom Karzinoidtyp auf. Hiermit ergibt sich ein statistischer signifikanter Unterschied in der Verteilung der Karzinoide zwischen den Gruppen. Neuroendokrine Tumoren, bzw. gemischte Tumoren bilden jeweils nur einen kleinen Anteil innerhalb beider Kohorten.

### 4.3 Kohortenvergleich Lobektomien vs. Segmentektomien

Wie zuvor beschrieben werden unter anderem die beiden Kohorten Lobektomie und Segmentektomie miteinander verglichen. Das gesamte Patientenkollektiv entstammt aus der Abteilung für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie der Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen.

In der Kohorte der Lobektomie erhielten 230 (49,8 %) Patientinnen und 232 (50,2 %) Patienten eine Lobektomie, innerhalb der Kohorte der Segmentektomie erhielten 83 (53,2 %) weibliche und 73 (46,8 %) männliche Patienten den Eingriff.

Hinsichtlich des Rauchverhaltens zeigten sich in beiden Kohorten, dass überwiegend aktive-Raucher (208 Patienten; 47,4 %) und ex-Raucher (182 Patienten; 41,5%) an einem Lungenkarzinom erkrankten, nur 49 von 618 (11,1 %) Patienten haben nie geraucht.

In der Studie wurden Patienten mit einem pT1 und pT2 Stadium eingeschlossen, definiert werden die T-Stadien nach Größe des Tumors. Entsprechend der klinischen Routinebehandlung zum Therapiezeitpunkt zeigt sich, dass tendenziell kleine Tumoren häufiger mittels Segmentresektion entfernt worden sind und größere eher mittels einer Lobektomie. Analytisch ergab sich hierbei eine statistische Signifikanz. Bezogen auf diese Studie ergab sich ein prozentualer Anteil 65,2 % (403 Patienten) mit pT1 Tumoren fielen und 34,8 % (215 Patienten) mit pT2. Unter das pT1 fielen 130 von den 156 Patienten von der Segmentektomie Kohorte (83,3 %) und alleinig 26 Patienten (26 %) unter das pT2 Stadium. In der Lobektomie Kohorte war die Verteilung ausgeglichener (59,1 %; 40,9 %). Insgesamt wiesen in beiden Kohorten mehr Patienten das pT1-Stadium als das pT2-Stadium auf (65,2 % vs. 34,8 %).

Des Weiteren wurde die Anzahl der entfernten Lymphknoten miteinander verglichen, auffällig hierbei ist, dass der Median der entfernten Lymphknoten bei den Lobektomien  $13,5 \pm 7,2$  beträgt, die der Segmentektomien jedoch  $8,8 \pm 5,3$ , was für eine hohe statistische Signifikanz spricht ( $p < 0,001$ ).

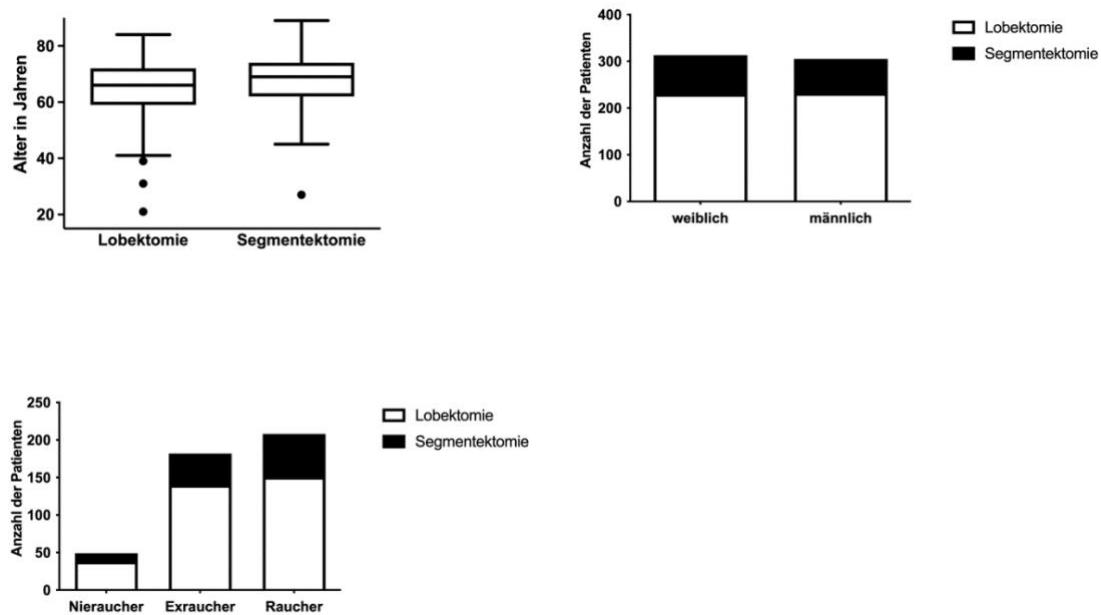


Abbildung 6: Daten des Patientenkollektivs der Segment- und Lobektomiekohorte

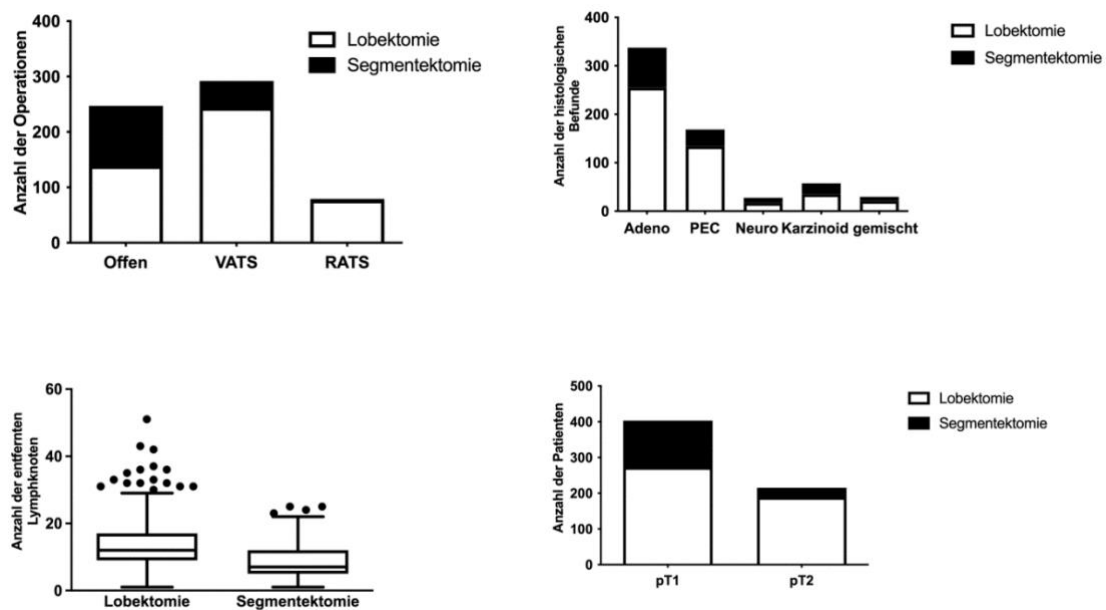


Abbildung 7: Darstellung der entnommenen Lymphknoten und den postoperativen Ergebnissen aus der Kohorte der Segment- und Lobektomiekohorte

#### 4.4 Verteilung der operativen Methoden

Hinsichtlich der operativen Methoden führt die videoassistierte Thorakoskopie beide Kohorten mit insgesamt 292 Patienten (47,2 %) an, gefolgt von der Thorakotomie mit 247 Patienten (40 %). Die Minderheit der Verfahren bildet die roboterassistierte Thoraxchirurgie mit 79 Patienten (12,8 %).

Im Vergleich fällt auf, dass die Verteilung beider Kohorten zusammen sich auf die Lobektomiekohorte übertragen lässt, die Reihenfolge der anteilig erfolgten Operationen war die Gleiche. In der Kohorte der Segmentektomie ist die Thorakotomie mit 108 Patienten von insgesamt 156 (69,2 %) deutlich führend, gefolgt von der videoassistierten Thorakoskopie mit 30,8 %. Lediglich bei 2 Patienten (1,3 %) mit Segmentektomie wurde eine roboterassistierte Thoraxchirurgie angewandt.

#### 4.5 Die präoperative Lungenfunktion im Vergleich: Lobektomie vs. Segmentektomie

Ebenfalls wurde die präoperative Lungenfunktion der Patienten anhand der Parameter FEV1 (l), FEV1 (%) und DLCO (%) in beiden Kohorten miteinander verglichen wie in Tabelle 4 ersichtlich.

Der Median des FEV1 liegt in der Lobektomie Kohorte bei 2,25 Litern, in der Segmentektomie Kohorte hingegen 1,92 Litern. Analog dazu ist der prozentuale Anteil der FEV1 bei Patienten, die einer Lobektomie unterzogen werden bei 81 %, bei den Patienten der Segmentektomie Kohorte jedoch bei 72,8 %. Die mediane Diffusionskapazität beträgt in der Kohorte der Lobektomie 67,1 %, in der Kohorte der Segmentektomie Kohorte 56,92 %. Es zeigt sich für alle drei Parameter, dass Patienten mit einer besseren Lungenfunktion eine Lobektomie erhalten und mit einer schlechteren Lungenfunktion eine Segmentektomie ( $p < 0,001$ ).

	Total (n= 618)	Lobektomie (n= 462)	Segmentektomie (n= 156)	p
FEV1 (l)	2,16± 0,70	2,25 ± 0,7	1,92 ± 0,66	<b>&lt;0,001</b>
FEV1 (%)	79,5 ± 20,4	81,9 ± 19,6	72,8 ± 21	<b>&lt;0,001</b>
DLCO (%)	64,4 ± 17,5	67,1 ± 17,0	56,92 ± 16,6	<b>&lt;0,001</b>

Tabelle 4 Präoperative Funktionskapazität

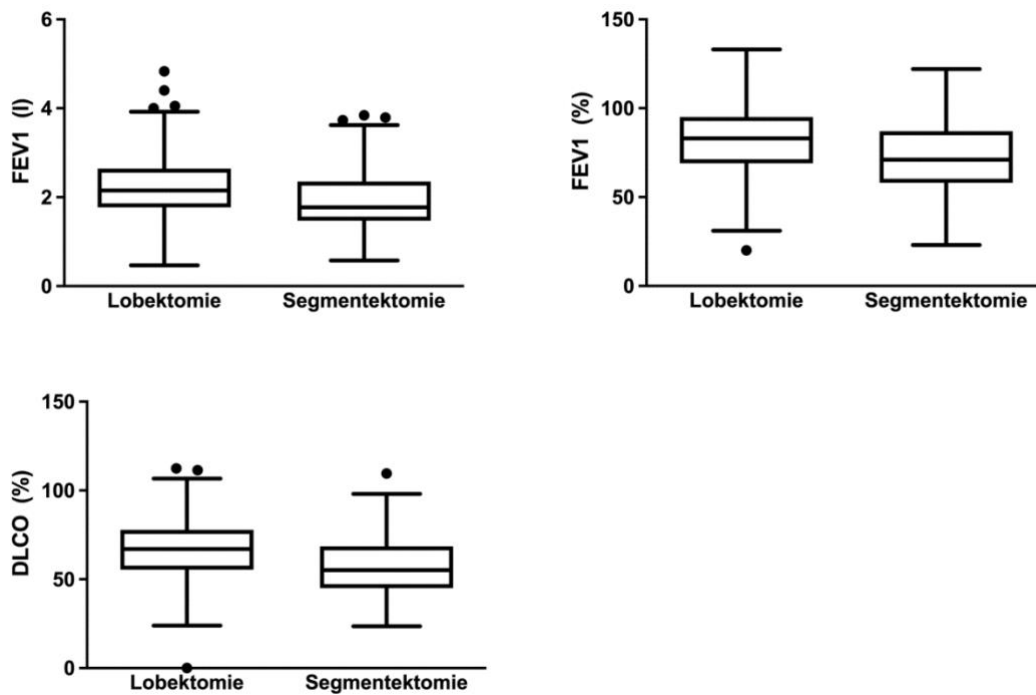


Abbildung 8: Darstellung der präoperativen Lungenfunktionsparameter aus der Kohorte der Segment- und Lobektomiekohorte

#### 4.6 Vergleich Upstaging vs. Non-Upstaging

In diesem Vergleich wurden zwei Kohorten aus den vorhandenen Daten gebildet, die erste Kohorte bilden die Patienten bei denen kein Lymphknotenupstaging postoperativ vorgenommen wurde. Die Zweite beinhaltet diejenigen, die ein Lymphknotenupstaging postoperativ erhielten.

Wie anhand von Tabelle 5 ersichtlich, beträgt der Anteil der Patienten ohne Upstaging insgesamt 541 Patienten (87 %). In 77 von 618 Fällen musste postoperativ ein Upstaging des Lymphknotenstatus durchgeführt werden. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der Patienten besteht keine statistische Signifikanz ( $p=0,625$ ) für ein Upstaging, 48,1 % der Patienten sind weiblich und 51,9 % männlich.

Das mediane Alter der Patienten mit einem Upstaging beträgt 64 Jahre, die Patienten ohne Upstaging weisen im Median hingegen ein Alter von 66 Jahren auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,043$ ).

Hinsichtlich des gewählten Operationsverfahrens (Segmentektomie oder Lobektomie), zeigen sich mehrere statistisch signifikante Auffälligkeiten. Von den insgesamt 77 Patienten, die postoperativ einen höheren N-Status erhielten, erhielten 68 Patienten (88,3 %) eine Lobektomie, jedoch nur 9 Patienten eine Segmentektomie (11,7 %). In Bezug auf die entfernten Lymphknoten zeigt sich, dass bei Patienten der Upstaging-Kohorte im Median deutlich mehr Lymphknoten ( $15,2\pm 6,8$ ) entfernt wurden als bei Patienten ohne einem Upstaging ( $11,9\pm 7,0$ ).

Auf den pT-Status bezogen resultiert, dass insgesamt eine höhere Rate an N-Upstaging im pT2-Status diagnostiziert wurde (pT2: 23,3 %) als in den kleineren Tumoren (pT1: 9,7 %).

Bezogen auf den Raucherstatus (aktive Raucher, Ex-Raucher, Nieraucher), die Histologie (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, neuroendokrine Karzinome, Karzinoid) und den operativen Zugang (offen, VATS, RATS) konnte keine Relation hergestellt werden, der das Upstaging erklären könnte.

		Total (n= 618)	Kein LK- Upstaging (n= 541)	LK- Upstaging (n= 77)	(%)	p
Geschlecht	Weiblich	313	276	37	11,8%	0,629
	Männlich	305	265	40	13,1%	
Alter	Mean±SD	66,0±9,5	66,2±9,6	64,2±9,0		<b>0,043</b>
Rauchstatus	Nieraucher	49	47	2	4,1%	0,107
	Exraucher	182	161	21	11,5%	
	Raucher	208	177	31	14,9%	
	NA	179	156	23		
Histologie	Adeno	337	293	44	13,1%	0,218
	PEC	168	151	17	11,3%	
	Neuro	27	20	7	25,9%	
	Karzinoid	57	51	6	10,5%	
	gemischt	29	26	3	10,3%	
Operativer Zugang	Offen	247	206	41	16,6%	0,154
	VATS	292	260	32	11%	
	RATS	79	67	12	15,2%	
Operation	Lobektomie	462	394	68	14,7%	<b>0,003</b>
	n	156	147	9	5,8%	
	Segment					
pT-Status	1	403	364	39	9,7%	<b>&lt;0,001</b>
	2	215	177	38	17,7 %	
Entfernte LK	Mean±SD	12,3±7,0	11,9±7,0	15,2±6,8		<b>&lt;0,001</b>

Tabelle 5 Upstaging vs. Non-Upstaging



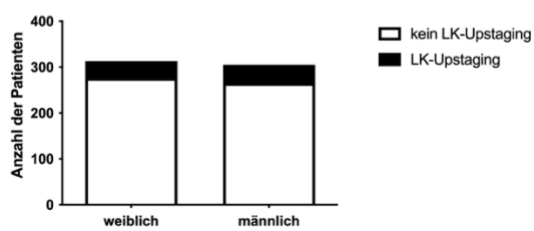
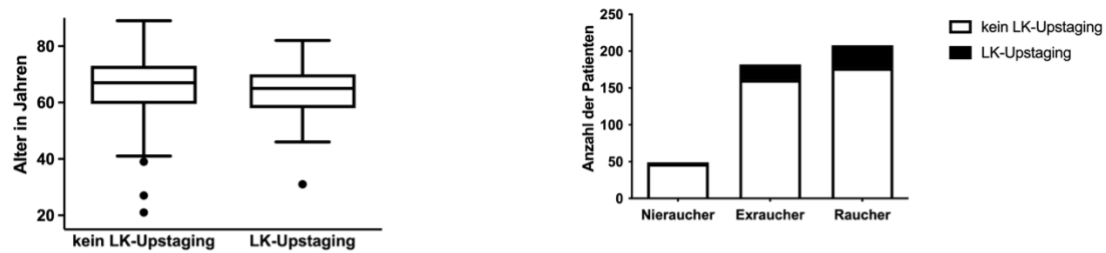


Abbildung 9: Daten des Patientenkollektivs der Kohorte kein Lymphknoten-Upstaging vs. Lymphknotenupstaging

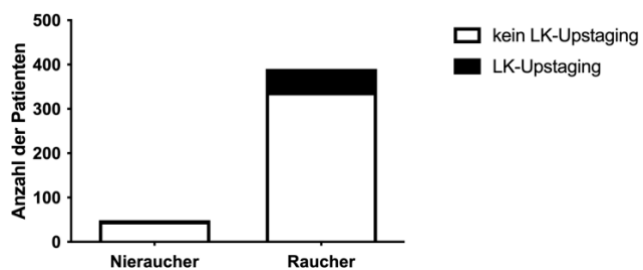


Abbildung 10: Darstellung des Raucherstatus bezogen auf das Upstaging

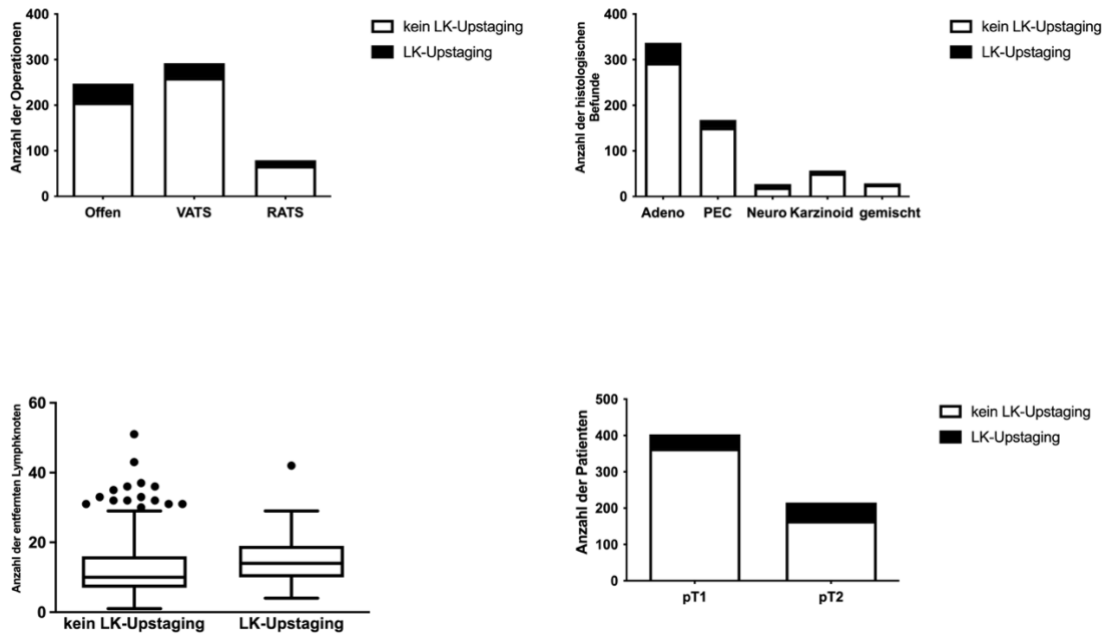


Abbildung 11: Darstellung der entnommenen Lymphknoten und den postoperativen Ergebnissen aus der Kohorte kein Lymphknoten-Upstaging vs. Lymphknotenupstaging

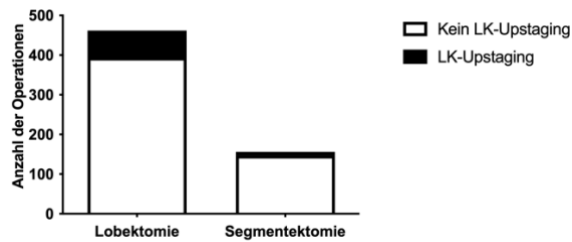


Abbildung 12: Vergleich der durchgeführten Segment- und Lobektomien hinsichtlich eines postoperativen Upstagings

#### 4.7 Die präoperative Lungenfunktion im Vergleich: Upstaging vs. Non-Upstaging

Auch hier wurden die drei wichtigen Parameter der Lungenfunktionstestung einander gegenübergestellt. Es zeigte sich weder bei der FEV1 (l), noch FEV1 (%) oder der DLCO ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des postoperativen N-Status.

	Total (n= 618)	Non-Upstaging (n= 541)	Upstaging (n= 77)	p
FEV1 (l)	2,16± 0,70	2,15 ± 0,71	2,24 ± 0,69	0,246
FEV1 (%)	79,5 ± 20,4	79,2 ± 20,6	81,5 ± 18,2	0,305
DLCO (%)	64,4 ± 17,5	64,2 ± 17,6	66,1 ± 16,8	0,429

Tabelle 6 Präoperative Lungenfunktion im Vergleich zum postoperativen N-Status

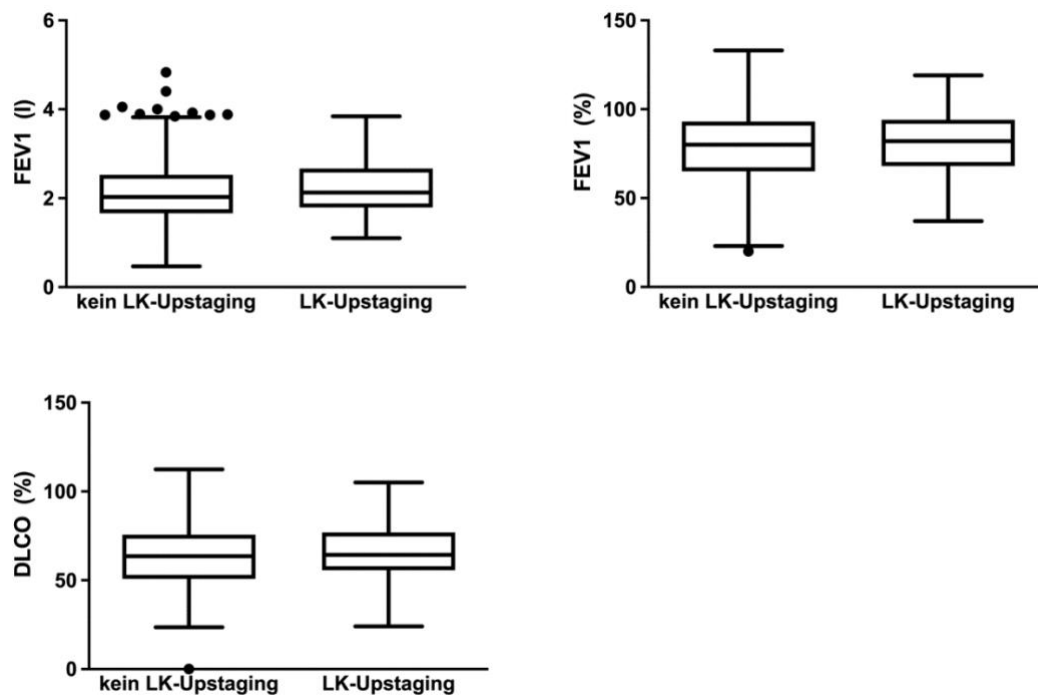


Abbildung 13: Darstellung der präoperativen Lungenfunktionsparameter aus der Kohorte kein Lymphknoten-Upstaging vs. Lymphknotenupstaging

## 5 Diskussion

Wie eingangs erwähnt, ist das Lungenkarzinom eine der häufigsten Tumorerkrankung sowohl in Deutschland (Krebs in Deutschland, 2021) als auch weltweit und weist weltweit ebenfalls den höchsten Anteil an der Mortalitätsrate aller Tumorerkrankungen auf (Sung et al., 2021).

Die Therapie und Prognose des Lungenkarzinoms richten sich nach den UICC-Stadien, welche wiederum auf dem TNM-Status beruhen. Der TNM-Status wird zu Beginn der Diagnose durch das Staging mittels nicht-invasiver und invasiver Diagnostik erhoben (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Neben der Tumortiefe (T) fließt in die operative Therapieform vor allem Lymphknotenbefall (N) mit ein (Koryllos A, 2020). Insbesondere das Ausmaß des Lymphknotenbefalls entscheidet über die etwaig mögliche neoadjuvante oder primäre operative Therapie des Tumors mit anschließender adjuvanter Therapie oder eine reine zytostatische Therapie.

Der TNM-Status wird im sogenannten Staging prätherapeutisch erhoben. Sollte anhand des UICC-Stadiums anschließend eine Indikation zur operativen Therapie bestehen, so gibt es hierfür verschiedene Techniken und Resektionsarten. Es wird unterschieden zwischen offenen und minimal-invasiven Eingriffen sowie dem Resektionsmuster. Hierzu zählen vor allem die Möglichkeiten einer Pneumonektomie, Lobektomie oder Segmentektomie. Die radikalste Variante stellt die Pneumonektomie dar, da hier der komplette Lungenflügel entfernt wird, was zu postoperativen pulmonalen Einschränkungen führt (Schneider et al., 2018).

In dieser Arbeit wurden die zwei Resektionsarten Lobektomie und Segmentektomie miteinander verglichen, in Bezug auf das Patientenkollektiv, einer prä- und postoperativen Änderung des Lymphknotenbefalls (N-Status) sowie des dahinterstehenden operativen Verfahrens. Ferner wurde untersucht, ob es mögliche Faktoren gibt, die zu einer postoperativen Erhöhung des N-Status führen.

## 5.1 Studienpopulation

In dieser monozentrischen Studie wurden Patienten aufgenommen, welche in einem Tumorstadium pT1 bis pT2 erstdiagnostiziert wurden und präoperativ einen N0-Status aufwiesen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 66 Jahren, welches leicht unter dem bundesweiten Durchschnittsalter von 69 Jahren bei Erstdiagnose liegt (Koch-Institut, 2021). In einer ähnlichen monozentrischen Kohortenstudie betrug das mediane Alter der operierten Patienten im UICC-Stadium I 68,5 Jahre (Landrenau et al., 2014). Ein Grund hierfür könnte sein, dass ältere Patienten oftmals multimorbide sind und für die genannten Operationsverfahren nicht in Frage kommen und so nicht Teil der Studienpopulation sein können. Das höhere Alter und damit höhere Wahrscheinlichkeit für eine kardiopulmonale Erkrankung könnte auch ein Grund dafür sein, dass das mediane Alter der Segmentektomiekohorte mit 67,3 Jahren über dem Alter der Lobektomiekohorte (65,5 Jahre) liegt. Die Geschlechterverteilung von annähernd 50 % in dieser Studie entspricht hingegen nicht dem bundesweiten Durchschnitt, so bildete das weibliche Geschlecht mit einem Anteil von 38,3 % an der Gesamtinzidenzrate einen geringen Anteil (Koch-Institut, 2021). Jedoch umfasst die Gesamtinzidenzrate auch primär nicht-operable Patienten, welche in diese Studie nicht aufgenommen wurden.

## 5.2 Tumorhistologien

Hinsichtlich der Verteilung der Tumorhistologien in dieser Studie zeigt sich das Adenokarzinom in beiden Kohorten als führend mit einem Anteil von 54,5 %, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit 27,2 %. Die Daten decken sich mit den Zahlen des deutschen Krebsdatenregisters, auch hier weist das Adenokarzinom einen 50 % Anteil am nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom auf (Kraywinkel et al., 2018). Auffällig war, dass unter den Segmentektomien der Anteil der als Karzinoid eingestuft Tumore bei 14,1 % lag. Als Grund hierfür zu diskutieren wäre, dass Karzinoide häufig zentral wachsen und sich schnell systemisch verbreiten. Hierdurch lösen sie bereits früh Symptome wie Hämoptysen oder ein Giemen aus (Prosch H., 2017). Hierdurch fällt der Tumor meist in einem Frühstadium auf, sodass, bedingt durch die Größe des Tumors im T1-Stadium,

häufig die Möglichkeit besteht mittels einer Segmentresektion parenchymsparend zu resezieren.

### 5.3 Kohortenvergleich Segment- und Lobektomien

Die Lobektomie gilt hinsichtlich des operativen Verfahrens seit Jahren als Goldstandard in der Thoraxchirurgie (Beckers et al, 2015, Sinn et al, 2018; Nguyen et al, 2019). Gemäß dem Statistischen Bundesamt wurden im Jahr 2020 in Deutschland insgesamt 11788 Lobektomien, 3193 Segmentektomien und 1119 Pneumonektomien durchgeführt (Statistisches Bundesamt, 2021). Von den in dieser Studie insgesamt 618 Personen, wurden in dem genannten Zeitraum 462 Patienten lobektomiert, 156 Patienten segmentektomiert. Die höhere Anzahl an Lobektomien im Vergleich zu den Segmentektomien in dieser Studie deckt sich somit mit dem bundesweiten Durchschnitt. Als möglicher Grund hierfür zu nennen wäre häufig das fortgeschrittene Tumorwachstum über mehrere Segmente hinweg. Förderlich hierfür ist wie zu Anfang erwähnt, dass ein Lungenkarzinom häufig erst spät Symptome aufweist und hierdurch erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird.

Hinsichtlich der Tumorgröße wurden Patienten mit einem T1-Tumor häufiger einer Segmentektomie unterzogen als einer Lobektomie, bei T2-Tumoren verhielt es sich genau konträr. Begründen lässt sich dies unter anderem damit, dass kleinere Tumore sich häufig nur über ein Segment erstrecken und hierdurch eine anatomische Resektion begünstigen wird.

Hervorstechend hinsichtlich einer statistischen Signifikanz war, dass die Patienten der Segmentektomiekohorte ein im Median höheres Lebensalter aufwiesen als die Patienten der Lobektomiekohorte. Als klarer Vorteil einer Segmentektomie steht die parenchymsparende Resektion hier im Vordergrund, da physiologisch bedingt mit einem höherem Lebensalter der Gasaustausch der Lunge und damit verbunden die Funktionalität sinkt (Boss and Seegmiller, 1981). Dies kommt insbesondere kardiopulmonal vorerkrankten Patienten zugute (Mimae, 2019). Er verweist hierzu auch auf eine Studie aus dem Jahre 2005, in der Harada belegte, dass auch noch Monate später

sich die postoperative Lungenfunktion hinsichtlich des gewählten Verfahrens unterscheiden kann (Harada et al., 2005).

Bislang konnte jedoch in mehreren Studien weltweit hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate im UICC Stadium I weder die Lobektomie noch die Segmentektomie einen Vorteil aufweisen, viel mehr zeigt die Datenlage eine ähnliche 5-Jahres-Überlebensrate (Sinn et al., 2018; Jones et al., 2021). Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass die Lage des Tumors einen Unterschied hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate und dem gewählten Therapieverfahren aufweist. So geht ein Tumor im rechten Segment 6 mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate einher, wenn eine Segmentektomie zum Einsatz kommt (Jones et al., 2021).

#### 5.4 Operative Methode

Über viele Jahrzehnte wurde eine offene Thorakotomie als operative Methode bzw. als Zugangsweg zur befallenen Lungenregion angewandt. In den vergangenen 20 Jahren hat jedoch, bedingt durch den raschen technischen Fortschritt, die videoassistierte thoroskopische Chirurgie („VATS“) als minimal-invasive Methode etabliert (Schneider et al., 2018). Als Vorteile der minimal-invasiven Methode zu nennen sind weniger postoperative Schmerzen, weniger postoperative Komplikationen im Sinne von Entzündungen bzw. Immunantworten, sowie ein verkürzter Krankenhausaufenthalt. (Bertani et al., 2017; Kumar et al., 2021). Ebenso zeigte bereits 1995 eine Studie von Weatherford deutliche Vorteile des Verfahrens hinsichtlich des postoperativen intensivmedizinischen Verlaufs, der sich deutlich kürzer gestaltete als beim herkömmlichen offenen Verfahren. (Weatherford, Stephenson, 1995). Die Methode weist in den Frühstadien des NSCLC ähnliche Langezeitergebnisse wie die Thorakotomie auf (Bertani et al., 2017).

In dieser Studie führt über beide Kohorten das Verfahren der videoassistierten thoroskopischen Chirurgie die Zahl der Eingriffe mit 47,2 % knapp an. Rein auf die Lobektomie bezogen wurde sogar zu 52,8 % das Verfahren der VATS angewandt. Hingegen wurde in der Kohorte der Segmentektomie zu mehr als zwei Drittel das Verfahren der offenen Thorakotomie angewandt. Inwiefern es perioperativ zu einem Verfahrenswechsel von minimal-invasiv auf offene Thorakotomie kam, wurde nicht

erfasst, wodurch kein Rückschluss auf etwaige Gründe genannt werden können. Eine Minderheit an den operativen Methoden weist die roboterassoziierte thorakoskopische Chirurgie („RATS“) mit 12,8 % auf, als Grund hierfür zu diskutieren, ist dass es sich um ein relativ neues Verfahren zum Zeitpunkt der durchgeführten Operationen handelte. Jedoch zeigt der Kohortenvergleich auch hier wieder einen klaren Mehrgebrauch des Verfahrens bei Patienten, die einer Lobektomie unterzogen wurden (16,7 %). Ein Grund könnte sein, dass es zum damaligen Zeitpunkt noch wenige Daten hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate gab. Inzwischen deuten erste Daten jedoch auf ähnliche Resultate (Sesti et al., 2020; Cerfolio et al., 2018). Ebenso konnte inzwischen bereits gezeigt werden, dass es bei dem Verfahren der RATS zu weniger Blutverlusten kommt und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt (Yang, Guo, 2018).

### 5.5 Vergleich der präoperativen Lungenfunktion

Sowohl im Rahmen der Vorbereitung eines thorakalen operativen Eingriffs (Schneider et al. 2018), als auch im erweiterten Staging eines Lungenkarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018) gehört unter anderem die Erhebung der Lungenfunktion mittels Spirometrie und CO-Diffusionskapazität. Bei einem Großteil der Lungenkrebspatienten ist die Lungenfunktion bereits durch einen zuvor jahrelangen durchgeführten Zigarettenkonsum eingeschränkt, da es bereits zu einem Umwandlungsprozess des Parenchyms kam, welcher auch die Grundlage für das Lungenkarzinom bildet.

Die Patienten der Lobektomiekohorte wiesen im Median präoperativ bessere FEV11-, FEV1%- und DLCO-Werte als die Patienten der Segmentektomiekohorte auf ( $p < 0,001$ ). Hinsichtlich der DLCO bestand zwischen den beiden Kohorten die größte Diskrepanz. Daraus lässt sich schließen, dass das Gewebe der Lunge, welches am Austausch des Kohlenstoffdioxids beteiligt ist, in der Lobektomiekohorte weniger Schäden aufwies als in der anderen Kohorte. Als Grund hierfür zu nennen wäre das höhere Alter in der Kohorte der Segmentektomien. Die erhobenen Daten zeigten ebenfalls, dass die Patienten der Segmentektomiekohorte eine schlechtere FEV1 aufweisen als die Patienten der Lobektomiekohorte (1,92 l vs. 2,25 l). Als Hintergrund hierfür ist anzunehmen, dass durch die parenchymsparende Methode der Segmentektomie die postoperative FEV1 höher liegt als nach einer Lobektomie und sich somit für dieses Verfahren entschieden



wird. Ein dazu 2017 veröffentlichtes Review über 16 Studien konnte jedoch lediglich einen leichten Vorteil im postoperativen Langzeitverlauf hinsichtlich der Lungenfunktion nach einer Segmentektomie nachweisen (Charloux and Quoix, 2017).

Hwang et al. führten eine retrospektive propensity matching Studie durch, hier konnte kein Vorteil einer Segmentektomie hinsichtlich der Parameter FEV1-Abnahme, postoperative Mortalitätsrate und über die 3-Jahres Überlebenszeit nachgewiesen werden (Hwang, 2015).

## 5.6 Vergleich Upstaging vs. Non-Upstaging

Durch das Zusammenführen der Patientendaten beider Studien konnten die zwei Kohorten Upstaging und Non-Upstaging gebildet werden. Hieraus ergab sich, dass der Großteil der Patienten mit einem Anteil von 87,5 % postoperativ kein Upstaging erhielt, im Umkehrschluss jedoch 12,5 % postoperativ einen N1- bzw. N2-Status erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass die Kohorte der Upstagingpatienten tendenziell jünger waren im Median (64 vs. 66 Jahre,  $p=0,043$ ). Als Grund wäre zu diskutieren, dass die Operateure bei jüngeren Patienten gegebenenfalls mehr Lymphknoten entfernen.

Ein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern ließ sich nicht nachweisen ( $p=0,625$ ). Die Histologie des Tumors oder der Raucherstatus des Patienten hatten keinen prädiktiven Wert für ein Upstaging.

Die Wahl des operativen Verfahrens hingegen kann als Prädiktor des postoperativen N-Status wegweisend sein. 14,7 % der Lobektomiekohorte erhielten ein Upstaging, in der Gruppe der Segmentektomie jedoch nur 5,8 % ( $p=0,003$ ). Auffällig dabei ist, dass die Kohorte der Upstaging-Patienten eine höhere Rate an entfernten Lymphknoten aufweisen (15,2 vs. 11,9). Vergleicht man diese Daten mit den Daten aus Tabelle 3, wird der Grund hierfür in der generell höheren Rate an entfernten Lymphknoten im Rahmen einer Lobektomie liegen. Es zeigt sich, dass mit einer erhöhten Lymphknotenresektionsrate ein genauere pN-Status erhoben werden kann und die erhöhte Resektionsrate in der Regel eher bei Lobektomien vorkommt. Hieraus kann postuliert werden, dass die Lobektomie somit zu einem genaueren postoperativen Therapieansatz führen kann.

Hinsichtlich des operativen Zugangs erwies kein Zugang eine statistisch signifikant erhöhte Upstaging-Rate ( $p=0,154$ ). Medbery et al. konnten jedoch 2015 in einer anderen groß angelegten, multizentrischen US-amerikanischen Studie nachweisen, dass die offene Thorakotomie in der Regel eine höhere Upstaging-Rate aufweist. Eine Abhängigkeit besteht hierbei allerdings von der jeweiligen Expertise der Klinik und die des Operateurs (Medbery et al., 2015). Licht et al. haben ebenfalls in einer retrospektiven Studie nachweisen können, dass die offene Thorakotomie öfter zu einem Upstaging führt. Allerdings zeigte sich hierunter kein Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate (Licht et al., 2013). Auch in diesen beiden Kohorten wurden die präoperativen Lungenfunktionsparameter miteinander verglichen. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des postoperativen N-Status und der präoperativen Lungenfunktion nachgewiesen werden.

Die Daten zeigen, dass bei 12,5 % der Patienten das initiale Staging zu einem verfälschten UICC-Stadium geführt hat. Die aktuell gültige S3-Leitlinie empfiehlt zwar aufgrund mangelnder Studienergebnisse keine zwingende neoadjuvante Chemotherapie in den Stadien I und II, verweist jedoch auf die randomisierte Studie in dem N1-Patienten einen signifikant höheren Überlebensvorteil unter einer neoadjuvanten Chemotherapie aufweisen (Depierre et al., 2002). Als Gründe für einen falschen präoperativen N-Status können nicht ausreichend präzise durchgeführte bildgebende Verfahren angesehen werden. Hierbei ist insbesondere auf das PET-CT hinzuweisen, welches eine Sensitivität von 83 % hinsichtlich der Erkennung von pathologischen Lymphknoten besitzt (Hellwig, et al., 2009).

Anzumerken sind noch die Limitationen dieser Dissertation. Die Daten der Studie basieren auf einem retrospektiven Design, sodass nur mit bereits vorhandenen Datenbeständen gearbeitet werden konnte. Die durchgeführten Staginguntersuchungen und operativen Verfahren wurden noch unter Vorversionen der aktuellen S3-Leitlinie durchgeführt. Als weitere Limitation zu nennen ist, dass das Studiendesign nicht randomisiert durchgeführt wurde, wodurch ein Selektionsbias entstanden ist. Beide Kohorten wiesen als Grunderkrankung ein NSCLC und durch ihre Komorbiditäten eine eingeschränkte Operabilität hinsichtlich der operativen Verfahren. Ebenfalls handelt es sich nur um eine rein monozentrische Studie, was zu einem potenziellen Bias hinsichtlich des Patientenkollektivs und auch der operativen Verfahren führt.

## 6 Schlussfolgerung

In dieser retrospektiv angefertigten, monozentrischen Studie wurde zum einen untersucht, ob es Parameter gibt, die Auswirkungen auf ein Upstaging des Lymphknotenstatus haben könnten und zum anderen ob die operativen Methoden wie die Lobektomie oder Segmentektomie einen Unterschied hinsichtlich des Upstagings ausweisen. Es wurden zwei Kohorten mit insgesamt 618 Patienten verglichen. Das Alter der Patienten hatte eine Auswirkung auf die operative Methode. Die Mehrheit der Patienten hatte ein Adenokarzinom (54,5 %), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (27,2 %). Als operative Zugangsmethode wurde Kohorten übergreifend am häufigsten die VATS verwendet (47,2 %). Ein Upstaging des N-Status fand insgesamt häufiger in der Kohorte der Lobektomie statt (14,7 % vs. 5,8 %). Es zeigt sich, dass mit zunehmender Entfernung von einzelnen Lymphknoten ein postoperatives Upstaging einhergeht.

Die Daten dieser Studienpopulation decken sich mit denen anderer Studien hinsichtlich des Patientenkollektivs, der Histologie und des operativen Verfahrens. Mehrere Vergleiche zwischen operativen Verfahren und Resektionsart konnten keinen Unterschied in der Gesamtmortalität ausmachen, trotz Upstaging und hieraus angepasster postoperativer Therapie (Licht et al., 2013, Medbery et al., 2015). Die Wahl des operativen Verfahrens hängt letztendlich von verschiedenen Faktoren ab, die Daten zeigen jedoch, dass je nach operativen Verfahren ein höherer pN-Status entstehen kann, welcher Auswirkungen auf die postoperative Therapie beinhaltet und somit auf die Prognose. Zwischenzeitlich publizierte prospektiv randomisierte Studien zur sublobären Resektion versus Lobektomie werden den Stellenwert der Segmentresektion bei Tumoren < 2cm neu definieren.

## 7 Zusammenfassung

In dieser retrospektiv angefertigten, monozentrischen Studie wurde zum einen untersucht, ob es Parameter gibt, die Auswirkung auf ein Upstaging des Lymphknotenstatus haben könnten und zum anderen ob die operativen Methoden Lobektomie oder Segmentektomie einen Unterschied hinsichtlich des Upstagings ausweisen. Es wurden zwei Kohorten mit insgesamt 618 Patienten verglichen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 66 Jahren, hiervon wies die Mehrheit eine Raucheranamnese auf (88,9 %). Das Alter der Patienten hatte eine Auswirkung auf die operative Methode ( $p=0,017$ ). Raucherstatus oder Geschlecht hatte keinen signifikanten Effekt auf ein Lymphknotenupstaging. Patienten aus der Segmentektomiekohorte wiesen im Median präoperativ eine schlechtere Lungenfunktion auf ( $p<0,001$ ). Die Mehrheit der Patienten hatte eine Adenokarzinom (54,5 %), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (27,2 %). Als operative Zugangsmethode wurde Kohorten übergreifend am häufigsten die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) verwendet (47,2 %). Ein Upstaging des Lymphknotenstatus fand insgesamt häufiger in der Kohorte der Lobektomie statt (88,3 %) und eher bei T2-Tumoren (56,2 %). Es zeigt sich, dass mit zunehmender Entfernung von einzelnen Lymphknoten ein postoperatives Upstaging einhergeht ( $p=0,001$ ). Die Daten dieser Studienpopulation decken sich mit denen anderer Studien unter hinsichtlich des Alters, der Geschlechtsverteilung, der Histologie und operativen Verfahrens. Andere Studien konnten ebenfalls nachweisen, dass ein Lymphknotenupstaging häufiger nach einer offenen Thorakotomie vorkommt. Mehrere Vergleiche zwischen operativen Verfahren und Resektionsart konnten keinen Unterschied in der Gesamtmortalität ausmachen, trotz Upstaging und hieraus angepasster postoperativer Therapie. Die Wahl des operativen Verfahrens hängt letztendlich von verschiedenen Faktoren ab, die Daten zeigen jedoch, dass je nach operativen Verfahren ein höherer pN-Status entstehen kann, welcher Auswirkungen auf die postoperative Therapie beinhaltet. Eine mögliche Stellschraube wäre ein noch präziseres präoperatives Staging durchzuführen, zum Beispiel durch routinemäßige Anwendung verbesserter bildgebender Verfahren. Ob hierdurch jedoch die Überlebensrate erhöht wird, bedarf anschließend weiterer Untersuchungen.

## 8 Summary

The aim of this retrospectively prepared, monocentric study was to examine whether there are parameters that could have an effect on the upstaging of lymph node status and whether the surgical methods lobectomy or segmentectomy show a difference with regard to upstaging. Two cohorts with a total of 618 patients were compared. The median age of the patients was 66 years and the majority had a history of smoking (88.9 %). The age of the patients had an effect on the surgical method ( $p=0.017$ ). Smoking status or gender had no significant effect on lymph node upstaging. Patients from the segmentectomy cohort had poorer median lung function preoperatively ( $p<0.001$ ). The majority of the patients had an adenocarcinoma (54.5 %), followed by a squamous cell carcinoma (27.2 %). Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) was the most frequently used surgical access method across both cohorts (47.2 %). Overall, upstaging of lymph node status was more common in the lobectomy cohort (88.3 %) and more likely in T2 tumors (56.2 %). It is shown that the increasing removal of individual lymph nodes is accompanied by postoperative upstaging ( $p=0.001$ ). The data from this study population are consistent with those of other studies in terms of age, gender distribution, histology, and surgical procedures. Other studies have also shown that lymph node upstaging is more common after open thoracotomy. Several comparisons between the surgical procedure and the type of resection did not reveal any difference in all-cause mortality, despite upstaging and postoperative therapy adapted from this. The choice of the surgical procedure ultimately depends on various factors, but the data show that depending on the surgical procedure a higher pN status can arise, which has an impact on the postoperative therapy. A possible adjustment could be to carry out even more precise preoperative staging, for example through the routine use of improved imaging methods. However, whether this increases the survival rate requires further investigation.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Abbas, A.E. (2018). Surgical Management of Lung Cancer: History, Evolution, and Modern Advances. *Curr Oncol Rep* 20, 98.
2. Affandi, K.A., Tizen, N.M.S., Mustangin, M., and Zin, R. (2018). p40 Immunohistochemistry Is an Excellent Marker in Primary Lung Squamous Cell Carcinoma. *J Pathol Transl Med* 52, 283-289.
3. Akhurst, T. (2018). Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer. *PET Clin* 13, 1-10.
4. Altorki, N., Wang, X., Kozono, D., Watt, C., Landrenau, R., Wigle, D., Port, J., Jones, D.R., Conti, M., Ashrafi, A.S., Liberman, M., Yasufuku, K., Yang, S., Mitchell, J.D., Pass, H., Keenan, R., Bauer, T., Miller, D., Kohman, L.J., Stinchcombe, T.E., Vokes, E. (2023). Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 388, 489-498.
5. Becker, N., Motsch, E., Trotter, A., Heussel, C.P., Dienemann, H., Schnabel, P.A., Kauczor, H.U., Maldonado, S.G., Miller, A.B., Kaaks, R., Stefan Delorme (2020). Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 146, 1503-1513.
6. Beckers, F., Werner, I., and Stoelben, E. (2015). Die chirurgische Therapie des Lungenkarzinom im Stadium I – Segmentresektion vs. Lobektomie. *Pneumologie* 69.
7. Bedat, B., Abdelnour-Berchtold, E., Perneger, T., Licker, M.J., Stefani, A., Krull, M., Perentes, J.Y., Krueger, T., Triponez, F., Karenovics, W., Michel Gonzalez (2019). Comparison of postoperative complications between segmentectomy and lobectomy by video-assisted thoracic surgery: a multicenter study. *J Cardiothorac Surg* 14, 189.
8. Bendixen, M., Jorgensen, O.D., Kronborg, C., Andersen, C., and Licht, P.B. (2016). Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic

surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17, 836-844.

9. Bertani, A., Gonfiotti, A., Nosotti, M., Ferrari, P.A., De Monte, L., Russo, E., Di Paola, G., Solli, P., Droghetti, A., Bertolaccini, L., Roberto Crisci; Italian VATS Group (2017). Nodal management and upstaging of disease: initial results from the Italian VATS Lobectomy Registry. *J Thorac Dis* 9, 2061-2070.
10. Bledsoe, T.J., Nath, S.K., and Decker, R.H. (2017). Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med* 38, 201-208.
11. Boss, G.R., and Seegmiller, J.E. (1981). Age-related physiological changes and their clinical significance. *West J Med* 135, 434-440.
12. Bundessamt, S. (2021). *Operationsprozeduren in Deutschland 2017*.
13. Cerfolio, R.J., Ghanim, A.F., Dylewski, M., Veronesi, G., Spaggiari, L., and Park, B.J. (2018). The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: A multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 155, 778-786.
14. Charloux, A., and Quoix, E. (2017). Lung segmentectomy: does it offer a real functional benefit over lobectomy? *Eur Respir Rev* 26.
15. Charloux, A., and Quoix, E. (2017). Lung segmentectomy: does it offer a real functional benefit over lobectomy? *Eur Respir Rev* 26.
16. Chen, K., Chen, H., Yang, F., Sui, X., Li, X., and Wang, J. (2017). Validation of the Eighth Edition of the TNM Staging System for Lung Cancer in 2043 Surgically Treated Patients With Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 18, e457-e466.

17. Chhieng, D.C., Cangiarella, J.F., Zakowski, M.F., Goswami, S., Cohen, J.M., and Yee, H.T. (2001). Use of thyroid transcription factor 1, PE-10, and cytokeratins 7 and 20 in discriminating between primary lung carcinomas and metastatic lesions in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer* 93, 330-336.
18. De Koning, H.J., van der Aalst, C.M., De Jong, P.A., Scholten, E.T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M.A., Lammers, J.J., Weenink, C., Yousaf-Khan, U., Horeweg, N., van 't Westeinde, S., Mathias Prokop, M., P. Mali, W., Hoesein, F., van Ooijen, P., Aerts, J., den Bakker, M.A., Thunnissen, E., Verschakelen, J., Vliementhart, R., Walter, J.E., Haaf, K., Groen, H., and Oudkerk, M. (2020). Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 382, 503-513.
19. De Leyn, P., Doooms, C., Kuzdzal, J., Lardinois, D., Passlick, B., Rami-Porta, R., Turna, A., Van Schil, P., Venuta, F., Waller, D., Lerut, T., Weder, W. (2014). Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 45, 787-798.
20. Depierre, A., Milleron, B., Moro-Sibilot, D., Chevret, S., Quoix, E., Lebeau, B., Braun, D., Breton, J.L., Lemarié, E., Gouva, S., Paillot, N., Bréchet, J.M., Janicot, H., Lebas, F.X., Terrioux, P., Clavier, J., Foucher, P., Monchâtre, M., Coëtmeur, D., Level, M.C., Leclerc, P., Blanchon, F., Rodier, J.M., Thiberville, L., Villeneuve, A., Westeel, V., Chastang, C. (2002). Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20, 247-253.
21. Detterbeck, F.C., Blasberg, J.D., Woodard, G.A., Decker, R.H., Kumbasar, U., Park, H.S., Mase Jr, V.J., Bade, B.C., Li, A.X., Brandt, W.S., Madoff, D.C. (2022). A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation—part 1: a guide to decision-making. *Journal of Thoracic Disease* 14, 2340-2356.



22. Detterbeck, F.C., Mase Jr, V.J., Li, A.X., Kumbasar, U., Bade, B.C., Park, H.S., Decker, R.H., Madoff, D.C., Woodard, G.A., Brandt, W.S., Blasberg, J.D. (2022). A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation—part 2: systematic review of evidence regarding resection extent in generally healthy patients. *Journal of Thoracic Disease* 14, 2357-2386.
23. DeVita, V.T., Jr., and Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 68, 8643-8653.
24. Duma, N., Santana-Davila, R., and Molina, J.R. (2019). Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 94, 1623-1640.
25. Erdmann, F., Spix, C., Katalinic, A., Christ, M., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., Treml, K., Vollmer, G., Weg-Remers, S., Barnes, B., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Gurung-Schönfeld, I., Haberland, J., Imhoff, M., Kraywinkel, K., Starker, A., von Berenberg-Gossler, P., Wienecke, A. (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018 (Robert Koch-Institut)*, pp. 172.
26. Felip, E., Altorki, N., Zhou, C., Csomai, T., Vynnychenko, I., Goloborodko, O., Luft, A., Akopov, A., Martinez-Marti, A., Kenmotsu, H., Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. (2021). Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398, 1344-1357.
27. Forde, P.M., Spicer, J., Lu, S., Provencio, M., Mitsudomi, T., Awad, M.M., Felip, E., Broderick, S.R., Brahmer, J.R., Swanson, S.J., Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N;

CheckMate 816 Investigators. (2022). Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 386, 1973-1985.

28. Schütte, W., Gütz, S., Nehls, W., Blum, T.G., Brückl, W., Buttman-Schweiger, N., Büttner, R., Christopoulos, P., Delis, S., Deppermann, K.M., Dickgreber, N., Eberhardt, W., Eggeling, S., Fleckenstein, J., Flentje, M., Frost, N., Griesinger, F., Grohé, C., Gröschel, A., Guckenberger, M., Hecker, E., Hoffmann, H., Huber, R.M., Junker, K., Kauczor, H.U., Kollmeier, J., Kraywinkel, K., Krüger, M., Kugler, C., Möller, M., Nestle, U., Passlick, B., Pfannschmidt, J., Reck, M., Reinmuth, N., Rube, C., Scheubel, R., Schumann, C., Sebastian, M., Serke, M., Stoelben, E., Stuschke, M., Thomas, M., Tufman, A., Vordermark, D., Waller, C., Wolf, J., Wolf, M., Wormanns, D. (2011). [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society--abridged version]. *Pneumologie* 65, e51-75.
29. Gonzalez-Rivas, D. (2016). Uniportal thoracoscopic surgery: from medical thoracoscopy to non-intubated uniportal video-assisted major pulmonary resections. *Ann Cardiothorac Surg* 5, 85-91.
30. Gray, H. (1918). *Grays*. Retrieved 21.01.2021, Online-Publikation; <https://www.bartleby.com/107/281.html>
31. Grover, H., Ross, T., and Fuller, E. (2020). Implementation of targeted screening for lung cancer in a high-risk population within routine NHS practice using low-dose computed tomography. *Thorax* 75, 348-350.
32. Harada, H., Okada, M., Sakamoto, T., Matsuoka, H., and Tsubota, N. (2005). Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 80, 2041-2045.
33. Hellwig, D.B.R.P.K.C.M. (2009). FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer A systematic review.

34. Herbst, R.S., Morgensztern, D., and Boshoff, C. (2018). The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 553, 446-454.
35. Herold, G. (2016). *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung; 2016; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis* (Köln: Gerd Herold Verlag).
36. Huber, R.M., and Tufman, A. (2014). [Lung cancer]. *Dtsch Med Wochenschr* 139, 545-552; quiz 553-546.
37. Hwang, J.K., Page, B.J., Flynn, D., Passmore, L., McCaul, E., Brady, J., Yang, I.A., Marshall, H., Windsor, M., Bowman, R.V., Naidoo, R., Guan, T., Philpot, S., Blake, M.E., Fong, K.M. (2020). Validation of the Eighth Edition TNM Lung Cancer Staging System. *J Thorac Oncol* 15, 649-654.
38. Hwang, Y., Kang, C.H., Kim, H.S., Jeon, J.H., Park, I.K., and Kim, Y.T. (2015). Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy on the patients with non-small cell lung cancer: a propensity score matching study. *Eur J Cardiothorac Surg* 48, 273-278.
39. Infante, M., Cavuto, S., Lutman, F.R., Passera, E., Chiarenza, M., Chiesa, G., Brambilla, G., Angeli, E., Aranzulla, G., Chiti, A., Scorsetti, M., Navarria, P., Cavina, R., Ciccarelli, M., Roncalli, M., Destro, A., Bottoni, E., Voulaz, E., Errico, V., Ferraroli, G., Finocchiaro, G., Toschi, L., Santoro, A., Alloisio, M.; DANTE Study Group. (2015). Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 191, 1166-1175.
40. Iyoda, A., Azuma, Y., and Sano, A. (2020). Neuroendocrine tumors of the lung: clinicopathological and molecular features. *Surg Today* 50, 1578-1584.

41. Jones, G.D., Caso, R., Choe, G., Tan, K.S., Connolly, J.G., Dycoco, J., Molena, D., Park, B.J., Huang, J., Adusumilli, P.S., Bott, M.J., Downey, R.J., Travis, W.D., Jones, D.R., Rocco, G. (2021). Intentional Segmentectomy for Clinical T1 N0 Non-small Cell Lung Cancer: Survival Differs by Segment. *Ann Thorac Surg* 111, 1028-1035.
42. Kirsch, C.M., Baum, R.P., and Hellwig, D. (2018). FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer. *Nuklearmedizin* 48, 59-69.
43. Kneuert, P.J., and Merritt, R.E. (2019). Lobectomy for patients with marginal pulmonary function: an indication for robotics. *J Thorac Dis* 11, E86-E87.
44. Koryllos, A. (2020). Staging bei thorakalen Malignomen. In *Thoraxchirurgie*, pp. 1-9.
45. Kramer, S., and Wirtz, H. (2022). [Moleculare Pathologie in der Behandlung von Lungentumoren-Interdisziplinäre Sichtweise der Bedeutung in der Thoraxchirurgie]. *Chirurg* 93, 485-489.
46. Kraywinkel, K., and Schönfeld, I. (2018). Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 24, 946-951.
47. Kumar, A., Deng, J.Z., Raman, V., Okusanya, O.T., Baiu, I., Berry, M.F., D'Amico, T.A., and Yang, C.J. (2021). A National Analysis of Minimally Invasive Vs Open Segmentectomy for Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 33, 535-544.
48. Landreneau, R.J., Normolle, D.P., Christie, N.A., Awais, O., Wizorek, J.J., Abbas, G., Pennathur, A., Shende, M., Weksler, B., Luketich, J.D., Schuchert, M.J. (2014). Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy

for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Clin Oncol* 32, 2449-2455.

49. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). (2018). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL. Retrieved 25.03.2021, Online-Publikation; <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>
50. Li, L.T., Jiang, G., Chen, Q., and Zheng, J.N. (2015). Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol Med Rep* 11, 1566-1572.
51. Lim, S.M., Hong, M.H., and Kim, H.R. (2020). Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. *Immune Netw* 20, e10.
52. Mairinger, T. (2019). [Histology, cytology and molecular diagnostics of lung cancer]. *Pathologie* 40, 649-661.
53. Mao, Y., Yang, D., He, J., and Krasna, M.J. (2016). Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 25, 439-445.
54. Martin-Ucar, A.E., Nakas, A., Pilling, J.E., West, K.J., and Waller, D.A. (2005). A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 27, 675-679.
55. Matsui, T., Takahashi, Y., Shirai, S., Nakanishi, K., Nakada, T., Sakakura, N., Haneda, H., Okuda, K., Nakanishi, R., and Kuroda, H. (2021). Comparison of surgical outcomes between thoracoscopic anatomical sublobar resection including and excluding subsegmentectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*.
56. McNally, P.A., and Arthur, M.E. (2020). Mediastinoscopy. In *StatPearls (Treasure Island (FL))*.

57. Melosky, B. (2018). Advanced typical and atypical carcinoid tumours of the lung: management recommendations. *Curr Oncol* 25, S86-S93.
58. Mills, S.E. (2004). *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. Vol. 2 Vol. 2 (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins).
59. Mima, T., and Okada, M. (2020). Are segmentectomy and lobectomy comparable in terms of curative intent for early stage non-small cell lung cancer? *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 68, 703-706.
60. Molina, J.R., Yang, P., Cassivi, S.D., Schild, S.E., and Adjei, A.A. (2008). Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 83, 584-594.
61. Nakazawa, S., Shimizu, K., Mogi, A., and Kuwano, H. (2018). VATS segmentectomy: past, present, and future. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 66, 81-90.
62. National Lung Screening Trial Research, T., Aberle, D.R., Berg, C.D., Black, W.C., Church, T.R., Fagerstrom, R.M., Galen, B., Gareen, I.F., Gatsonis, C., Goldin, J., Gohagan, J.K., Hillman, B., Jaffe, C., Kramer, B.S., Lynch, D., Marcus, P.M., Schnall, M., Sullivan, D.C., Sullivan, D., Zylak, C.J. (2011). The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 258, 243-253.
63. Nguyen, D., Gharagozloo, F., Tempesta, B., Meyer, M., and Gruessner, A. (2019). Long-term results of robotic anatomical segmentectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 55, 427-433.
64. O'Brien, M., Paz-Ares, L., Marreaud, S., Dafni, U., Oselin, K., Havel, L., Esteban, E., Isla, D., Martinez-Marti, A., Faehling, M., Tsuboi, M., Lee, J.S., Nakagawa, K., Yang, J., Samkari, A., Keller, S.M., Mauer, M., Jha, N., Stahel, R., Besse, B., Peters, S.; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators.

- (2022). Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23, 1274-1286.
65. Onkologie, L. (2018). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Lang- version 1.0 AWMF-Registernummer: 020/007OL. Retrieved 25.04.2021, Online-Publikation; <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>
66. Pedersen, J.H., Ashraf, H., Dirksen, A., Bach, K., Hansen, H., Toennesen, P., Thorsen, H., Brodersen, J., Skov, B.G., Dossing, M., Mortensen, J., Richter, K., Clementsen, P., Seersholm, N. (2009). The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 4, 608-614.
67. Planchard, D., Besse, B., Groen, H.J.M., Souquet, P.J., Quoix, E., Baik, C.S., Barlesi, F., Kim, T.M., Mazieres, J., Novello, S., Rigas, J.R., Upalawanna, A., D'Amelio, A.M. Jr., Zhang, P., Mookerjee, B., Johnson, B.E. (2016). Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17, 984-993.
68. Prosch, H. (2017). [Pulmonary carcinoid tumors]. *Radiologe* 57, 397-406.
69. Prosch, H., and Ebner, L. (2019). [Lung cancer screening]. *Radiologe* 59, 19-22.
70. Saji, H., Okada, M., Tsuboi, M., Nakajima, R., Suzuki, K., Aokage, K., Aoki, T., Okami, J., Yoshino, I., Ito, H., Okumura, N., Yamaguchi, M., Ikeda, N., Wakabayashi, M., Nakamura, K., Fukuda, H., Nakamura, S., Mitsudomi, T., Watanabe, S.I., Asamura, H.; West Japan Oncology Group and Japan Clinical Oncology Group. (2022). Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre,

open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 399, 1607-1617.

71. Salehi-Rad, R., Li, R., Paul, M.K., Dubinett, S.M., and Liu, B. (2020). The Biology of Lung Cancer: Development of More Effective Methods for Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Clin Chest Med* 41, 25-38.
72. Sandler, A., Gray, R., Perry, M.C., Brahmer, J., Schiller, J.H., Dowlati, A., Lilienbaum, R., and Johnson, D.H. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355, 2542-2550.
73. Schiergens, T. (2019). *Basics Chirurgie* (München: Urban Fischer Verlag).
74. Schneider, P., Kruschewski, M., and Buhr, H.J. (2018). *Thoraxchirurgie für den Allgemein- und Viszeralchirurgen* (Heidelberg: Springer Berlin).
75. Seijo, L.M., and Zulueta, J.J. (2017). Understanding the Links Between Lung Cancer, COPD, and Emphysema: A Key to More Effective Treatment and Screening. *Oncology (Williston Park)* 31, 93-102.
76. Sesti, J., Langan, R.C., Bell, J., Nguyen, A., Turner, A.L., Hilden, P., Leshchuk, K., Dabrowski, M., and Paul, S. (2020). A Comparative Analysis of Long-Term Survival of Robotic Versus Thoracoscopic Lobectomy. *Ann Thorac Surg* 110, 1139-1146.
77. Shapiro, M., Kadakia, S., Lim, J., Breglio, A., Wisnivesky, J.P., Kaufman, A., Lee, D.S., and Flores, R.M. (2013). Lobe-specific mediastinal nodal dissection is sufficient during lobectomy by video-assisted thoracic surgery or thoracotomy for early-stage lung cancer. *Chest* 144, 1615-1621.
78. Shields, M.D., Marin-Acevedo, J.A., and Pellini, B. (2021). Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 41, 1-23.



79. Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Boffetta, P., Brennan, P., Darby, S.C., Forastiere, F., Fortes, C., Gaborieau, V., Gerken, M., Gonzales, C.A., Jöckel, K.H., Kreuzer, M., Merletti, F., Nyberg, F., Pershagen, G., Pohlabein, H., Rösch, F., Whitley, E., Wichmann, H.E., 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, 876-887.
80. Sinn, K., Stork, T., Steindl, A., Lang, G., Matilla, J.R., Taghavi, S., Klepetko, W., Klikovits, T., and Hoda, M.A. (2018). Anatomische Segmentektomie beim nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium I erbringt vergleichbare Langzeitergebnisse verglichen mit der Lobektomie. In 27 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie.
81. Spiro, S.G., Gould, M.K., Colice, G.L., and American College of Chest, P. (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, 149S-160S.
82. Stamatis, G., Leschber, G., Schwarz, B., Brintrup, D.L., Flossdorf, S., Passlick, B., Hecker, E., Kugler, C., Eichhorn, M., Krbek, T., Eggeling, S., Hatz, R., Müller, M.R., Hillinger, S., Aigner, C., Jöckel, K.H. (2022). Survival outcomes in a prospective randomized multicenter Phase III trial comparing patients undergoing anatomical segmentectomy versus standard lobectomy for non-small cell lung cancer up to 2 cm. *Lung Cancer* 172, 108-116.
83. Stang, A., Schuler, M., Kowall, B., Darwiche, K., Kuhl, H., and Jöckel, K.H. (2015). Lung Cancer Screening Using Low Dose CT Scanning in Germany. Extrapolation of results from the National Lung Screening Trial. *Dtsch Arztebl Int* 112, 637-644.

84. Su, Y.-C., Hsu, Y.-C., and Chai, C.-Y. (2006). Role Of TTF-1, CK20, And CK7 Immunohistochemistry for Diagnosis of Primary and Secondary Lung Adenocarcinoma. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 22, 14-19.
85. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71, 209-249.
86. Theegarten, D., and Hager, T. (2016). [Pathology of lung cancer]. *Radiologe* 56, 777-785.
87. Thunnissen, E., Borczuk, A.C., Flieder, D.B., Witte, B., Beasley, M.B., Chung, J.H., Dacic, S., Lantuejoul, S., Russell, P.A., den Bakker, M., Botling, J., Brambilla, E., de Cuba, E., Geisinger, K.R., Hiroshima, K., Marchevsky, A.M., Minami, Y., Moreira, A., Nicholson, A.G., Yoshida, A., Tsao, M.S., Warth, A., Duhig, E., Chen, G., Matsuno, Y., Travis, W.D., Butnor, K., Cooper, W., Mino-Kenudson, M., Motoi, N., Poleri, C., Pelosi, G., Kerr, K., Aisner, S.C., Ishikawa, Y., Buettner, R.H., Keino, N., Yatabe, Y., Noguchi, M. (2017). The Use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Its Differential Diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. *J Thorac Oncol* 12, 334-346.
88. Tsim, S., O'Dowd, C.A., Milroy, R., and Davidson, S. (2010). Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir Med* 104, 1767-1774.
89. Tyczynski, J.E., Bray, F., and Parkin, D.M. (2003). Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 4, 45-55.
90. UK, C.R. (2014). Diagram showing the removal of a whole lung. Retrieved 13.03.2021, [Online-Publikation](#);

[https://en.wikipedia.org/wiki/File:Diagram\\_showing\\_the\\_removal\\_of\\_a\\_whole\\_lung\\_\(pneumonectomy\)\\_CRUK\\_365.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Diagram_showing_the_removal_of_a_whole_lung_(pneumonectomy)_CRUK_365.svg)

91. UK, C.R. (2014). Diagram showing video assisted thoracoscopy. Online-Publikation;  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram\\_showing\\_video\\_assisted\\_thoracoscopy\\_\(VATS\)\\_CRUK\\_378.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_showing_video_assisted_thoracoscopy_(VATS)_CRUK_378.svg)
92. Valdivia, D., Langehegermann, L., and Aigner, C. (2021). Lobectomy as lung volume reduction surgery in a patient with previous contralateral bilobectomy. *Ann Thorac Surg*.
93. Wakelee, H.A., Altorki, N.K., Zhou, C., Csósz, T., Vynnychenko, I.O., Goloborodko, O., Luft, A., Akopov, A., Martinez-Marti, A., Kenmotsu, H., Chen, Y.M., Chella, A., Sugawara, S., Voong, D., Wu, F., Yi, J., Deng, Y., McClelland, M., Bennett, E., Gitlitz, B., Wakelee, H.; IMpower010 Investigators. (2021). Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 39, 8500-8500.
94. Wang, S., Zimmermann, S., Parikh, K., Mansfield, A.S., and Adjei, A.A. (2019). Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc* 94, 1599-1622.
95. Weatherford, D.A., Stephenson, J.E., Taylor, S.M., and Blackhurst, D. (1995). Thoracoscopy versus thoracotomy: indications and advantages. *Am Surg* 61, 83-86.
96. Wienecke, A., and Kraywinkel, K. (2018). Tobacco-associated cancers in Germany- incidence and mortality trends since 1995. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61, 1399-1406.

97. Wittekind, C. (2020). *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, Vol 8. Auflage (Weinheim: Wiley-VCH).
98. Wu, Y.L., Tsuboi, M., He, J., John, T., Grohe, C., Majem, M., Goldman, J.W., Laktionov, K., Kim, S.W., Kato, T., Vu, H.V., Lu, S., Lee, K.Y., Akewanlop, C., Yu, C.J., de Marinis, F., Bonanno, L., Domine, M., Shepherd, F.A., Zeng, L., Hodge, R., Atasoy, A., Rukazenzov, Y., Herbst, R.S.; ADAURA Investigators. (2020). Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383, 1711-1723.
99. Yang, S., Guo, W., Chen, X., Wu, H., and Li, H. (2018). Early outcomes of robotic versus uniportal video-assisted thoracic surgery for lung cancer: a propensity score-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 53, 348-352.
100. Zirafa, C., Aprile, V., Ricciardi, S., Romano, G., Davini, F., Cavaliere, I., Ali, G., Fontanini, G., and Melfi, F. (2019). Nodal upstaging evaluation in NSCLC patients treated by robotic lobectomy. *Surg Endosc* 33, 153-158.

## 10 Abkürzungsverzeichnis

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen, medizinischen Fachgesellschaften

BRAF - B-rapidly accelerated fibrosarcoma

CCT – Computertomographie des Schädels

CK - Zytokeratin

COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CT – Computertomographie

DLCO (%) – Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide

EBUS-TBNA – endobronchialer Ultraschall mit transbronchialer Feinnadelaspiration

EGFR - epidermal growth factor receptor

FEV1 (%) – forcierte expiratorische Einsekundenkapazität in %

FEV1 (l) – forcierte expiratorische Einsekundenkapazität in Litern

ICI - Immun-Checkpoint-Inhibitoren

LDCT – Low-Dose-CT

LK - Lymphknoten

MRT – Magnetresonanztherapie

NET – neuroendokriner Tumor

NSCLC – nicht-kleinzelliges Karzinom

PD-L1 - programmed death-ligand 1

PD1 - programmed cell death protein 1

PEC – Plattenepithelkarzinom

PET-CT – Positronen-Emissions-Tomographie Computertomographie

RATS – roboterassistierte Thorakoskopie

SCLC – kleinzelliges Karzinom

TTF - Thyroidalen Transkriptionsfaktor

UICC - Union internationale contre cancer

VATS – videoassistierte Thorakoskopie

WHO – Weltgesundheitsorganisation

ZfKD - Zentrum für Krebsregisterdaten

## 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 TNM-Klassifikation (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie, modifiziert) .....	15
Tabelle 2 UICC-Stadien (Wittekind, 2020).....	16
Tabelle 3: Kohortenvergleich .....	34
Tabelle 4 Präoperative Funktionskapazität.....	38
Tabelle 5 Upstaging vs. Non-Upstaging.....	40
Tabelle 6 Präoperative Lungenfunktion im Vergleich zum postoperativen N-Status....	43

## 12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ( <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0EGMBG">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0EGMBG</a> ).....	18
Abbildung 2: Links schematische Darstellung des anterolateraler Zugangsweg, rechts Darstellung der posterolateralen Zugangswegs (modifiziert nach Grey, 1918) .....	19
Abbildung 3: Die Resektionsarten Pneumonektomie (links), Lobektomie (mittig), Segmentektomie (rechts) am Beispiel des linken Lungenflügels (Modifiziert nach Cancer Research UK, 2014) .....	20
Abbildung 4: Darstellung einer VATS (Cancer Research UK, 2014) .....	23
Abbildung 5: Darstellung der Histologieverteilung bezogen auf das operative Resektionsverfahren .....	34
Abbildung 5: Daten des Patientenkollektivs der Segment- und Lobektomiekohorte ....	36
Abbildung 6: Darstellung der entnommenen Lymphknoten und den postoperativen Ergebnisse aus der Kohorte der Segment- und Lobektomiekohorte .....	36
Abbildung 7: Darstellung der präoperativen Lungenfunktionsparameter aus der Kohorte der Segment- und Lobektomiekohorte .....	38
Abbildung 8: Daten des Patientenkollektivs der Kohorte kein Lymphknoten-Upstaging vs. Lymphknotenupstaging.....	41
Abbildung 10: Darstellung des Raucherstatus bezogen auf das Upstaging .....	41
Abbildung 9: Darstellung der entnommenen Lymphknoten und den postoperativen Ergebnisse aus der Kohorte kein Lymphknoten-Upstaging vs. Lymphknotenupstaging .....	42
Abbildung 10: Vergleich der durchgeführten Segment- und Lobektomien hinsichtlich eines postoperativen Upstagings .....	42
Abbildung 10: Darstellung der präoperativen Lungenfunktionsparameter aus der Kohorte kein Lymphknoten-Upstaging vs. Lymphknotenupstaging .....	43

### 13 Danksagung

Allen voran möchte ich mich herzlich bei Herrn Univ.-Professor Clemens Aigner bedanken, der mir die Gelegenheit bot diese Studie durchzuführen und die Arbeit zu verfassen. Des Weiteren danke ich sehr Herrn Dr. Balazs Hegedüs, der mir während der Dissertation allzeit zur Seite stand, zu jeder Zeit mit seiner unglaublichen Expertise half viele Hürden zu überbrücken und mich stets motivierte.

Das größte Dankeschön gilt meinen Eltern Frau Akram Abbassi und Herrn Dipl.-Ing. Mehdi Abbassi. Beide lehrten mich früh, dass im Leben nichts unmöglich ist und man alles erreichen kann, wenn man diszipliniert genug ist. Besonders inspirierend für mich war meine Mutter, die nach dem frühen Ableben meines Vaters wie eine wahrhaftige Löwin für uns kämpfte. Ich danke euch beiden sehr für die bedingungslose Liebe und Unterstützung, die ich erfahren durfte.

Ein weiteres besonderes Dankeschön gilt meinem großartigen Ehemann und dem Vater unserer Kinder Dr. med. David Ashrafnia, der seit dem ersten Tag unseres Zusammenkommens der Fels in meiner Brandung ist. Vielen Dank für deine Geduld, deine Unterstützung, deine stetige Motivation und deinen Rückhalt den du mir botest in jeder unserer Lebenslagen. Dir habe ich viel zu verdanken Eshgham. Auch meiner Zwillingsschwester und Seelenverwandten Pegah gilt mein außerordentliches Dankeschön, danke für deine selbstlose Unterstützung und Liebe. Danke, dass du immer an mich geglaubt hast, besonders dann, als es mir selber schwer fiel.

Diese Arbeit ist meinen Eltern Akram und Mehdi Abbassi gewidmet und meinen Kindern. Papi mögest du in Frieden ruhen.



## 14 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.