

Aus der
Klinik für Thoraxchirurgie
des Evangelischen Klinikums Niederrhein Duisburg
Chefarzt: Prof. Dr. med. A. Granetzny
Lehrstuhl: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**Auswirkungen der neoadjuvanten Radiochemotherapie
in fortgeschrittenen Stadien des nichtkleinzelligen
Bronchialkarzinoms**

Eine retrospektive Analyse mit Follow-up

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Maleen Ring
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Andreas Granetzny

Zweitgutachter: PD Dr. med. Thomas Schroeder

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Vortrag:

- 2020 Ring M., Granetzny A.: Neoadjuvante Chemoradiotherapie in fortgeschrittenen Stadien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms – eine retrospektive Analyse, *Online Symposium der medRSD 2020*
- 2021 Ring M., Granetzny A.: Neoadjuvante Chemoradiotherapie in fortgeschrittenen Stadien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms – eine retrospektive Analyse, *138. Deutscher Chirurgen Kongress 2021*

Zusammenfassung

Auswirkungen der neoadjuvanten Chemoradiotherapie in fortgeschrittenen Stadien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Einleitung: Weltweit ist das Bronchialkarzinom gleichermaßen unter Männern und Frauen der am häufigsten zum Tode führende Tumor. Circa 1,5 Millionen neue Fälle werden global pro Jahr diagnostiziert. 80% davon sind der histologischen Entität eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms zuzuordnen. Die chirurgische Resektion des Tumors gilt unter allen verfügbaren Therapieoptionen als das präferierte Verfahren. Da jedoch der Großteil aller Karzinome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits fortgeschritten ist, lassen sich nur circa 20 bis 25% der Erkrankten einer kurativen Resektion zuführen. Folglich resultiert eine 5-Jahres-Überlebensrate des NSCLC über alle Stadien hinweg von nur circa 14%, was multimodale Therapiekonzepte in den Vordergrund rückte. Ein *neoadjuvantes* Therapiekonzept soll die Tumormasse verkleinern, eine Resektion damit ermöglichen, organschonendere Eingriffe mit sich bringen sowie eine direkte Auswirkung auf das Gesamtüberleben (OS) und krankheitsfreie Überleben (DFS) haben. **Material und Methoden:** Diese retrospektive Analyse mit *Follow-up* untersuchte die Auswirkungen einer *neoadjuvanten* Chemoradiotherapie an 85 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS, wobei die Erstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven wesentlich war. **Ergebnisse:** Patienten erkrankten im Median mit 59 Jahren (33-75). Frauen erkrankten im Schnitt zwei Jahre eher als Männer (57,57 vs. 59,44). Die mediane *Follow-up*-Zeit lag bei 30 Monaten. Das OS über den gesamten Beobachtungszeitraum (125 Monate) betrug 28,2% bei einem Median der kumulativen Überlebenszeit von 45 Monaten. Weiterhin erfolgte eine Auswertung des tumorspezifischen Überlebens. Hier lag die Wahrscheinlichkeit bei 37,5% mit einem Median von 69 Monaten. Patienten mit einem niedrigen T-Tumor hatten nach Kaplan-Meier eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als fortgeschrittene T-Tumore, es zeigte sich jedoch keine Signifikanz ($p = 0,189$ im Log-Rank-Test). Signifikant stellte sich das Überleben abhängig vom N-Befall dar ($p = < 0,001$). Patienten mit einer N0-Situation hatten einen klaren Überlebensvorteil. Signifikanz ergab sich im t-Test für eine Tumorremission sowie ein *nodales Downstaging*. Für einen Zeitintervall von 60 Monaten zeigte sich ein Median für das OS von 45 Monaten. 46% betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit. Für das DFS berechnet befand sich der Median bei 18 Monaten, mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 31%. Die meisten Patienten befanden sich in einem Stadium IIIA ($n=25$), weswegen hierfür eigens eine Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgte. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 43% mit einem Median von 28 Monaten. **Zusammenfassung:** In Übereinstimmung mit den Daten der aktuell verfügbaren evidenzbasierten Literatur erhöht eine präoperative Chemoradiotherapie mit anschließender Operation das mediane OS und DFS, gleichermaßen auch für das Stadium IIIA. Ferner zeigt sich ein signifikantes *nodales Downstaging* sowie eine Reduktion der Tumormasse.

Summary

Outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer

Introduction: Lung cancer still represents the leading cause of cancer mortality worldwide equally among men and women. Each year 1.5 million new cases of lung cancer are diagnosed in the world. Approximately 80% of these cases are non-small-cell lung cancer (NSCLC). Surgery is regarded as the best treatment option for patients diagnosed with lung cancer. However, only 20 to 25% of patients are suitable for potentially curative resection, because a large part of tumors are only diagnosed in a locally advanced disease. Therefore, it results in a 5-year-survival of only 14% across all stages of disease. Because of this poor long term survival of lung cancer patients multimodality oncological treatment strategies become more important. A *neoadjuvant* therapy is meant to reduce the tumor size which allows the resection of the tumor and increases the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). **Methods:** 85 patients with locally advanced disease were included in this retrospective analysis with *Follow-up*. The data was evaluated using SPSS. OS and DFS were analysed using the Kaplan-Meier method. **Results:** Patients contracted cancer at the median age of 59 (range 33-75). On average, women fell ill two years earlier than men (57.57 vs. 59.44). The median duration of *Follow-up* was 30 months. Overall survival was 28.2% at 125 months with median survival of 45 months. Furthermore, an evaluation of the tumor-specific survival was conducted. Overall survival was 37.5% with median survival of 69 months. The survival probability was better in patients with lower T-tumors than in advanced ones using the Kaplan-Meier method, but there was no significant association (log-rank test $p = 0.189$). A statistically significant difference was found in survival depending on nodal stage ($p = < 0.001$). There was a survival advantage for patients with negative nodal stage. This analysis showed also a significant reduction in tumor size and nodal downstaging using the t test. The 5-year overall survival rate was 46% with median survival of 45 months. The 5-year disease-free survival rate was 31% with median survival of 18 months. Most patients were diagnosed in clinical stage IIIA (n=25). The 5-year survival rate in patients with this stage was 43%, with a median survival of 28 months. **Conclusion:** In accordance with currently available data preoperative chemoradiotherapy followed by surgery increases the OS and DFS in patients with non-small-cell lung cancer. Furthermore, a significant nodal downstaging, as well as a reduction in tumor size, is shown.

Abbildungsverzeichnis

	Seite	
Abbildung 1:	Schema der klinischen Therapieoptionen für das UICC-Stadium IIIA	12
Abbildung 2:	Schema der klinischen Therapieoptionen für das UICC-Stadium IIIB	13
Abbildung 3:	Verteilung des histologischen Subtyps innerhalb der Kohorte	25
Abbildung 4:	Verteilung der Tumorstadien prätherapeutisch in %	26
Abbildung 5:	Verteilung der Tumorstadien posttherapeutisch in %	26
Abbildung 6:	Verteilung des <i>Nodalstatus</i> prätherapeutisch in %	27
Abbildung 7:	Verteilung des <i>Nodalstatus</i> posttherapeutisch in %	28
Abbildung 8:	Liegedauer postoperativ in Tagen	35
Abbildung 9:	Kumulatives Gesamtüberleben der Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum	36
Abbildung 10:	Kumulatives tumorspezifisches Überleben der Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum	37
Abbildung 11:	Kumulatives Überleben stratifiziert nach Tumorstadium (ypT)	38
Abbildung 12:	Kumulatives Überleben stratifiziert nach <i>Nodalstatus</i> (ypN)	39
Abbildung 13:	Kumulatives Gesamtüberleben (OS) über den Zeitraum von 5 Jahren	40
Abbildung 14:	Kumulatives krankheitsfreies Überleben über den Zeitraum von 5 Jahren	41
Abbildung 15:	Kumulatives Überleben der Patienten im Stadium IIIA über den Zeitraum von 5 Jahren	42
Abbildung 16:	Kumulatives Überleben der Patienten abhängig vom Geschlecht über den Zeitraum von 5 Jahren	43
Abbildung 17:	Übersicht der lebenden/bereits verstorbenen Patienten	44

Abkürzungsverzeichnis

BSK	Bronchoskopie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
cCT	craniale Computertomographie
CTX	Chemotherapie
df	Degrees of Freedom, Freiheitsgrade
DFS	Disease Free Survival
EBUS	endobronchialer Ultraschall
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IBM	International Business Machines Corporation
KHK	koronare Herzkrankheit
Ki67	Antigen/Protein Ki-67
LCNEC	Large Cell Neuroendocrine Carcinoma
LK	Lymphknoten
MiB1	Molecular Immunology Borstel
MRT	Magnetresonanztomographie
MSK	Mediastinoskopie
NRW	Nordrhein-Westfalen
NSCLC	non-small-cell lung cancer
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OS	Overall Survival
PE	Probeentnahme
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RTX	Radiotherapie
SCLC	small-cell lung cancer
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TLCO	Diffusionskapazität (Kohlenmonoxid-Transferfaktor)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜLR	Überlebensrate
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms; 8. Auflage der UICC 2017	6
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms; 8. Auflage der UICC 2017	7
Tabelle 3: Klassifikation der Untergruppen des Stadiums IIIA(N2) nach Robinson et al.	7
Tabelle 4: Spezifizierung der Kategorie M-Fernmetastasen; 8. Auflage der UICC 2017	9
Tabelle 5: Veränderung des <i>Nodalstatus</i> (prä- vs. posttherapeutisch)	28
Tabelle 6: Übersicht der Fernmetastasierung vor <i>neoadjuvanter</i> Therapie (M-Status)	29
Tabelle 7: Übersicht der prätherapeutischen Daten	31
Tabelle 8: Übersicht der posttherapeutischen Daten	31
Tabelle 9: Übersicht Wirkstoffkombinationen der <i>neoadjuvanten</i> Chemotherapie	32
Tabelle 10: Übersicht der präoperativen Radiotherapie	33
Tabelle 11: Übersicht <i>Restaging</i>	33
Tabelle 12: Übersicht Operationsverfahren	34
Tabelle 13: Übersicht der postoperativen Komplikationen	34
Tabelle 14: Übersicht der <i>adjuvant</i> erfolgten Therapie	35
Tabelle 15: Vergleich OS, DFS und der Überlebensdaten des Stadiums IIIA	42
Tabelle 16: Überleben stratifiziert nach Rezidiv, Metastasierung oder tumorfrei	45
Tabelle 17: Tumorbedingte Todesursachen differenziert nach Rezidivierung und Metastasierung	45

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	INZIDENZ UND MORTALITÄT	2
1.2	HISTOPATHOLOGIE DES NSCLC.....	2
1.2.1	Plattenepithelkarzinom.....	3
1.2.2	Adenokarzinom	3
1.2.3	Großzelliges Karzinom.....	4
1.2.4	Neuroendokrine Tumoren	4
1.2.5	Weitere histopathologische Subtypen	5
1.3	TNM-KLASSIFIKATION DES NSCLC	5
1.3.1	Stadieneinteilung des NSCLC.....	7
1.4	METASTASIERUNG	8
1.4.1	Orte häufiger Metastasierung	8
1.5	THERAPIEOPTIONEN DES NSCLC	9
1.5.1	Kontroversen der multimodalen Therapie.....	14
1.5.2	Operative Therapie.....	14
1.6	ZIELE DER DISSERTATION.....	16
2	MATERIAL UND METHODEN	18
2.1	STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV	18
2.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	18
2.2	METHODIK	19
2.2.1	Krankenakte.....	19
2.2.2	Follow-up	21
2.3	STATISTISCHE ANALYSE.....	22
3	ERGEBNISSE	24
3.1	STATISTIK DER RETROSPEKTIVEN DATEN	24
3.1.1	Patientenkollektiv und klinisch-pathologische Daten	24
3.1.2	Auswertung der <i>neoadjuvanten</i> Therapie.....	32
3.1.3	Operationsverfahren, postoperative Komplikationen und Liegedauer.....	33
3.1.4	Auswertung der <i>adjuvanten</i> Therapie.....	35
3.2	STATISTIK DER PROSPEKTIVEN DATEN.....	36
3.2.1	Kaplan-Meier-Überlebenskurven.....	36

3.2.2	Differenzierte Auswertung des Follow-ups (Rezidiv, Metastasierung und Todesursache).....	44
4	DISKUSSION	46
5	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	62
6	DANKSAGUNG	68
7	LEBENS LAUF	69

1 Einleitung

Weltweit werden jedes Jahr circa 1,5 Millionen neue Fälle an Bronchialkarzinomen diagnostiziert [1, 2]. 80 bis 85% der Karzinome sind vom Typ des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC für *non-small-cell lung cancer*) [2, 3]. Das NSCLC umfasst im Wesentlichen drei histologische Subtypen, nämlich das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom [3]. Innerhalb dieser Subtypisierung ist das Plattenepithelkarzinom in älteren Schriften als das am häufigsten diagnostizierte beschrieben, welches jedoch nach und nach durch das Adenokarzinom als vordergründige Entität abgelöst wurde [4].

Für Europa wird die Inzidenz des NSCLC mit 52,5/100.000 Einwohnern pro Jahr angegeben [1]. In Deutschland erkrankten im Jahr 2016 35.960 Männer und 21.500 Frauen an einem Bronchialkarzinom [5].

Ein Großteil des NSCLC wird erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Dies hat zur Folge, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei NSCLC über alle Stadien hinweg schätzungsweise nur 14% beträgt [3]. Grundsätzlich wird in der Literatur angegeben, dass die chirurgische Resektion des Tumors unter allen verfügbaren Therapieoptionen das Verfahren der Wahl ist [1-3]. Darüber hinaus können nur etwa 20 bis 25% aller Patienten mit NSCLC bei Diagnose des Karzinoms im fortgeschrittenem Stadium einer kurativen Resektion zugeführt werden können [2, 3].

Für die Patientengruppe, die bei Diagnosestellung als inoperabel gilt, kann die *neoadjuvante* Chemo- oder Chemoradiotherapie eine wichtige Therapieoption sein.

Die schlechte Prognose bei NSCLC sowie der geringe Anteil an Karzinomen, der als operabel eingestuft wird, führte zu einem Umdenken hinsichtlich der Therapieoptionen beziehungsweise zu deren Ergänzung durch *neoadjuvante* und/oder *adjuvante* Verfahren.

Einige Metaanalysen und Reviews haben *neoadjuvant* therapierte und anschließend operierte Patientinnen und Patienten (im Folgenden als Patienten bezeichnet) mit solchen verglichen, die als einzige Therapieoption eine chirurgische Intervention erhalten haben. Zusammenfassend stellen diese Arbeiten dar, dass eine präoperative Chemotherapie das mediane Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) positiv beeinflusst [1-4, 6-9]. Rosell et al. beschreiben 1994 in einer randomisierten Studie eindeutig, dass eine präoperative Chemotherapie das mediane Überleben der Patientengruppe mit NSCLC erhöht.

Ferner kann eine *neoadjuvante* Therapie dazu eingesetzt werden, ein inoperables Bronchialkarzinom einer chirurgischen Intervention zugänglich zu machen. Durch eine präoperative Intervention ist eine Verkleinerung der Tumorgröße möglich und infolgedessen steigt die Wahrscheinlichkeit der Operabilität an. Weiterhin können entstandene Mikrometastasen eradiziert sowie der Lymphknotenstatus positiv beeinflusst werden [2, 3, 10].

Aufgrund der verfügbaren Evidenz und der daraus abgeleiteten interdisziplinären S3-Leitlinie bezüglich der Therapie des Bronchialkarzinoms wird die Empfehlung ausgesprochen, insbesondere Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Bronchialkarzinom *neoadjuvant* zu therapieren.

1.1 Inzidenz und Mortalität

Weltweit ist das Bronchialkarzinom der bei Männern und Frauen gleichermaßen am häufigsten zum Tode führende maligne Tumor [11]. Global gesehen werden jährlich etwa 1,5 Millionen neue Fälle diagnostiziert, wovon sich 80 bis 85% zur Subtypisierung des NSCLC zählen lassen [1, 2]. Die Inzidenz des Bronchialkarzinoms in Europa wird mit 52,5 pro 100.000 Einwohnern angegeben [1]. Deutschlandweit liegt diese für Männer bei 65 und für Frauen bei 21 pro 100.000 Einwohner/Jahr. Regional auf Nordrhein-Westfalen bezogen, lässt sich eine höhere Inzidenzrate mit 100,5 bei Männern und 62,6 bei Frauen pro 100.000 Einwohnern/Jahr erkennen. 2016 sind in NRW 8.864 Männer und 5.702 Frauen neu an einem Lungentumor erkrankt [12].

Betrachtet man die weltweite Mortalität ausgehend von Tumoren, findet man auch hier an erster Stelle das Bronchialkarzinom mit ungefähr 1,4 bis 1,6 Millionen Todesfällen/Jahr [13]. Auch in Deutschland fordert das Bronchialkarzinom jährlich die meisten Krebssterbefälle unter Männern, bei Frauen rangiert das Karzinom auf Rang drei. So starben in Deutschland im Jahr 2016 29.324 Männer und 16.481 Frauen aufgrund eines Bronchialkarzinoms [5, 14]. Regional auf Nordrhein-Westfalen bezogen, lassen sich leichte Unterschiede erkennen. Dort starben im Jahr 2016 7.656 Männer und 4.550 Frauen an den Folgen oder aufgrund eines Bronchialkarzinoms. Gemessen an allen Krebssterbefällen, ergibt sich daraus bei Männern ein Anteil von 26,7% und bei Frauen ein Anteil von 18,3%. Auch in Nordrhein-Westfalen ist das Bronchialkarzinom bei den Männern die dominierende Krebstodesursache, die Lungenkrebsmortalität bei Frauen wird als kontinuierlich steigend angegeben und erreicht regional ebenso viele Sterbefälle wie durch das Mammakarzinom [12].

1.2 Histopathologie des NSCLC

Definitionsgemäß ist das Bronchialkarzinom ein von den *epithelialen* Zellen des Respirationstraktes ausgehender Tumor. Eine historische Klassifikation ist die Unterteilung des Karzinoms in das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC für *small-cell lung cancer*) und das nichtkleinzellige Karzinom (NSCLC) [4]. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wird auf das SCLC nicht weiter eingegangen, da sich die Arbeit allein mit am NSCLC erkrankten Patienten befasst. Die *World Health Organization* (WHO) klassifiziert das Bronchialkarzinom nun differenzierter nach den vier überwiegenden Zelltypen, nämlich in das SCLC sowie in das Adeno-, Plattenepithel- und großzellige

Karzinom, letztere zusammengefasst als NSCLC [4]. Annähernd 80 bis 85% aller diagnostizierten Bronchialkarzinome fallen dabei in die Kategorie des NSCLC [1-3, 15]. Eine histologische Differenzierung der einzelnen NSCLC-Subtypen ist in jedem Fall anzustreben, da dies maßgeblich für die Therapieplanung ist [14]. Die drei nennenswerten histologischen Subtypen werden im Folgenden näher beschrieben.

1.2.1 Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom ist mit einem prozentualen Anteil von 30 bis 40% [14, 16] der am häufigsten diagnostizierte Subtyp [4]. Jedoch hat die relative Häufigkeit dieses Tumortyps in den letzten Jahren stetig abgenommen, sodass einige Quellen das Adenokarzinom nun als am häufigsten diagnostizierten Subtyp beschreiben [17]. Zur genaueren histologischen Differenzierung wird das Plattenepithelkarzinom in seine drei möglichen Varianten unterteilt: verhornend, nicht verhornend oder *basaloid* [18]. Neben den einzelnen Varianten ist eine *präinvasive* Läsion zu nennen, das *plattenepitheliale Carcinoma in situ* [18]. Typischerweise ist dieser Subtyp zentral lokalisiert [11]. Aus pathologischer Sicht entwickelt sich das Karzinom am häufigsten im unteren Respirationstrakt aus Schleimhautdysplasien, ausgehend von einer chronischen Schleimhautreizung [16]. Plattenepithelkarzinome wachsen relativ langsam als zunächst stenosierende Plaque. Später verlegt der Tumor das *Bronchuslumen*, wächst weiter infiltrativ in das Lungenparenchym und breitet sich schließlich in das *peribronchiale* Bindegewebe aus [16].

1.2.2 Adenokarzinom

Bei etwa 25 bis 30% aller NSCLC lässt sich die Diagnose eines Adenokarzinoms stellen [14]. Walker et al. beschreiben mit einem prozentualen Anteil von 40% diesen Subtyp sogar als den überwiegend diagnostizierten. Ähnlich dem Plattenepithelkarzinom lässt sich auch das Adenokarzinom feingeweblich genauer in zehn unterschiedliche Varianten differenzieren. Histopathologisch können demnach ein *lepidisches*, *azinäres*, *papilläres* oder *mikropapilläres*, *solides*, *invasiv muzinöses*, *kolloides*, *fetales*, *enterales* und minimalinvasives Adenokarzinom unterschieden werden. Liegt eine *präinvasive* Läsion vor, lässt sich zwischen einer atypischen *adenomatösen Hyperplasie* und einem *Adenocarcinoma in situ* differenzieren [18]. Erwähnenswert ist hier insbesondere das *bronchioalveoläre* Karzinom (Synonym: Alveolarzellkarzinom, da ausgehend von *Clara*-Zellen und/oder *Alveozyten* Typ II [16]), bei dem der Tumor tapetenartig wachsend die *Alveolarräume* auskleidet und sich typischerweise im Rahmen multifokaler, entzündlicher Regionen präsentiert [11, 14, 17]. Das Adenokarzinom ist gekennzeichnet durch eine periphere Lage [11]. Peripher treten am häufigsten Narbenprozesse auf, sodass das Adenokarzinom auch die häufigste histologische Form

der Narbenkarzinome ist [16]. Ferner wird besonders häufig bei Nichtrauchern, Frauen und jüngeren Patienten (< 60 Jahren) dieser histologische Subtyp diagnostiziert [4]. Adenokarzinome bleiben klinisch häufig lange symptomlos, weswegen dieser Subtyp üblicherweise erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt wird und daher nicht selten ausgedehnte zentrale Vernarbungen aufweist. Weiterhin gelingt nicht immer die Abgrenzung eines primären pulmonalen Adenokarzinoms von bronchialen Metastasen, sodass immunhistologische Untersuchungen die genaue histologische Identität definieren müssen [17].

1.2.3 Großzelliges Karzinom

Großzellige Karzinome hingegen treten seltener auf und werden nur in circa 5 bis 10% der Fälle diagnostiziert [11, 14, 16]. Zum Subtyp der großzelligen Karzinome zählen definitionsgemäß alle Tumoren, denen mikroskopisch kleinzellige und *platteneitheliale* Strukturen fehlen. Kennzeichnend für diesen Subtyp sind prominente *Nukleolen* sowie Zellen mit großen Zellkernen [17]. Histologisch gesehen handelt es sich bei diesem Subtyp um entdifferenzierte Plattenepithel- und Adenokarzinome, seltener um neuroendokrine Karzinome [16]. Erwähnenswert ist hier das großzellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC für *large cell neuroendocrine carcinoma*). *Pulmonale* LCNEC sind selten und zeigen eine Inzidenz von rund 2,1 bis 3,5%. Klinisch sind sie gekennzeichnet durch ein aggressives Voranschreiten. Risikofaktoren sind ein fortgeschrittenes Alter (> 65 Jahre), der Nikotinabusus und das männliche Geschlecht. Zum Zeitpunkt der Diagnose besteht bei 60 bis 80% der Patienten ein positiver *Nodalstatus*. 40% der Betroffenen zeigen bei Diagnosestellung Fernmetastasen [19].

Bei der Anzahl diagnostizierter großzelliger Karzinome lässt sich ein stetiger Abwärtstrend erkennen, was in erster Linie auf eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen ist, die eine Klassifikation dieser Tumoren als Adeno- oder Plattenepithelkarzinome ermöglicht [11]. Generell gilt zu berücksichtigen, dass sich in etwa 50% aller NSCLC mindestens zwei unterschiedliche Differenzierungsgrade auffinden lassen [17]. Aus diesem Grund ist die histopathologische Typisierung eines Karzinoms ein zentraler Aspekt in der Therapieplanung des Bronchialkarzinoms und sollte in jedem Fall vorgenommen werden [18].

1.2.4 Neuroendokrine Tumoren

Auch neuroendokrine Tumoren lassen sich genauer differenzieren. Unterschieden wird zwischen einem kleinzelligen und einem großzelligen neuroendokrinen Karzinom. Des Weiteren zählen zu den neuroendokrinen Tumoren atypische und typische *Karzinomide*. Liegt histopathologisch ein solcher Tumor vor, sollte die Diagnose immunhistologisch bestätigt werden und mit demselben

Verfahren die Proliferationsfraktion im Tumorgewebe (Ki67, MiB1) bestimmt werden [18]. Neuroendokrine Tumoren sind eine heterogene Gruppe und lassen sich in etwa 20% der Lungenkarzinome diagnostizieren. Histologisch entstehen diese Tumoren aus neuroendokrinen Zellen des *pulmonalen* und *bronchialen Epithels*. Neuroendokrine Karzinome imponieren durch große Zellen mit reichlich *Zytoplasma*, nekrotischen Arealen und einer hohen *Mitoserate*. Sie sind gekennzeichnet durch ein schlechtes Fünf-Jahres-Überleben sowie durch eine hohe Rate an Rezidiven [19].

1.2.5 Weitere histopathologische Subtypen

Die histopathologisch wichtigsten *epithelialen* Subtypen des NSCLC sind in den Kapiteln 1.2.1 bis 1.2.4 näher beschrieben worden. Weiterhin zählen zur Gruppe der *epithelialen* Karzinome *adenosquamöse*, *pleomorphe*, *spindelzellige* und *riesenzellige* Karzinome. Von den *epithelialen* Tumoren lassen sich *mesenchymale*, *lymphohistiozytäre* Tumoren und Tumoren *ektopen* Ursprungs unterscheiden. Ferner sind metastatische Tumoren abzugrenzen [18].

1.3 TNM-Klassifikation des NSCLC

Die TNM-Klassifikation beschreibt standardisiert die lokale und systemische Tumorausdehnung eines Patienten. Die Stadieneinteilung sollte in jedem Fall zur prognostischen Abschätzung, zur Therapieplanung und aus Gründen der Qualitätssicherung bei Diagnose eines Bronchialkarzinoms erfolgen. Auf Basis der TNM-Klassifikation leitet sich die klinisch gebräuchlichere Stadieneinteilung der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) ab (siehe 1.3.1) [18].

Kategorie	Status	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder <i>viszeraler Pleura</i> , <i>Hauptbronchus</i> nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimalinvasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster < 3cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5mm Durchmesser)
	T1a	größter Durchmesser ≤ 1cm
	T1b	größter Durchmesser > 1cm aber ≤ 2cm
	T1c	größter Durchmesser > 2cm aber ≤ 3cm
	T2	größter Durchmesser > 3cm aber ≤ 5cm oder <ul style="list-style-type: none"> ○ Infiltration des Hauptbronchus unabhängig von 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 reicht, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfasst
	T2a	größter Durchmesser > 3cm, aber ≤ 4 cm
	T2b	größter Durchmesser > 4 cm, aber ≤ 5 cm
	T3	größter Durchmesser ≥ 5 cm, aber ≤ 7cm oder <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	
N (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
M (Metastasen)	M0	keine Fernmetastase(n)
	M1 M1a	Fernmetastase(n) <ul style="list-style-type: none"> ○ separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder ○ Pleura mit knotigem Befall oder ○ maligner Pleuraerguss oder ○ maligner Perikarderguss
	M1b	eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären <i>extrathorakalen</i> Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation [18] des Bronchialkarzinoms; 8. Auflage der UICC 2017

1.3.1 Stadieneinteilung des NSCLC

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA ₁	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA ₂	T1b	N0	M0
IA ₃	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms; 8. Auflage der UICC 2017

Die Einteilung in Stadien erfolgt, um Patienten auf Basis evidenzbasierter Empfehlungen möglichst optimal zu therapieren. Im Hinblick auf ein *neoadjuvantes* Therapiekonzept geraten insbesondere die Stadien IIIA und IIIB in den Fokus. Eine differenzierte Einteilung des Stadiums III spielt für die chirurgische Resektion eine entscheidende Rolle. Während Tumoren im Stadium IIIA in der Regel operabel sind, gilt die Erkrankungsausdehnung im Stadium IIIB als technisch inoperabel [18]. Für das Stadium IIIA ist in Studien ein unterschiedliches Therapieansprechen nachgewiesen worden. Daraus folgte eine detaillierte Klassifizierung des Stadiums IIIAN2 in vier Untergruppen. Für jede Untergruppe leiten sich explizite Therapieempfehlungen entsprechend der S3-Leitlinie ab. Die Aufteilung der vier Untergruppen zeigt Tabelle 3.

Untergruppe	Beschreibung
III A ₁	inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
III A ₂	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
III A ₃	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
III A ₄	„bulky“ (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2-3cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppe multipler befallener kleiner (1-2cm) Lymphknoten

Tabelle 3: Klassifikation der Untergruppen des Stadiums IIIA(N2) nach Robinson et al. [20]

1.4 Metastasierung

Krankheitsverlauf und Todesursache eines Patienten mit diagnostizierten NSCLC werden im Wesentlichen durch zwei Faktoren bestimmt. Entscheidend sind zum einen die Komplikationen ausgehend vom Primärtumor und zum anderen die Folgen einer Metastasierung [17]. Eine Metastasierung ist die häufigste zum Tode führende Ursache bei NSCLC-Patienten [21]. Bronchialkarzinome können sowohl *lymphogen* als auch *hämatogen* metastasieren [16, 20].

Die Subtypen des NSCLC zeigen divergente Metastasierungsmuster. Das Plattenepithelkarzinom metastasiert eigentümlich früh und befällt vor allem regionale *Hiluslymphknoten*. Bei der Metastasierung der Adenokarzinome muss zunächst zwischen *bronchogenen* und *bronchioalveolären* (Alveolarzellkarzinom) Adenokarzinomen differenziert werden. Das *bronchogene* Karzinom durchbricht besonders früh die *Pleurahöhle* und ruft so eine *Pleurakarzinose* hervor. Ferner metastasiert es ebenso häufig *lymphogen* wie *hämatogen*. Bezeichnend ist auch, dass *bronchogene* Karzinome häufiger *intrapulmonale* Metastasen setzen als andere NSCLC-Tumortypen. Das Alveolarzellkarzinom ist im Gegensatz zum *bronchogenen* Karzinom durch eine frühe *hämatogene* Metastasierung gekennzeichnet. Ein großzelliges Karzinom metastasiert ähnlich wie das Alveolarzellkarzinom [16].

1.4.1 Orte häufiger Metastasierung

Bei der Metastasierung eines NSCLC stehen die Lymphknotenmetastasen im Vordergrund. Sie treten mit einem prozentualen Anteil von über 40% am häufigsten auf. Das genaue Befallsmuster ist wie folgt: Sind erste *intrapulmonale* Lymphknotenstationen befallen, metastasiert das Karzinom über *parabronchiale* und *hiläre* Lymphknoten. In den meisten Fällen ist dabei auch der *Bifurkationslymphknoten* betroffen, sodass eine weitere Metastasierung in *ipsi-* und *kontralaterale* Lymphknoten erfolgt. Neben Lymphknotenmetastasen treten besonders häufig *ossäre* Metastasen (30-34%), Lungenmetastasen (32,1%) und Hirnmetastasen (14-28%) auf. Weiterhin häufig befallen sind die Nebennieren (16-34%) sowie die Leber (13,4%) [17, 20].

Fallen im Rahmen des *Stagings* Fernmetastasen (M-Status) auf, befindet sich der Betroffene im Stadium IV gemäß der Klassifikation (siehe Tab. 1.2). Bronchialkarzinome werden am häufigsten in diesem Stadium diagnostiziert, sodass eine weitere Einteilung der Fernmetastasen erfolgt [20]. Die Kategorie M1 definiert die einzelnen Metastasierungsorte genauer und lässt sich wie folgt darstellen [18]:

Lunge	PUL	Knochenmark	MAR
Knochen	OSS	Pleura	PLE
Leber	HEP	Peritoneum	PER
Hirn	BRA	Nebenniere	ADR
Lymphknoten	LYM	Haut	SKI
Andere Organe	OTH		

Tabelle 4: Spezifizierung der Kategorie M-Fernmetastasen; 8. Auflage der UICC 2017

Das Ausmaß der Metastasierung ist ein entscheidender Faktor bei der Therapie des NSCLC. Die Patienten im Stadium IIIA profitieren am ehesten von *neoadjuvanten* Verfahren [22]. Bei Therapieeinleitung muss besonders der *Nodalstatus*, also der Befall einzelner Lymphknotenstationen, beachtet werden. Per definitionem lässt sich bei Patienten im Stadium III keine Fernmetastasierung diagnostizieren, wohl aber der Befall einzelner Lymphknotenstationen, klassifiziert in N0 bis N3. Es besteht ein kurativer Ansatz für N0 bis N2. Wurden Fernmetastasen diagnostiziert, teilt man die Patienten dem Stadium IV zu. Betroffene mit einem M1 Status sind, abgesehen von wenigen Einzelfällen, von *neoadjuvanten* Therapieverfahren ausgeschlossen [18]. Es besteht somit ein palliativer Ansatz.

1.5 Therapieoptionen des NSCLC

Das Bronchialkarzinom ist eines der häufigsten Karzinome weltweit. Kein anderer Tumor fordert jährlich mehr Todesfälle [13]. Betroffene Patienten, speziell in fortgeschrittenen Stadien, haben eine schlechte Langzeitprognose [10]. Die Operation gilt als die beste Therapieoption [10], jedoch lassen sich nur 20 bis 25% aller NSCLC einer kurativen Resektion zuführen [2, 3]. Eine geringe Fünf-Jahres-Überlebensrate von nur 14% hat den Stellenwert multimodaler Therapiekonzepte ansteigen lassen [3]. Vor allem in fortgeschrittenen Stadien haben sich *neoadjuvante* Verfahren auf die Prognose des Patienten positiv ausgewirkt [3, 6].

Neoadjuvante Therapiekonzepte haben im Wesentlichen zwei Effekte. Zum einen zeigt sich bei präoperativ therapierten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil [7, 8, 22], zum anderen führt die Therapie dazu, dass Patienten einer chirurgischen Resektion zugänglich gemacht werden können. Die Induktionstherapie kann sich positiv auf die Tumorgöße auswirken, sodass Tumoren operabel werden und die Resektion vermutlich organschonender erfolgen kann [1-3, 10, 23]. Weiterhin kann eine *neoadjuvante* Therapie den *Nodalstatus* positiv beeinflussen, was mit einem Überlebensvorteil korreliert [22]. Hinzu kommt, dass im Rahmen *neoadjuvanter* Verfahren als positiver Effekt das Eradizieren von Mikrometastasen beschrieben wird [2, 10, 22].

Verschiedene Untersuchungen deuten einen signifikanten Überlebensvorteil für diejenigen Patienten mit NSCLC an, die *neoadjuvant* therapiert wurden [3]. In Meta-Analysen konnte gezeigt werden, dass eine *neoadjuvante* Chemotherapie vor chirurgischen Interventionen das Fünf-Jahres-Überleben

steigert, das relative Todesrisiko senkt und sich positiv auf die Mortalität auswirkt [2, 3, 8, 22, 24]. Die meisten untersuchten Personen befanden sich dabei im Stadium IB bis IIIA. Allein ein Drittel aller Patienten mit einem neu diagnostiziertem NSCLC befindet sich im Stadium IIIA [15, 25, 26]. Für diese Kohorte zeigt eine alleinige chirurgische Therapie schlechte Langzeitergebnisse, sodass vor allem für diese Gruppe *neoadjuvante* Therapiekonzepte in den Fokus geraten sind [15]. Einige randomisierte Studien konnten bisher keinen signifikanten Überlebensvorteil für diese Kohorte nachweisen [15, 27], vermutlich lässt sich jedoch das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) positiv beeinflussen [15]. Van Zandwijk et al. beschreiben 2001 hingegen auch explizit für diese Kohorte einen Überlebensvorteil nach erfolgter *neoadjuvanter* Therapie und sehen diese als akzeptierten Ansatz.

Auf Basis solcher randomisierten Studien leiten sich Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms, zusammengefasst in der international gültigen S3-Leitlinie, ab. Für das Stadium I und II spricht diese Leitlinie keine Empfehlung für eine präoperative Chemotherapie aus, da dies weder zur Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit führt. Bei *Pancoast*-Tumoren in den Stadien II bis IIIB wird eine Chemoradiotherapie mit folgender Resektion angeraten.

Eine Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie (definitive Chemoradiotherapie) gilt als Empfehlung für das Stadium III, was die TNM-Varianten T1 bis 2N2, T1 bis 3N3 und T4N0 bis N3 einschließt. Die definitive Chemoradiotherapie ist das Mittel der Wahl, wenn aufgrund eines weit fortgeschrittenen Tumors oder mindestens eines N2-Befalls keine Operation in Frage kommt. Dieses Schema verbessert das mediane sowie das Langzeitüberleben des Patienten.

Zeigen sich beim Patienten keine Hinweise auf einen *mediastinalen* Lymphknotenbefall, gilt die Empfehlung einer primären Operation. Zeigt sich im Verlauf der Resektion jedoch ein Befall der Lymphknoten (definitionsgemäß Stadium IIIA₁ bzw. IIIA₂), ist die Ergänzung einer *adjuvanten* Therapie das Verfahren der Wahl.

Für Patienten mit N2-Status (Stadium IIIA₃) annonciert die S3-Leitlinie bei technisch resektabler Tumorausdehnung ein individuelles Induktionsprotokoll mit anschließender Operation. Analysen haben hier keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben gesehen, wohl aber in der Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für die Patienten, die eine *neoadjuvante* Therapie mit anschließender Operation erhalten haben. Abgesehen davon konnte ein größerer Prozentsatz an Patienten mittels *Lobektomie* statt *Pneumonektomie* operiert werden. Die Letalität im Rahmen einer *Pneumonektomie* lag bei 22% verglichen mit 1% nach erfolgter *Lobektomie*. Patienten im Stadium III mit N2-Befall haben durch eine präoperative Chemotherapie eine signifikant verbesserte Langzeitprognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 35 bis 50%. Des Weiteren ist eine präoperative Chemoradiotherapie im Stadium IIIA₃ empfohlen, da diese, verglichen mit der alleinigen präoperativen Chemotherapie, eine höhere klinische und histopathologische Ansprechrate erreicht. Patienten mit dem Therapiekonzept einer präoperativen Chemoradiotherapie, gefolgt von

einer Operation, hatten eine signifikante Verlängerung des DFS als diejenigen, die mittels definitiver Chemoradiotherapie behandelt wurden.

Auch für das Stadium IIIB erscheint gemäß der S3-Leitlinie eine präoperative Chemoradiotherapie insgesamt sinnvoll. Langzeitdaten konnten zeigen, dass ein *neoadjuvanter* Ansatz für diese Kohorte vielversprechend ist. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind Betroffene mit einem kontralateralen Lymphknotenbefall (N3). Hier rät die S3-Leitlinie zu einer definitiven Chemoradiotherapie.

Für Patienten mit den Stadien IIIB ohne Indikation einer Lokalthherapie und Patienten mit dem Stadium IV besteht, abgesehen von wenigen Einzelfallentscheidungen, ein rein palliativer Ansatz. Ein *neoadjuvanter* Therapieansatz erscheint nicht sinnvoll [18].

Im Allgemeinen gilt, dass sich aus der derzeit gültigen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2018 eindeutige Empfehlungen zur *neoadjuvanten* Chemo- oder Chemoradiotherapie für lokal fortgeschrittene NSCLC ableiten. Fokussiert wird dabei größtenteils das Stadium IIIA₃. Über alle fortgeschrittenen Stadien hinweg zeigen sich bei präoperativ therapierten Patienten eindeutige prognostische Vorteile [1]. Diese Ergebnisse rechtfertigen demnach den Einsatz *neoadjuvanter* Verfahren bei der Therapie eines NSCLC bei ausgewählten Patienten. Die im Folgenden dargestellten Abbildungen 1 und 2 bieten eine Übersicht über die einzelnen Therapieoptionen für die fortgeschrittenen Stadien IIIA und IIIB.

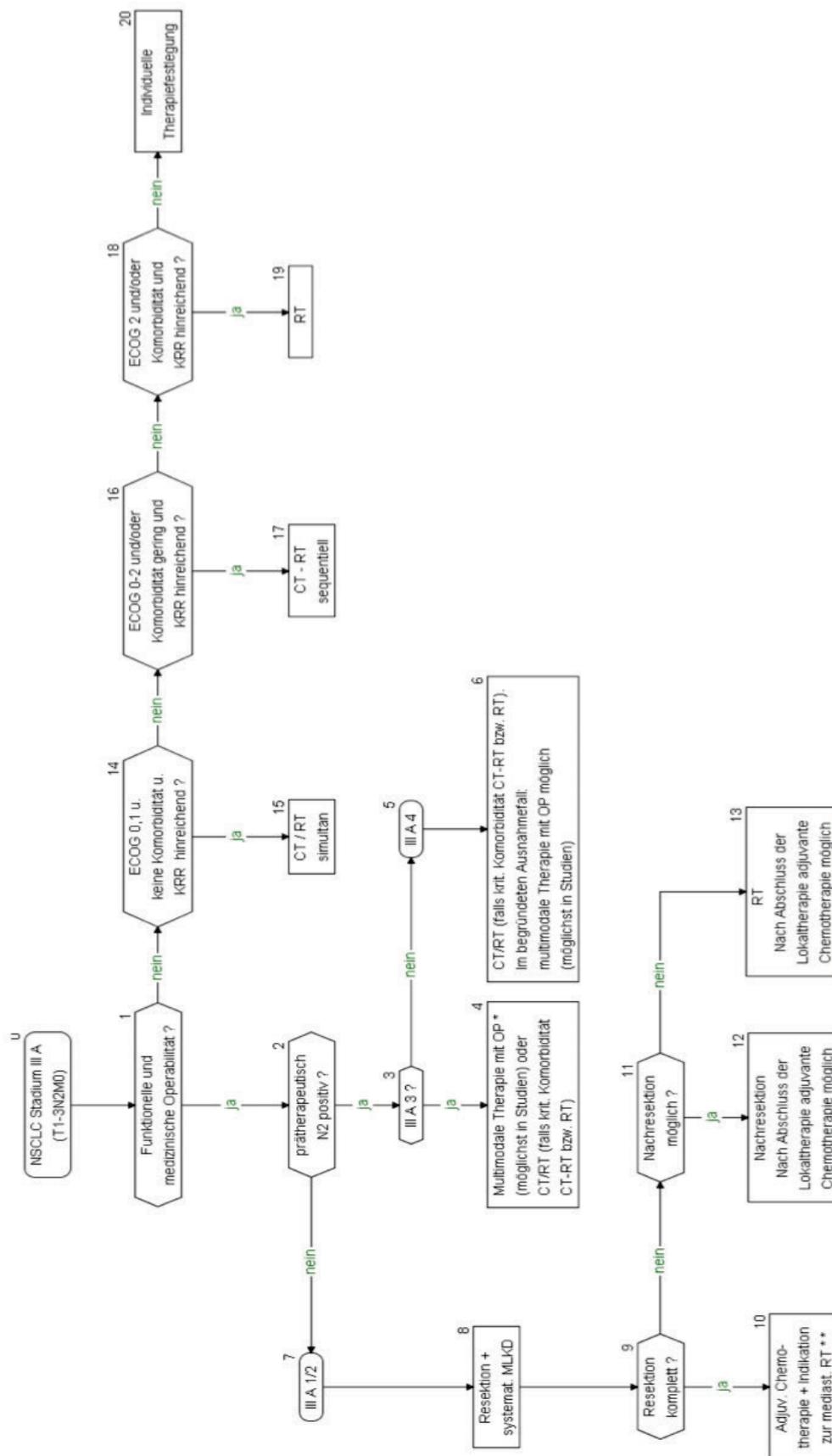


Abb. 1: Schema der klinischen Therapieoptionen für das UICC-Stadium IIIA [18]

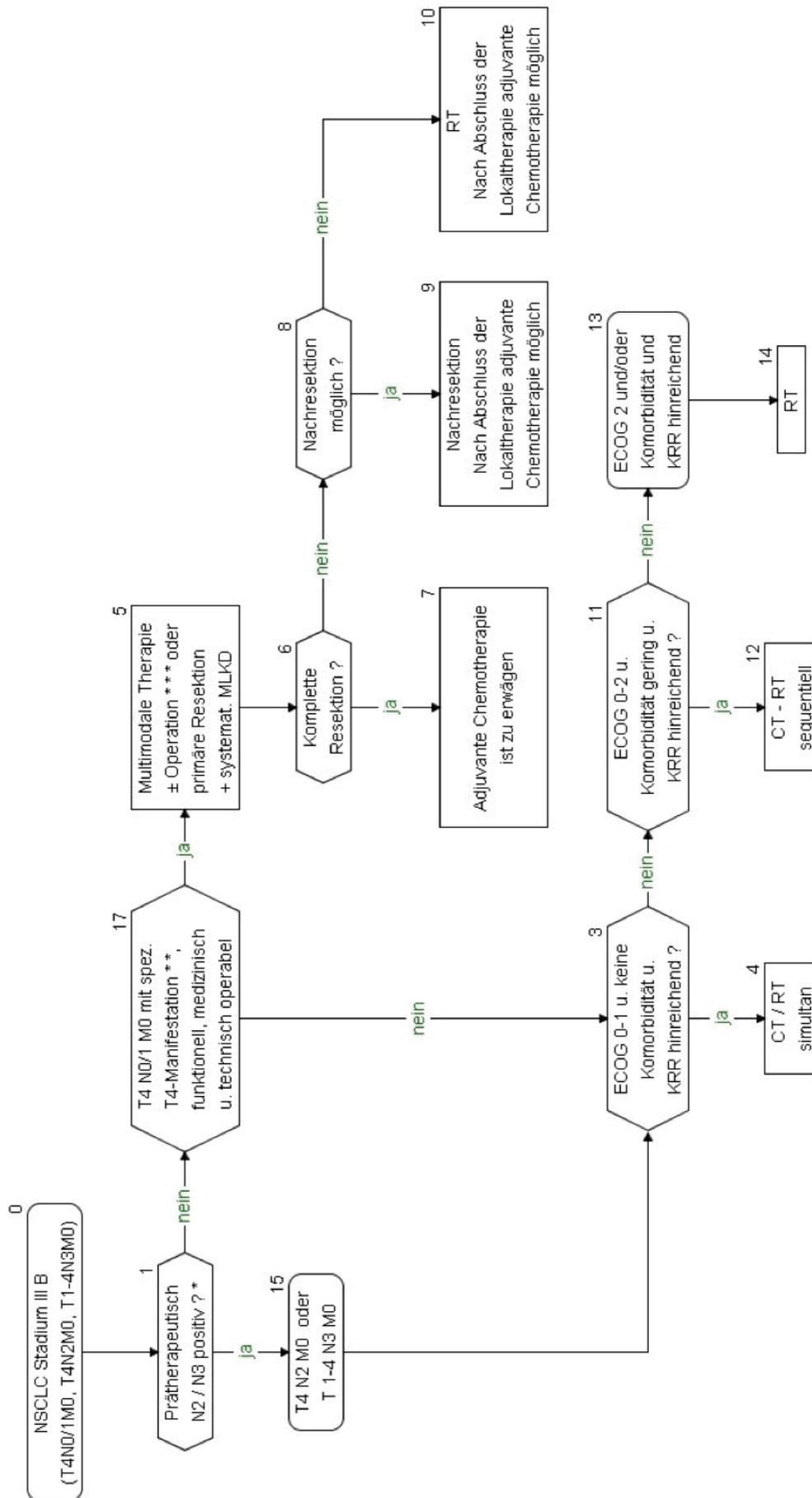


Abb. 2: Schema der klinischen Therapieoptionen für das UICC-Stadium IIIB [18]

1.5.1 Kontroversen der multimodalen Therapie

Das vorherige Kapitel 1.5 nennt vorwiegend die gemäß der aktuellen Studienlage positiven Aspekte einer *neoadjuvanten* Chemoradiotherapie. Unangefochten sind Vorteile wie das *nodale Downstaging*, das Eradizieren von Mikrometastasen sowie eine Regression des Tumors unter *Neoadjuvanz* [3, 28]. Mit Blick auf den Nutzen einer Induktionstherapie mit positiver Auswirkung auf das OS und DFS zeigen sich jedoch kontroverse Ergebnisse in den verschiedensten Studien. Brandt et al. sowie MacLean et al. konnten in ihren Analysen keinen signifikanten Überlebensvorteil der *neoadjuvant* Therapierten im Vergleich zu den *adjuvant* Therapierten erkennen. OS und DFS waren identisch [28, 29]. Sollte die Wahl zwischen *neoadjuvanter* oder *adjuvanter* Therapie stehen, ist möglichst zugunsten der *Neoadjuvanz* zu entscheiden. Klinisch zeigt sich eine bessere Verträglichkeit einer *neoadjuvanten* Therapie [30], ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie ermöglicht ein besseres Abschätzen der Prognose und weiterhin besteht ein Überlebensvorteil in Kombination mit einer R0-Resektion [28, 29]. Ein Überlebensvorteil der *adjuvanten* Therapie besteht laut dieser Studie nicht [29]. Für ein IIIA N2-Stadium liegen gänzlich kontroverse Meinungen vor. Während zum einen in einer Induktionstherapie mit anschließender Operation und ggf. *adjuvanter* Therapie die beste Behandlung gesehen wird [8, 18, 31, 32], erkennen weitere randomisierte Studien keinen Vorteil für *neoadjuvant* therapierte und anschließend operierte Patienten gegenüber lediglich operierten Patienten [27, 33]. Ähnlich konträre Ergebnisse finden sich bei der Datenlage einer *neoadjuvanten* Chemotherapie verglichen mit der *neoadjuvanten* Chemoradiotherapie. Sher et al. beschreiben keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das OS der beiden Gruppen, es lässt sich jedoch ein besseres histopathologisches Outcome der chemoradiotherapierten Patienten erkennen [34]. Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass gerade für fortgeschrittene Bronchialkarzinome die Datenlage zwar einerseits sehr umfassend ist, die Ergebnisse bezüglich der richtigen Therapie jedoch sehr divergent sind. Einzig übereinstimmend wird bei kurativer Intention die Operation als unabdingbar angesehen, sodass das Bestreben der derzeitigen Forschung im Wesentlichen darin liegt, möglichst viele inoperable Patienten einer Operation zugänglich zu machen.

1.5.2 Operative Therapie

Im Vorfeld einer Operation gilt es festzulegen, ob der Patient sowohl im Allgemeinen als auch funktionell als operabel einzustufen ist. Neben seinem Allgemeinzustand, der kardialen Funktion und weiteren Organfunktionen spielt dabei die Lungenfunktion eine entscheidende Rolle [35]. Um eine qualitative Aussage über die Lungenfunktion zu erhalten, sind die *Diffusionskapazität* (TLCO) und die *postbronchodilatatorische expiratorische Einsekundenkapazität* (FEV₁) Messgrößen der Wahl. Liegt bei einer geplanten *Lobektomie* die *postbronchodilatatorische* FEV₁ über 1,5 Liter und

beträgt die TLCO mehr als 60% des Sollwertes, muss keine weitere Lungenfunktionstestung erfolgen. Ist eine *Pneumonektomie* geplant, sollte der Wert der *postbronchodilatatorischen* FEV₁ über 2 Liter liegen bzw. 80% vom Sollwert erreichen. Der Wert der TLCO bleibt als Richtwert mit > 60% des Sollwertes gleich [18]. Die *Lobektomie* schränkt die FEV₁ geringer ein als eine *Pneumonektomie*. Zeigt sich präoperativ eine grenzwertige Lungenfunktion, kann diagnostisch die Frage der Operabilität durch eine *Ganzkörperplethysmographie*, eine Blutgasanalyse in Ruhe, eine quantitative *Lungenperfusionsszintigraphie* oder eine *Spiroergometrie* geklärt werden [18, 35]. Generell empfiehlt die S3-Leitlinie dieses Vorgehen bei Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren. Ist der Patient älter als 70 Jahre, sollte die funktionelle Operabilität besonders sorgfältig unter Berücksichtigung aller vorliegenden Komorbiditäten abgeschätzt werden, da die postoperative Letalität mit zunehmendem Alter (insbesondere > 70 Jahre) deutlich ansteigt [18].

In der chirurgischen Therapie der Bronchialkarzinome gibt es zwei wesentliche Ansätze, wobei so *parenchymsparend* wie möglich operiert werden sollte. Zum einen können anatomisch präzise Verfahren wie die *Pneumonektomie*, die *Lobektomie*, eine *Segmentresektion* oder die *Manschettenresektion* erfolgen. Die *Lobektomie* gilt dabei als das onkologisch kleinstmögliche Verfahren. Eine *Pneumonektomie* meint die einseitige Entfernung der Lunge nach erfolgter Durchtrennung des Hauptastes der *Arteria pulmonalis*, sowie der beiden *Pulmonalvenen* und des *Hauptbronchus*. Erfolgt die Resektion eines Lungenlappens, spricht man von einer *Lobektomie*. Auch dieser Eingriff umfasst das Durchtrennen der zuführenden Segmentarterien und Venen sowie des Lappenbronchus [35]. Um möglichst *parenchymsparend* operieren zu können, erfahren *Segmentresektionen* zunehmend mehr Bedeutung. Diese sind jedoch nur eine Option für frühe Stadien des NSCLC bei Tumoren bis zu einer Größe von 2 cm (Stadium Ia und Ib). Die ursprünglich bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion eingesetzten *Manschettenresektionen* gelten gemäß der aktuellen S3-Leitlinie auch als Option bei Patienten mit normwertiger Lungenfunktion und spielen als chirurgisches Verfahren in den Stadien I, II und T3N1 eine Rolle [18].

Zum anderen besteht die Möglichkeit extraanatomischer Verfahren, der Keilresektionen [35]. Generell ist zu betonen, dass nur eine chirurgische, anatomische Resektion eine Chance auf Heilung erlaubt [36]. Das Ausmaß der Resektion wird dabei wesentlich durch die Tumorgöße bestimmt.

Wird mit kurativer Intention operiert, sollte fester Bestandteil des Eingriffs eine systematische *ipsilaterale* Lymphknotendissektion sein. Weiterhin wird durch die Lymphknotendissektion ein genaues *Staging* erreicht, welches für die Planung des weiteren postoperativen Vorgehens essentiell ist [18].

1.6 Ziele der Dissertation

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll überprüft werden, inwieweit die aktuelle S3-Leitlinie zur Therapie des Bronchialkarzinoms in fortgeschrittenen Stadien regional umgesetzt wird. Wie unter 1.5 aufgeführt, spricht die international gültige S3-Leitlinie eine eindeutige Empfehlung zur *neoadjuvanten* Chemo- oder Chemoradiotherapie für fortgeschrittene Bronchialkarzinome aus. Die Indikation zur präoperativen Therapie kann dabei ein fortgeschrittener Primärtumor (T3 oder T4), aber auch ein *hilärer* oder *mediastinaler* Lymphknotenbefall (N1- oder N2-Stadium) sein. Das präoperative Therapiekonzept soll dabei im Wesentlichen zwei Vorteile mit sich bringen:

- Im Rahmen einer *neoadjuvanten* Chemo- oder Chemoradiotherapie sollen sich die Heilungschancen des Patienten signifikant verbessern und sich positiv auf die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken. [2, 8, 23]. Kernpunkt dieser Studie soll sein, eine positive Auswirkung der multimodalen präoperativen Therapie, insbesondere im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS), zu erkennen.
- Weiterhin sollen vor allem die Entwicklung der Tumorgröße sowie die des Lymphknotenstatus im Zentrum der Untersuchungen stehen. Denkbar ist, dass eine *neoadjuvante* Chemo- oder Chemoradiotherapie die Tumorgröße verringert und ein *nodales Downstaging* bewirkt, was wiederum den Krankheitsverlauf und das Langzeitüberleben des Erkrankten positiv beeinflussen würde.

Ferner ist bedingt durch diese Aspekte denkbar, dass bei gutem Ansprechen der Therapie, primär inoperable Tumoren einer Resektion zugänglich gemacht werden können. Lässt sich eine Tumorremission erkennen, könnte ein wesentlicher Benefit für den Patienten ein organschonenderer Eingriff sein [3]. Möglich wäre hier, dass die *Pneumonektomie* zugunsten einer *Lobektomie* durch ein multimodales präoperatives Konzept vermieden werden kann. Daraus folgt als weitere positive Komponente für Betroffene eine geringere Mortalitätsrate, weniger postoperative Komplikationen sowie ein schnellerer Genesungsprozess. Daten dieser Parameter sollen erhoben werden und mit denen in der aktuell verfügbaren Literatur verglichen werden.

In diesem Zusammenhang soll durch diese Studie die Frage beantwortet werden, inwieweit die aktuell interdisziplinäre S3-Leitlinie im klinischen Alltag eines Thoraxzentrums mit sehr unterschiedlichen zuweisenden Kliniken umgesetzt wird. Analysiert werden die Indikation und die detaillierte Durchführung der präoperativen Therapie unter Beachtung aller histopathologischen Befunde, der operativen Maßnahmen sowie der weiteren onkologischen Therapie. Ferner soll eine Aussage über das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben getroffen werden. Um diese Fragen beantworten zu können, wird ein *Follow-up* mit Hilfe der einweisenden Onkologen und Pneumologen erstellt. Die Daten sollen in Form von Kaplan-Meier-Überlebenskurven visualisiert und statistisch auf Signifikanz getestet werden.

Aus den Ergebnissen der Studie sollen Empfehlungen zur regionalen Optimierung der *neoadjuvanten* Therapie des NSCLC abgeleitet werden, die im besten Fall zu einer Steigerung der Überlebenschance Erkrankter führen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In diese retrospektive Datenanalyse mit anschließendem *Follow-up* wurden Patienten mit einem *neoadjuvant* therapierten und anschließend operierten NSCLC eingeschlossen. Operiert wurden alle Patienten in der Klinik für Thoraxchirurgie des Evangelischen Klinikums Niederrhein in Duisburg-Fahrn. Der Zeitraum, in dem Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, erstreckte sich dabei von Januar 2007 bis Dezember 2016. Um eine repräsentative Kohorte zu erstellen, wurden die klinischen Daten mit Hilfe des Dokumentationssystems des Pathologischen Instituts des Evangelischen Krankenhauses Oberhausen erhoben. Ferner wurde die Kohorte durch Daten zuweisender Onkologen und Pneumologen ergänzt, welche jedoch alle im krankenhausinternen Informationssystem der Klinik für Thoraxchirurgie aufzufinden waren.

Die Studie umfasste nach Auswahl eine Patientenanzahl von 85 Personen (n=85), wovon 48 Patienten männlichen und 37 Patienten weiblichen Geschlechts waren. Nach Erhalt des Ethikvotums der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 16. November 2017 mit der Studiennummer 6013 wurde mit der Erfassung der retrospektiven Daten begonnen. Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert. Ein *Follow-up* wurde nur bei Patienten erhoben, welche sicher als noch lebend identifiziert werden konnten. Prospektive Daten wurden nur dann verwendet, wenn die Patienten dem zugestimmt hatten und die entsprechenden weiterbehandelnden Ärzte von der Schweigepflicht entbunden wurden. Die genauere Vorgehensweise bezüglich des *Follow-ups* wird in Abschnitt 2.2 und 2.2.2 beschrieben.

2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die vorliegende Studie wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (im Wesentlichen T3- oder T4-Tumor) und/oder einem pathologisch gesicherten *hilären* oder *medistastinalen* Lymphknotenbefall (N1- oder N2-Befall) eingeschlossen. In Einzelfällen wurden auch Patienten in Stadium IV eingeschlossen, obwohl hier ein *neoadjuvanter* Therapieansatz eher als Rarität zu werten ist. Ausschlaggebend dabei war, dass ein *neoadjuvantes* Therapieverfahren, also eine Chemo- oder Chemoradiotherapie, stattgefunden hat. Ausschlusskriterien der Studie waren ein niedriges UICC-Stadium (Stadium I), ein kleinzelliges Bronchialkarzinom sowie Patienten, die keine *neoadjuvante* Therapie erhalten haben oder aufgrund von Komorbiditäten einer *neoadjuvanten* Therapie nicht zugeführt werden konnten.

2.2 Methodik

Im Dokumentationssystem des Instituts für Pathologie des Evangelischen Krankenhauses Oberhausen wurde eine Suche mit dem Schlagwort „NSCLC“ vorgenommen. Evaluiert wurden anschließend die histopathologischen Befunde der Patienten. Unter über 1.000 Treffern wurden alle Patienten mit einem positiven y-Status der TNM-Formel (y für *neoadjuvante* Therapie) tabellarisch in einem Excel-Dokument zusammengetragen. Ergänzt wurde die Kohorte durch tabellarisch aufgelistete Chemotherapieprotokolle weiterer Patienten. Diese Daten wurden von den zuweisenden und weiterbehandelnden Onkologen gesammelt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Zum Teil überschneiden sich diese Daten. Ferner wurde die Kohorte durch Patienten ergänzt, die im Rahmen interner Aufzeichnungen aufgrund eines *neoadjuvanten* Therapiekonzeptes elektronisch zusammengefasst worden waren. Nach ausgiebiger Analyse der drei Quellen wurden die Daten von 91 Patienten tabellarisch zusammengetragen und in die Studie aufgenommen. Nach tiefergehender Untersuchung der Krankenakten durch das krankenhausinterne Informationssystem PAVAS.se (Archivsystem des Programms Orbis der Firma AGFA HealthCare) konnten 85 Patienten als optimal für die Studie identifiziert werden. Die retrospektiven Daten der 85 Patienten wurden umgehend anonymisiert. 42 der 85 Patienten waren zu Beginn der Datenerhebung bereits verstorben, für zwei weitere ließen sich wenige, für sechs Teilnehmer keine retrospektiven Daten finden. 35 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben und wurden zwecks prospektiver Datenerhebung angeschrieben, 19 Patienten sendeten eine Einwilligung zurück und wurden in die Analyse einbezogen. Von 16 weiteren Patienten, welche die Einwilligung nicht zurücksendeten, wurden keine prospektiven Daten erhoben, jedoch retrospektiv vorliegende Daten verwendet.

2.2.1 Krankenakte

Bei den retrospektiven Aspekten handelte es sich um Daten, die im Rahmen der Therapieplanung präoperativ und später bei erfolgter Therapie erfasst worden waren. Demnach wurde zur Identifikation dieser Patientendaten die elektronische Krankenakte des Klinikums genutzt.

Das Durchsuchen der Krankenakte erfolgte mit dem Programm PAVAS.se. Als Schlagwörter wurden Name und Vorname sowie das Geburtsdatum der Patienten verwendet. Es wurden standardisiert folgende Parameter erfasst:

- Geburtsdatum und Operationsdatum der Patienten
Durch diese Angaben konnte das Alter zu Therapiebeginn ermittelt werden. Das Operationsdatum diente weiterhin als Beginn für das *Follow-up* und ist entscheidend im Hinblick auf die Erstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven.
- Geschlecht

- Begleiterkrankungen der Patienten
Jede aufgetretene Begleiterkrankung wurde vermerkt.
- Histologie des Tumors
Es wurden fünf unterschiedliche Tumortypen ermittelt. Unterteilt wurden die Karzinome in Entitäten des Adenokarzinoms, Plattenepithelkarzinoms, großzelligen Karzinoms sowie in einen Mischtyp (Anteile eines Adeno- und Plattenepithelkarzinoms). Alle weiteren Entitäten wurden als „sonstige Entität“ zusammengefasst. Ferner wurden das *Grading* des Tumorgewebes dokumentiert, unterteilt in GI bis GIII. Weiterhin wurde notiert, wenn sich keine Angabe über den histologischen Typ oder das *Grading* finden ließ.
- TNM-Status präoperativ (c-Status für klinisch gesichert)
Dokumentiert wurden die Tumorausdehnung (cT), der *Nodalstatus* (cN) sowie das Fehlen beziehungsweise das Vorhandensein von Fernmetastasen (cM).
- Stadium der Patienten vor der *neoadjuvanten* Therapie
Die Einteilung der Stadien erfolgte gemäß der 8. Auflage der UICC in zehn Stadien zwischen 0 (*Carcinoma in situ*) und IVB.
- Subklassifikation des Stadium IIIA
Patienten im Stadium IIIA N2 wurden differenziert in vier weitere Untergruppen, nämlich in IIIA₁ bis IIIA₄, eingeteilt. Es wurde die genaue Subklassifikation vermerkt.
- *Restaging* nach erfolgter *neoadjuvanter* Therapie
Es wurden die verschiedensten Methoden des *Restagings* aufgelistet, zum Beispiel eine Röntgen-Thorax Untersuchung, die *Mediastinoskopie* oder *Bronchoskopie* mit EBUS.
- TNM-Status postoperativ und nach erfolgter *neoadjuvanter* Therapie (yp-Status für pathologisch gesichert)
Dokumentiert wurden erneut die Tumorausdehnung (ypT), der *Nodalstatus* (ypN) sowie der M-Status (ypM) nach erfolgter *neoadjuvanter* Therapie und im Anschluss an die Operation.
- Regressionsgrad nach Junker
Der Regressionsgrad beschreibt die Tumorremission nach erfolgter *neoadjuvanter* Therapie. Nach Junker et al. lassen sich dabei vier Grade zwischen I und III unterteilen, die den Anteil der noch vitalen Tumorzellen angeben. Das Stadium II hat dabei eine Unterteilung in IIa und IIb. Eine Regression Grad I ist definiert durch keine oder nur sehr geringe Tumorremission, während eine Regression Grad III die vollständige Rückbildung eines Tumors beschreibt.
- Operationsverfahren
Zusammengetragen wurde das chirurgische Vorgehen bei jedem *neoadjuvant* therapierten Patienten. Dabei wurde das genaue Operationsverfahren eingetragen. Es wurden vier unterschiedliche Ansätze gefunden: die *Pneumonektomie*, die *Lobektomie* oder *Bilobektomie* sowie die *Manschettensektion*. Konnte ein Patient nicht kurativ behandelt werden, wurde auch dies vermerkt (Exploration oder Abbruch der Operation aufgrund der Inoperabilität).

Ferner wurde aufgezählt, ob intraoperativ eine Lymphknoten*dissektion* vorgenommen wurde.

- Chemotherapeutika

Jedes verwendete Chemotherapeutikum wurde aufgelistet. Hat im Rahmen der Therapie eine Umstellung auf ein neues oder zusätzliches Medikament stattgefunden, wurde auch dieses vermerkt.

- Anzahl der Chemotherapie – in Zyklen

- Dosis der Chemotherapie

Dokumentiert wurde, ob die Patienten die volle Dosierung oder eine reduzierte Dosis der Chemotherapie erhalten haben. Tabellarisch wurde dies bei voller Dosis mit „ja“ und bei reduzierter Dosis mit „nein“ vermerkt.

- Verabreichungsform der Radiotherapie

Tabellarisch vermerkt wurde, ob die Patienten eine Radiotherapie erhalten haben und ferner, ob diese sequentiell oder simultan stattgefunden hat. Ebenso wurde dokumentiert, wenn keine Radiotherapie verabreicht wurde.

- Dosis der Radiotherapie

Die Angabe des Zielvolumens erfolgte in der Einheit *Gray*.

- Komplikationen

Jegliche Komplikation, die im Rahmen der *neoadjuvanten*, operativen oder postoperativen Therapie aufgetreten war, wurde dokumentiert. Hierbei wurde zwischen chirurgischen und internistischen Komplikationen unterschieden.

- stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen

2.2.2 Follow-up

Bei den prospektiven Aspekten konnten zum Teil Patientendaten aus PAVAS.se genutzt werden, insofern sich die Patienten bei Komplikationen oder anderweitiger Folgebehandlung erneut in der Thoraxchirurgie oder anderen Abteilungen des Evangelischen Klinikums Niederrhein vorgestellt hatten. Weitere prospektive Daten konnten durch einen elektronisch gesicherten Datensatz zuweisender Onkologen gewonnen werden. Alle weiteren *Follow-up*-Daten wurden durch die weiterbehandelnden Onkologen und Pneumologen der Patienten ermittelt, insofern eine Einverständniserklärung sowie eine Schweigepflichtentbindung von Seiten der Erkrankten vorlag. War dies nicht der Fall, wurden keine prospektiven Daten ermittelt.

Es wurden standardisiert folgende vier Parameter erfasst:

- *adjuvante* Therapie

Bei der Erhebung des *Follow-ups* wurde zunächst dokumentiert, ob die *neoadjuvant* therapierten Patienten *adjuvant* eine Chemo- und/oder Radiotherapie erhalten haben.

Weiterhin wurde bei erfolgter *adjuvanter* Therapie die genaue Dosis in *Gray* sowie im Falle einer Chemotherapie, die Medikamentenkombination und auch die Anzahl der Zyklen dokumentiert. Erfolgte eine Anpassung oder Umstellung der *adjuvanten* Therapie, so wurde auch dies dokumentiert.

- krankheitsfreies Überleben (*disease-free survival* - DFS)
Das DFS der Erkrankten wurde in Monaten dokumentiert. Ausgangspunkt war dabei das Operationsdatum. Außerdem wurde erfasst, ob es im Falle eines Progresses zu einem Rezidiv oder zu einer Metastasierung gekommen war. Erfasst wurde auch der Ort des Rezidivs, sowie die Lokalisation und Anzahl der Metastasen.
- Gesamtüberleben (*overall survival* - OS)
Die Dokumentation des OS der Patienten erfolgte ebenso in Monaten. Auch hier war der Ausgangszeitpunkt der Berechnung das Operationsdatum.
- Todesursache
Ist der Patient im beobachteten Zeitraum verstorben, so wurde zum einen das genaue Sterbedatum dokumentiert und zum anderen die Todesursache. Bei der Todesursache wurde unterschieden in „Todesursache unbekannt“, „Todesursache tumorbedingt“ oder „Todesursache nicht tumorbedingt“.

2.3 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten der Teilnehmer dieser Untersuchung wurden in einer Übersichtstabelle zusammengetragen (Microsoft Excel für Mac;2016). Um ein *Follow-up* zu erstellen und somit den Langzeitverlauf der *neoadjuvanten* Therapie bewerten zu können, wurden die behandelnden Onkologen, Pneumologen, Internisten und Hausärzte angeschrieben. Auch die dort gewonnenen Daten wurden in einer Übersichtstabelle (Microsoft Excel für Mac;2016) zusammengefasst.

Für die statistische Auswertung des Datensatzes wurde das Auswertungsprogramm IBM Statistical *Package for the Social Sciences* (SPSS) 25.0 für Mac genutzt.

Die Auswertung von Häufigkeiten erfolgte mit Hilfe deskriptiver Verfahren, wie Mittelwert, Median und Modus. Dies wurde bei der Analyse der Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und der klinisch-pathologischen Daten angewandt.

Im Rahmen der Datenkorrelierung wurden unterschiedliche statistische Tests eingesetzt. Wesentlicher Vorteil des Log-Rank-Tests ist es, dass dieser die Ereignisse zu Beginn und zum Ende hin gleich gewichtet, weswegen er für die Auswertung der Daten dieser Arbeit als optimal angesehen wurde. Der Log-Rank-Test wurde unter anderem genutzt, um eine Veränderung des T- und N-Status vor bzw. nach *neoadjuvanter* Therapie auf Signifikanz zu testen. Weiterhin wurde bezüglich dieser Entwicklung der t-Test bei gepaarten Stichproben angewandt. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ für die statistischen Tests festgelegt.

Um die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) darzustellen, wurde die Methode nach Kaplan-Meier gewählt. Das Gesamtüberleben war dabei definiert als Zeitraum von der Operation bis zum Tod des Patienten (Endpunkt) oder dem Zeitpunkt des letzten *Follow-ups*. Als krankheitsfreies Überleben wurde die Zeit zwischen der Operation und dem sicheren Nachweis (CT, MRT, BSK) eines Krankheitsprogresses oder einer neu aufgetretenen Metastasierung definiert, insofern nicht der Tod des Patienten eingetreten war. War dies der Fall, wurde das Sterbedatum als Ereignis gewertet und der Teilnehmer schied aus der Studie aus. Graphisch wurde dies in Form von Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Für das OS und DFS sowie das Überleben nach T- und N-Status wurden jeweils der Mittelwert, der Median und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Statistik der retrospektiven Daten

3.1.1 Patientenkollektiv und klinisch-pathologische Daten

Das Patientenkollektiv bestand insgesamt aus einer Kohorte von 85 Personen (n=85), wovon 48 Männer (56,47%) und 37 Frauen (43,52%) waren. Der Altersmedian zum Zeitpunkt des Therapiebeginns betrug 59 Jahre (33-75 Jahre), das mittlere Lebensalter 58,62 Jahre. Frauen erkrankten im Schnitt mit 57,57 Jahren (40-71 Jahre) eher als Männer. Hier lag das mittlere Alter bei Therapiebeginn bei 59,44 Jahren (33-74 Jahre). Der Modus befand sich bei 67 Jahren, demzufolge lag das am häufigsten vorkommende Erkrankungsalter innerhalb der Kohorte bei 67 Jahren.

Weiterhin wurden die Begleiterkrankungen der Patienten erfasst. Anteilig fanden sich die kardiovaskulären Risikofaktoren wie die koronare Herzkrankheit (KHK), der Diabetes mellitus Typ II, eine *Dyslipoproteinämie* sowie die arterielle Hypertonie am häufigsten. Folglich konnten die typischen Komplikationen dieser Erkrankungen wie der *Myocardinfarkt*, eine Herzinsuffizienz oder *apoplektische Insulte* beobachtet werden. Den kardiovaskulären Begleiterkrankungen folgten pulmonale Einschränkungen wie die COPD, ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom oder das Asthma bronchiale. Patienten, die an einer COPD litten, befanden sich häufig mindestens im GOLD Stadium II. Imponierend und als einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Bronchialkarzinom war ferner der Nikotinabusus bei einem Großteil der Patienten. Dieser bestand in der Regel über viele Jahrzehnte. Zehn Patienten der Kohorte litten bereits an einem anderen *Malignom*, eine Häufung einer speziellen Entität ließ sich jedoch nicht erkennen.

Mit einem Anteil von 52,94% (n=45) fand sich der histologische Subtyp des Adenokarzinoms am häufigsten, gefolgt von dem Anteil der Plattenepithelkarzinome mit 41,17% (n=35). Bei drei Patienten fanden sich histologisch Anteile eines Adeno- und Plattenepithelkarzinoms (3,53%), hier als Mischtyp beschrieben. Bei lediglich einem Patienten lag ein großzelliges Karzinom vor, bei einem weiteren Patienten die seltene Variante des adenoidzystischen Karzinoms (in der Grafik als „sonstige Entität“ bezeichnet). Ein *Pancoast*-Tumor fand sich bei drei Patienten, wobei es sich zweimal histologisch um ein Adenokarzinom und einmal um ein Plattenepithelkarzinom handelte. Insgesamt vier der 85 Patienten (4,71%) trugen eine EGFR-Wildtyp-Mutation. Hier ist jedoch zu erwähnen, dass die Testung der Mutation in den ersten Einschlussjahren nicht standardmäßig erfolgte und es daher zu einer Verzerrung kommen kann.

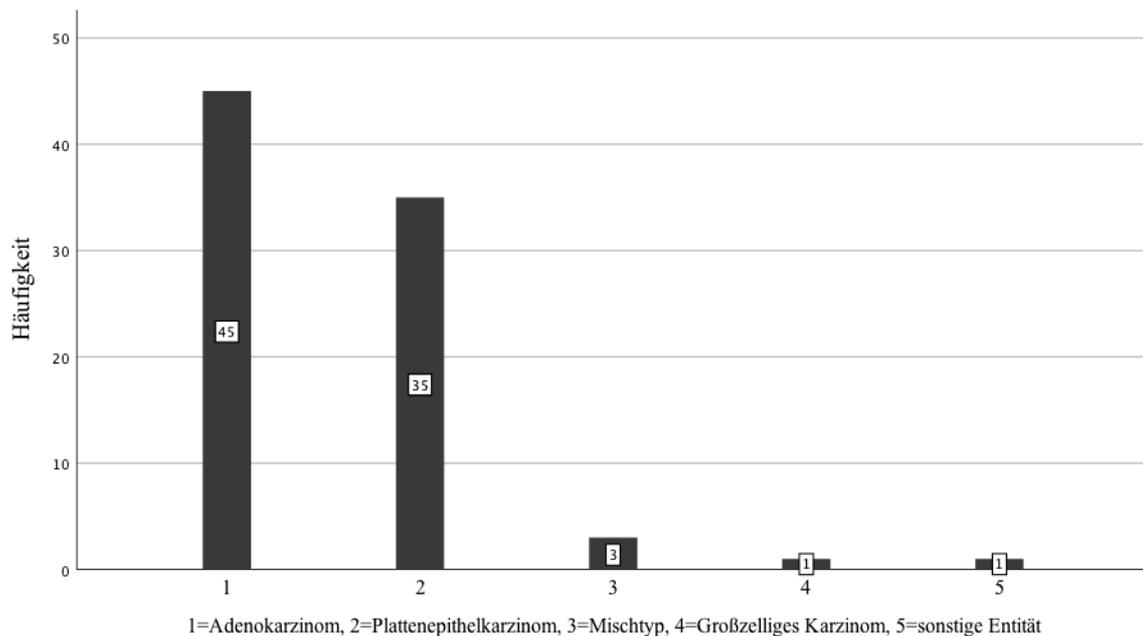


Abb. 3: Verteilung des histologischen Subtyps innerhalb der Kohorte

Bei 37 der 85 Patienten lag ein Differenzierungsgrad II (G2) vor. Mit einem Anteil von 43,53% ist dies der am häufigsten vorkommende, gefolgt von Grad III (G3) mit insgesamt 34,12%. Bei keinem der Patienten lag ein Differenzierungsgrad I (G1) vor. In 22,35% der Fälle konnte sich keine Angabe über das *Grading* finden lassen.

Im Vorfeld der *neoadjuvanten* Therapie trat bei 24 Patienten (28,24%) und damit am häufigsten ein T3-Tumor auf. 21 weitere Teilnehmer (24,71%) waren von einem T4-Tumor betroffen. Das T2-Stadium unterteilt sich je nach Ausdehnung des Malignoms in eine Subklassifikation a und b; 17 Patienten (20%) waren von einem T2a-Tumor, neun weitere (10,59%) von einem T2b-Tumor betroffen. Nur insgesamt elf Teilnehmer (11,94%) konnten vor der Induktionstherapie einem T1(a-c)-Tumor zugeordnet werden. Nach erfolgter *neoadjuvanter* Therapie und abschließender histologischer Bewertung zeigten 26 Patienten eine Tumorgröße ypT2a. Mit einem Anteil von 30,59% war dies die am häufigsten vorkommende Tumorgröße, gefolgt von einem T1b-Tumor (17,65%). Bei 13 Teilnehmern ließ sich posttherapeutisch ein ypT1b-Tumor nachweisen, zwölf weitere zeigten einen ypT3-Tumor. Jeweils neun der 85 Patienten wiesen einen ypT0- und ypT2b-Tumor auf. Ein T4-Befund ließ sich nicht mehr nachweisen. Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass sich die *neoadjuvante* Therapie deutlich positiv auf die Tumorremission ausgewirkt hat. Posttherapeutisch zeigten 63 der 85 Patienten einen ypT0- bis ypT2a-Tumor. Dies ist ein Anteil von 74,21% der Kohorte. Die Abbildungen 4 und 5 stellen die Entwicklung der Tumorgröße graphisch dar.

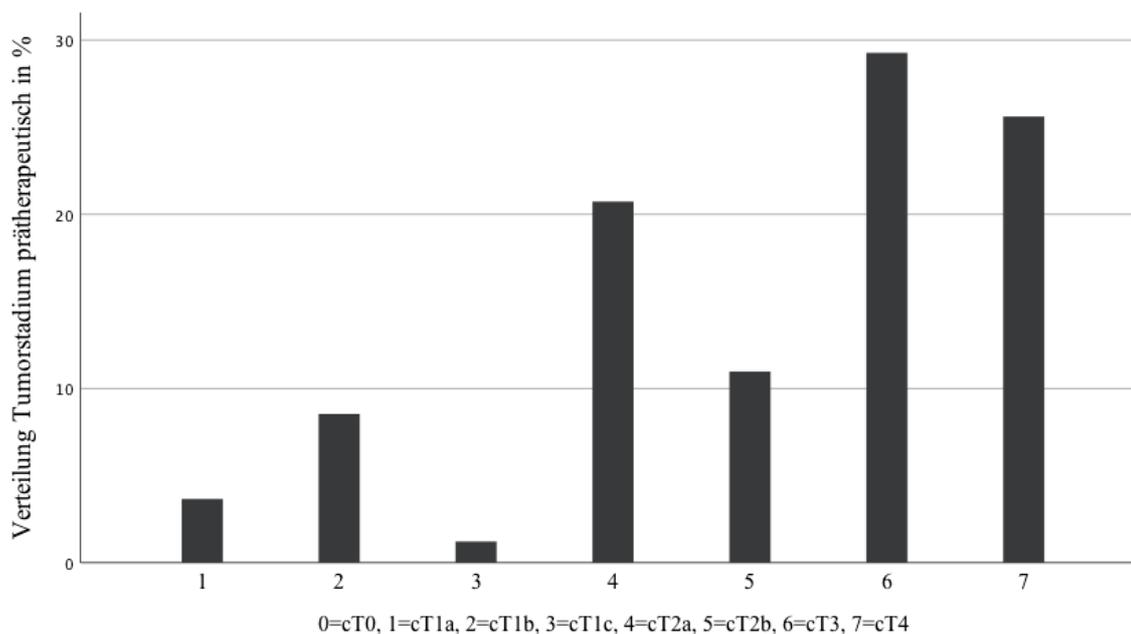


Abb. 4: Verteilung der Tumorstadien prätherapeutisch in %

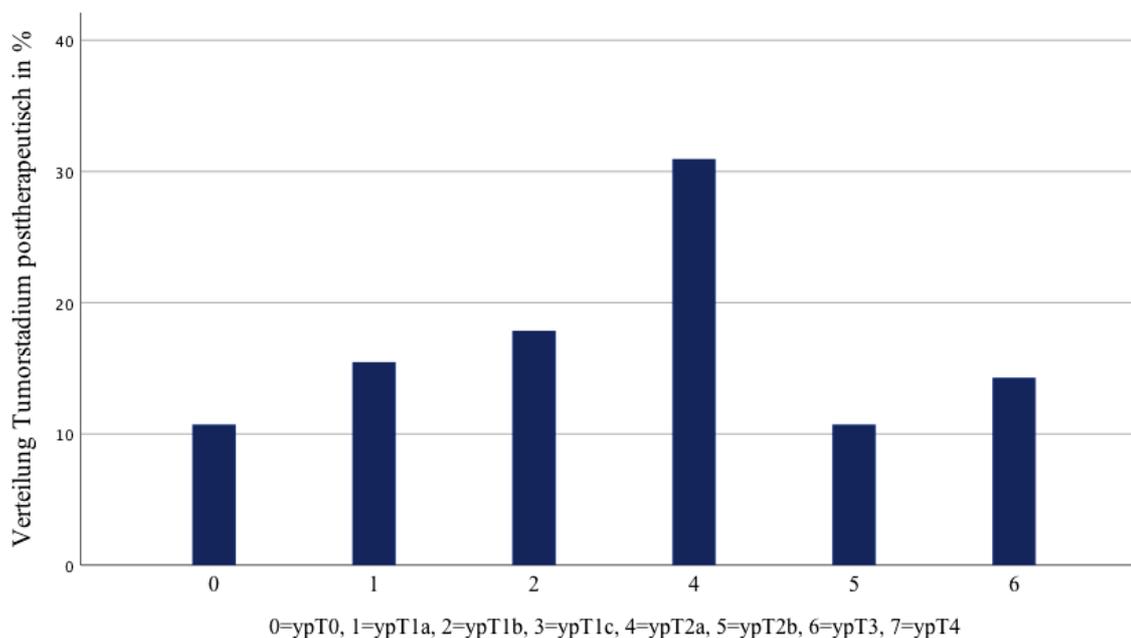


Abb. 5: Verteilung der Tumorstadien posttherapeutisch in %

Um diese Entwicklung als signifikant bewerten zu können, wurde ein t-Test bei gepaarten Stichproben angeschlossen. Hierfür wurde die Hypothese H_1 angenommen, dass die *neoadjuvante* Therapie eine signifikante Tumorremission bewirken kann.

Bezüglich der Auswirkung auf die Tumorremission konnten die Daten von 81 Patienten genutzt werden.

Es ergaben sich folgende Werte:

- Mittelwert prä- vs. posttherapeutisch: 5,15 vs. 3,11
- Freiheitsgrad (df) = 80
- t-Wert: 8,210
- $p = < 0,001$ (signifikant)

Es lässt sich folglich eine signifikante Tumorremission als Folge einer Induktionstherapie feststellen. Vor Beginn der *neoadjuvanten* Therapie lag bei insgesamt 44 Patienten (51,76%) und hiermit am häufigsten vorkommend ein N2-Befund vor. 25 Patienten (32,94%) zeigten keinen Lymphknotenbefall (N0). Weitere acht Teilnehmer (9,41%) befanden sich in einer N1-Situation, fünf Patienten (5,88%) präsentierten einen N3-Befall. Nach Abschluss der *neoadjuvanten* Therapie ließ sich bei 53 Patienten kein Lymphknotenbefall (N0) mehr nachweisen, folglich erhöhte sich der prozentuale Anteil der *nodalnegativen* Patienten von 32,94% auf 62,35%. Eine N1-Situation konnte bei 21 Patienten erreicht werden, hier steigerte sich der Anteil von 9,41% auf 24,71%. Der prätherapeutisch am häufigsten dokumentierte N2-Befall (51,76%) ließ sich reduzieren auf einen Anteil von 11,76%. Nach erfolgter *neoadjuvanter* Therapie präsentierte kein Patient einen N3-Lymphknotenstatus. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bei der Erhebung des *Nodalstatus* prä- und postoperativ unterschiedliche Verfahren zum Einsatz gekommen sind und somit die Aussagekraft des Vergleichs kritisch zu interpretieren ist. Die Bestimmung des *Nodalstatus* erfolgt präoperativ üblich mittels *Bronchoskopie* und *endobronchialen* Ultraschall (EBUS), postoperativ hingegen durch die pathologisch-anatomische Begutachtung, welche als umfassender zu bewerten ist.

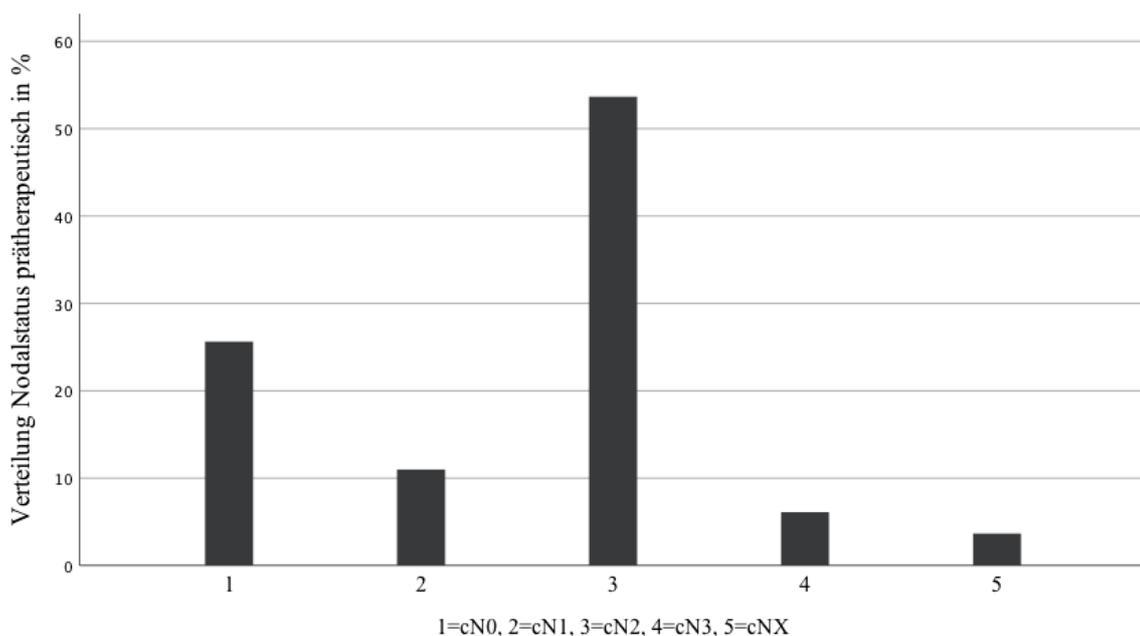


Abb. 6: Verteilung des *Nodalstatus* prätherapeutisch in %

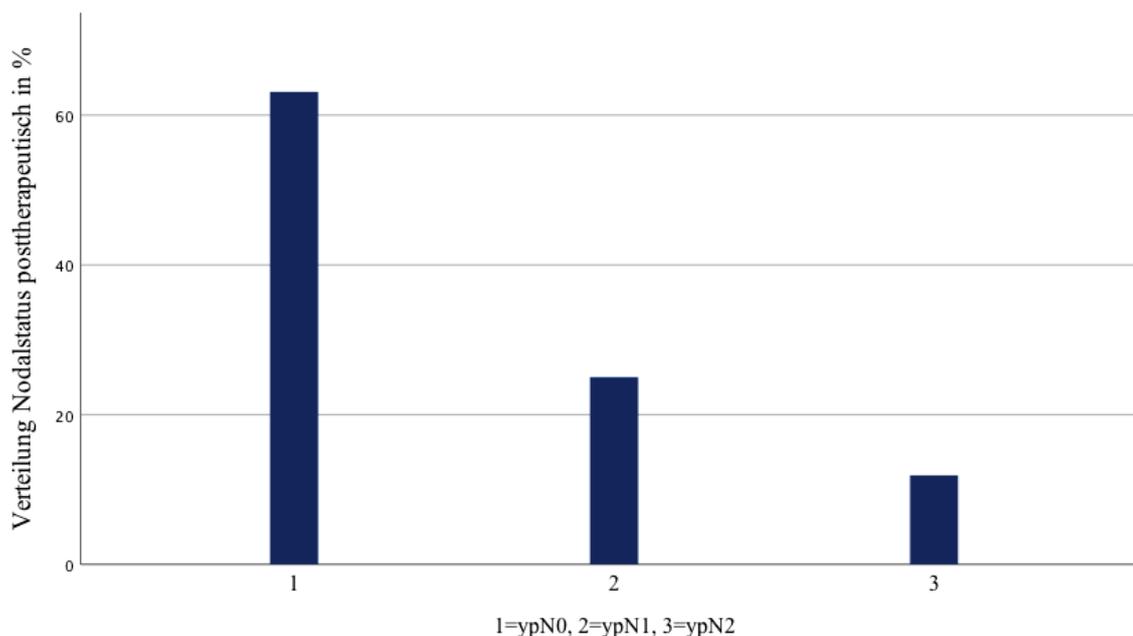


Abb. 7: Verteilung des *Nodalstatus* posttherapeutisch in %

Veränderung des *Nodalstatus* nach neoadjuvanter Therapie

	n	%		n	%		n	%
N0 → N0	19	22,35	N2 → N0	22	25,88	N3 → N0	1	1,18
N1 → N0	6	7,06	N2 → N1	14	16,47	N3 → N1	1	1,18
N1 → N1	3	3,53	N2 → N2	8	9,41	N3 → N2	2	2,35

sonstige: n = 9

Tabelle 5: Veränderung des *Nodalstatus* (prä- vs. posttherapeutisch)

Um eine signifikante Auswirkung der *neoadjuvanten* Therapie auf ein *nodales Downstaging* nachweisen zu können, wurde ebenfalls der t-Test angewandt. Hierfür wurde die Hypothese H_1 verfasst, dass eine Induktionstherapie eine positive Auswirkung auf den *Nodalstatus* (*Downstaging*) hat.

Bezüglich der Auswirkung auf den *Nodalstatus* konnten ebenfalls die Daten von 81 Patienten genutzt werden. Es ergaben sich folgende Werte:

- Mittelwert prä- vs. posttherapeutisch: 2,51 vs. 1,49
- Freiheitsgrad (df) = 80
- t-Wert: 8,451
- $p = < 0,001$ (signifikant)

Auch hier kam die Studie zu einem signifikanten Ergebnis. Eine *neoadjuvante* Therapie führt eindeutig zu einem *nodalen Downstaging*.

Weiterhin wurde der M-Status erfasst. Prätherapeutisch ließ sich bei 70 Teilnehmern kein Hinweis auf eine Fernmetastasierung finden, dies ist ein Anteil von 82,35%. Bei zwölf Patienten (14,12%) war es bereits zu einer Metastasierung gekommen. Neunmal (10,59%) lag eine M1a- Situation vor, gefolgt von einem M1b-Befall mit einem Anteil von 2,35%. Ein Proband zeigte eine M1c-Situation. Nach erfolgter *neoadjuvanter* Therapie fand sich bei 63 Teilnehmern (74,21%) kein Hinweis auf eine Fernmetastasierung. Zwei Patienten (2,35%) präsentierten einen M1-Status. Bei insgesamt 20 Patienten (23,53%) konnte keine Information über den M-Status gewonnen werden.

Übersicht der initialen Fernmetastasierung

	n	%		n	%
PUL	10	11,76	ADR	1	1,18
BRA	2	2,35	HEP	1	1,18

Tabelle 6: Übersicht der Fernmetastasierung vor *neoadjuvanter* Therapie (M-Status)

Die Einteilung des Stadiums orientierte sich an der 8. Auflage der UICC aus dem Jahr 2017. 25 der 85 Patienten befanden sich demnach in einem IIIA-Stadium. Mit einem Anteil von 29,41% war dies das am häufigsten vorkommende Stadium innerhalb der Kohorte, gefolgt von einem IIIB-Stadium mit einem Anteil von 25,88%. Bei jeweils elf Patienten lag ein IIB- und IVA-Stadium vor; dies stellt einen Anteil von 12,94% dar. Alle weiteren Stadien traten deutlich seltener auf.

Da eine differenzierte Therapie je nach *Nodalstatus* entscheidend und das Stadium III sehr heterogen ist, erfolgt die Einteilung des Stadiums IIIA N2 weiter in vier Subklassifikationen nach Robinson et al. Bei 18 Patienten lag prätherapeutisch ein solches N2-Stadium vor, elf Patienten befanden sich gemäß der Differenzierung in einem IIIA₃- und sieben Patienten in einem IIIA₄-Stadium.

Als abschließender Parameter der klinisch-pathologischen Daten erfolgte die Auswertung des Regressionsgrades nach Junker. Bei 40 Patienten (47,06%) konnte durch ein *neoadjuvantes* Therapiekonzept eine Regression Grad IIa erreicht werden, was bedeutet, dass sich pathologisch eine unvollständige Tumorregression mit mehr als 10% vitalem Tumorgewebe wiederfinden ließ, neun weitere Patienten (10,59%) zeigten eine unvollständige Tumorregression mit weniger als 10% vitalem Tumorgewebe (Grad IIb). Bei zwölf weiteren Teilnehmern (14,12%) fand sich keine oder nur eine sehr geringe Tumorregression (Grad I). Eine komplette Regression und damit per definitionem ein Grad III präsentierte sich bei zehn Patienten (11,76%).

Übersicht der prätherapeutischen Daten

Klinisch – pathologische Parameter	n Patienten	(in %)
Patienten (n = 85)		
weiblich	37	(43,52)
männlich	48	(56,47)
Altersmedian: 59 Jahre (33-75 Jahre)		
Mittleres Alter: 58,62 Jahre		
Histologie		
Adenokarzinom	45	(52,94)
Plattenepithelkarzinom	35	(41,17)
Mischtyp	3	(3,53)
großzelliges Karzinom	1	(1,18)
adenoidzystisches Karzinom	1	(1,18)
Grading		
Differenzierungsgrad I	0	(0)
Differenzierungsgrad II	37	(43,53)
Differenzierungsgrad III	29	(34,12)
keine Angabe	19	(22,35)
Ausdehnung Primärtumor (cT)		
cT1a	3	(3,53)
cT1b	7	(8,24)
cT1c	1	(1,18)
cT2a	17	(20)
cT2b	9	(10,59)
cT3	24	(28,24)
cT4	21	(24,71)
keine Angabe	3	(3,53)
Lymphknotenstadium (cN)		
cN0	25	(32,94)
cN1	8	(9,41)
cN2	44	(51,76)
cN3	5	(5,88)
keine Angabe	3	(3,53)
Fernmetastasierung (cM)		
cM0	70	(82,35)
cM1a	9	(10,59)
cM1b	2	(2,35)
cM1c	1	(1,18)
keine Angabe	3	(3,53)
Stadieneinteilung		
IB	6	(7,06)
IIA	3	(3,53)
IIB	11	(12,94)
IIIA	25	(29,41)
IIIB	22	(25,88)
IIIC	3	(3,53)
IVA	11	(12,94)
IVB	1	(1,18)
keine Angabe	3	(3,53)

Subklassifikation Stadium IIIA		
III A1	0	(0)
III A2	0	(0)
III A3	11	(12,94)
III A4	7	(8,24)
keine Angabe	3	(3,53)

Tabelle 7: Übersicht der prätherapeutischen Daten

Übersicht der posttherapeutischen Daten

Klinisch-pathologische Daten	n Patienten	(in %)
Ausdehnung Primärtumor nach neoadjuvanter Therapie (ypT)		
ypT0	9	(10,59)
ypT1a	13	(15,29)
ypT1b	15	(17,65)
ypT2a	26	(30,59)
ypT2b	9	(10,59)
ypT3	12	(14,12)
keine Angabe	1	(1,18)
Lymphknotenstadium nach neoadjuvanter Therapie (ypN)		
ypN0	53	(62,35)
ypN1	21	(24,71)
ypN2	10	(11,76)
ypN3	0	(0)
keine Angabe	1	(1,18)
Fernmetastasierung nach neoadjuvanter Therapie (ypM)		
ypM0	63	(74,12)
ypM1	2	(2,35)
ypMx	19	(22,35)
keine Angabe	1	(1,18)
Regressionsgrad nach Junker et al		
Grad I	12	(14,12)
Grad IIa	40	(47,06)
Grad IIb	9	(10,59)
Grad III	10	(11,76)
keine Angabe	14	(16,47)

Tabelle 8: Übersicht der posttherapeutischen Daten

3.1.2 Auswertung der *neoadjuvanten* Therapie

Im Rahmen der *neoadjuvanten* Chemotherapie empfiehlt sich gemäß der Leitlinie die Gabe einer platinhaltigen Substanz in Kombination mit gängigen Chemotherapeutika wie *Vinorelbin*, *Gemcitabin*, *Pemetrexed*, *Docetaxel* oder *Paclitaxel* [18].

Bei einem Patienten ließen sich keine Daten über eine erfolgte präoperative Chemotherapie gewinnen. Alle 84 weiteren Patienten erhielten jeweils *Cis-* oder *Carboplatin* und mindestens eine weitere Substanz. Bei 31 Patienten musste die *neoadjuvante* Chemotherapie in der Regel aufgrund von starken Nebenwirkungen im Verlauf auf einen anderen Wirkstoff umgestellt werden.

Übersicht der Wirkstoffkombinationen

	n		n		n
Cisplatin/Vinorelbin	41	Carboplatin/Vinorelbin	16	Docetaxel	7
Cisplatin/Etoposid	11	Carboplatin/Etoposid	5	Pemetrexed	2
Cisplatin/Gemcitabin	8	Carboplatin/Gemcitabin	2	Bevacizumab	2
Cisplatin/Docetaxel	5	Carboplatin/Paclitaxel	6	Irinotecan	1
Cisplatin/Paclitaxel	4	Carboplatin/Pemetrexed	3	Vinorelbin/Gemcitabin	1
Cisplatin/Pemetrexed	4				

Tabelle 9: Übersicht Wirkstoffkombinationen der *neoadjuvanten* Chemotherapie

Es wurden weiterhin auch die Dosierungen der Chemotherapeutika untersucht. Hier ließ sich in der Mehrheit keine genaue Angabe über die Dosierung der Chemotherapie im Verlauf finden. Bei lediglich 21 Patienten ergibt sich ein sicherer Nachweis über die Gabe einer 100%igen Dosis.

Bei 83 Patienten konnten Informationen über die Anzahl der verabreichten Zyklen der *neoadjuvanten* Chemotherapie gewonnen werden. Hierbei lag der Mittelwert bei 3,6 verabreichten Zyklen, der *Median* bei einer Anzahl von 4.

Eine *Radiatio* war bei 34 der Erkrankten Bestandteil des *neoadjuvanten* Therapiekonzepts, wobei 31 Teilnehmer (36,47%) die alleinige *Radiatio* des Tumors und des Tumorumfeldes erhielten. 50 Patienten bekamen keine Radiotherapie vor der Operation. Einmalig ließ sich keine Information über eine erfolgte *neoadjuvante* Radiotherapie erzielen. Der überwiegende Teil der Erkrankten (n=15) wurde mit einer Stoppdosis von 45 Gy behandelt. Weiterhin häufig war eine Stoppdosis von 40, 44 oder 46 Gy. Bei fünf der simultan bestrahlten Patienten konnte keine Angabe über die erzielte Stoppdosis gewonnen werden. Zwei weitere Betroffene erhielten präoperativ eine *Radiatio* des Schädels aufgrund einer Metastasierung. Bezüglich einer *ossären* Metastasierung in die Halswirbelsäule wurde ein Patient mittels *Thoraxradiatio* therapiert. Am häufigsten befanden sich chemoradiotherapierte Patienten in einem UICC-Stadium III, dabei am meisten im Stadium IIIA

(n=12). Einmalig ließ sich aufgrund fehlender TNM-Daten kein UICC-Stadium des Patienten ermitteln. Die Daten der erfolgten *Radiatio* lagen jedoch vor.

Übersicht Radiotherapie

	n		n
Schema/Organ			
keine Radiatio	50	Radiatio Schädel	2
sequentiell	0	Radiatio Thorax	1
simultan	31	keine Angabe	1
Dosis in Gy			
32	1	46	4
40	2	52	1
44	2	63	1
45	15	keine Angabe	5
Stadium			
IIB	4	IIIC	1
IIIA	12	IVA	5
IIIB	10	IVB	1
keine Angabe	1		

Tabelle 10: Übersicht der präoperativen Radiotherapie

3.1.3 Operationsverfahren, postoperative Komplikationen und Liegedauer

Zunächst wurde das Augenmerk auf das *Restaging* der Patienten nach erfolgter *neoadjuvanter* Therapie gelegt. Für einen Patienten ließen sich keine Daten zum *Restaging* finden. Bei allen weiteren Patienten wurde eine konventionelle Röntgen-Thoraxaufnahme angefertigt. Ein Großteil der Patienten erhielt die Kombination aus einer CT-Thoraxaufnahme und einer *Bronchoskopie* (BSK) mit *endobronchialen* Ultraschall (EBUS). Alle weiteren Diagnostiken das *Restaging* betreffend sind in der Tabelle 11 aufgeführt.

Übersicht der Diagnostiken im Rahmen des *Restagings*

	n		n		n
CT Thorax	71	MRT Schädel	9	cCT	1
BSK + EBUS	61	PET-CT	5	PE LK	1
MSK	11	Lungenszintigraphie	2	ÖGD	1
Knochen-Szintigraphie	11	CT Abdomen	2	k.A.	1

Tabelle 11: Übersicht Restaging

Nach erfolgtem *Restaging* konnten 82 Patienten in zunächst kurativer Intention einer Operation zugeführt werden. Bei insgesamt vier Patienten erfolgte eine explorative Thorakotomie ohne kurative Resektion.

Die folgende Tabelle 12 stellt eine Übersicht der angewandten Operationsverfahren dar.

Übersicht der erfolgten Operationsverfahren

	n	%		n	%
Oberlappenresektion links	20	24,39	obere Bilobektomie	4	4,88
Oberlappenresektion rechts	16	19,51	untere Bilobektomie	3	3,66
Unterlappenresektion links	9	10,97	Mittellappenresektion	3	3,66
Unterlappenresektion rechts	9	10,97	Manschettenresektion OL rechts	1	1,18
Pneumonektomie links	10	12,20	explorative Thorakotomie	4	4,88
Pneumonektomie rechts	6	7,32			

Tabelle 12: Übersicht Operationsverfahren

Die Daten von insgesamt 82 Patienten wurden auf postoperative Komplikationen untersucht. 29 (35,37%) Operierte entwickelten eine oder mehrere Komplikationen. 53 (64,63%) Teilnehmer zeigten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf. Neun Patienten entwickelten sowohl chirurgische als auch internistische Komplikationen. Rein chirurgische Komplikationen traten bei sieben Patienten auf. 13 Patienten waren von rein internistischen postoperativen Komplikationen betroffen. Ein Patient zeigte als postoperatives neurologisches Ereignis einen *Status epilepticus* infolge einer Sepsis. Zwei Patienten starben infolge der Operation. Die postoperative Mortalitätsrate betrug demnach 2,43%. Intraoperativ starb kein Patient.

Postoperative internistische Komplikationen

	n		n		n
Pleuraerguss	9	Kard. Dekomp.	3	VHF/TAA	2
Pneumonie	6	Sepsis	2	AV Block	1
Reanimation	3	Myocardinfarkt	1		

Postoperative chirurgische Komplikationen

	n		n		n
Pneumothorax	6	Wundinfekt	2	Chylothorax	1
Pleuraempyem	2	Lungenemphysem	1	Fistel	2
Blutung	3	Hautemphysem	1	Rupt. Bulla	1

Tabelle 13: Übersicht der postoperativen Komplikationen

Weiterhin wurde die Liegedauer der Operierten nach erfolgtem chirurgischen Eingriff erfasst. Die postoperative Verweildauer gibt den postoperativen Krankenhausaufenthalt der Patienten in Tagen an. Es ließ sich für 81 Patienten die Dauer des postoperativen Aufenthalts bestimmen. Drei Patienten wurden nach Abschluss des *Restagings* und erneuter Bewertung der interdisziplinären Tumorkonferenz keiner OP zugeführt, für einen Patienten ließen sich keine Daten der postoperativen Liegedauer identifizieren. Der Median der Liegedauer lag bei 19 Tagen (Range 5-71 Tage), der Mittelwert für den postoperativen Krankenhausaufenthalt betrug 21,16 Tage. Die folgende Abbildung 8 stellt die Liegedauer als Boxplot dar.

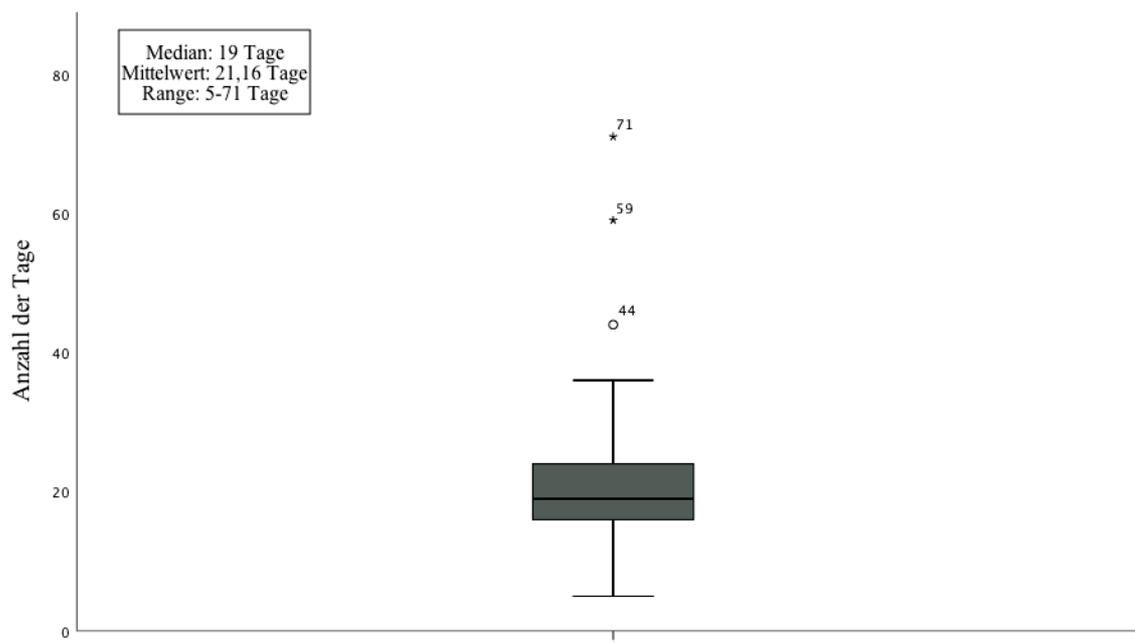


Abb. 8: Liegedauer postoperativ in Tagen

3.1.4 Auswertung der *adjuvanten* Therapie

Die *adjuvante* Therapie richtet sich nach dem Beschluss der interdisziplinären Tumorkonferenz und orientiert sich an der allgemein gültigen S3-Leitlinie für das Bronchialkarzinom. Für 46 Teilnehmer (54,12%) ergab sich die Empfehlung einer regelmäßigen onkologischen Nachsorge ohne Notwendigkeit einer *adjuvanten* Chemo- (CTX) und/oder Radiotherapie (RTX). Eine *adjuvante* Chemotherapie war bei 17 Patienten (20%) notwendig, hier in der Mehrzahl der Fälle aufgrund einer N1- oder N2-Situation. Eine alleinige Radiotherapie wurde für sechs Teilnehmer (7,06%) empfohlen. Gründe hierfür waren ebenso ein positiver *Nodalstatus* oder eine R1-Situation nach Abschluss der histopathologischen Untersuchung. Eine kombinierte *adjuvante* Radiochemotherapie erhielten ebenfalls sechs Erkrankte aus den oben genannten Gründen. Für zehn Patienten ließen sich über ein *adjuvantes* Konzept keine Informationen gewinnen.

Übersicht *adjuvante* Therapie

	n	%		n	%
keine	46	54,12	CTX + RTX	6	7,06
CTX	17	20	keine Angabe	10	11,76
RTX	6	7,06			

Tabelle 14: Übersicht der *adjuvant* erfolgten Therapie

3.2 Statistik der prospektiven Daten

3.2.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Zur Ermittlung und graphischen Darstellung der prospektiven Daten wurde die Methode nach Kaplan-Meier gewählt. Der Startpunkt der *Survivalanalyse* war jeweils das Datum der Operation des Erkrankten. Die mediane *Follow-up*-Zeit betrug 30 Monate (Range 0 – 130 Monate). Abbildung 9 stellt das Gesamtüberleben (OS) über den gesamten Beobachtungszeitraum dar. Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne ab dem Eintritt des Patienten in die Studie bis zu dessen Tod. Insgesamt wurden bei der Bestimmung des Gesamtüberlebens die Daten von 79 Patienten zur Erstellung der Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve genutzt, bei sechs Patienten ließen sich keine *Follow-up*-Daten gewinnen. Als Endpunkt wurde das Ereignis „Tod“ (unabhängig von der Ursache) bestimmt und mit der Ziffer 1 kodiert. Zensiert wurden alle Patienten, die zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren oder vorher ausgeschieden sind („*lost to Follow-up*“). Diese wurden mit der Ziffer 0 kodiert.

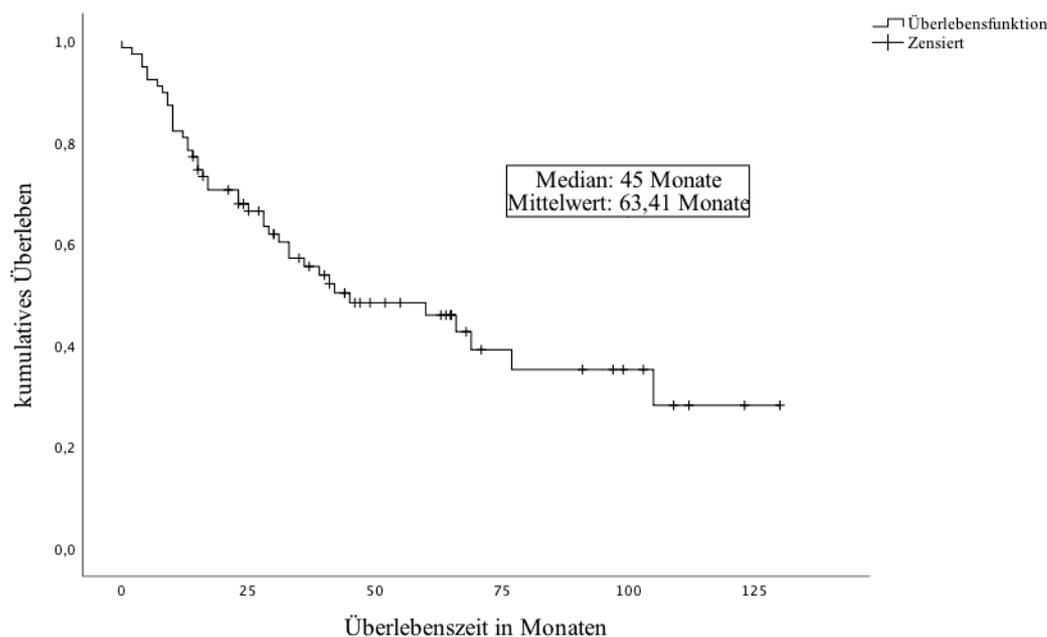


Abb. 9: Kumulatives Gesamtüberleben der Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum

Das Ereignis Tod trat bei 42 Patienten ein. 37 Patienten wurden zensiert. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 63,41 Monaten bei einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von [50,63;76,19]. Der Median der kumulativen Überlebenszeit befand sich bei 45 Monaten (95%-KI [17,03;72,97]). Die Wahrscheinlichkeit, am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben zu sein, lag bei 28,2%.

Weiterhin wurde eine Kurve angefertigt, in welcher das Ereignis „Tod“ mit einer 1 nur dann kodiert wurde, wenn der Patient im Rahmen des Bronchialkarzinoms oder an dessen Folge verstorben war. Alle anderen Todesursachen wurden als zensiert gewertet.

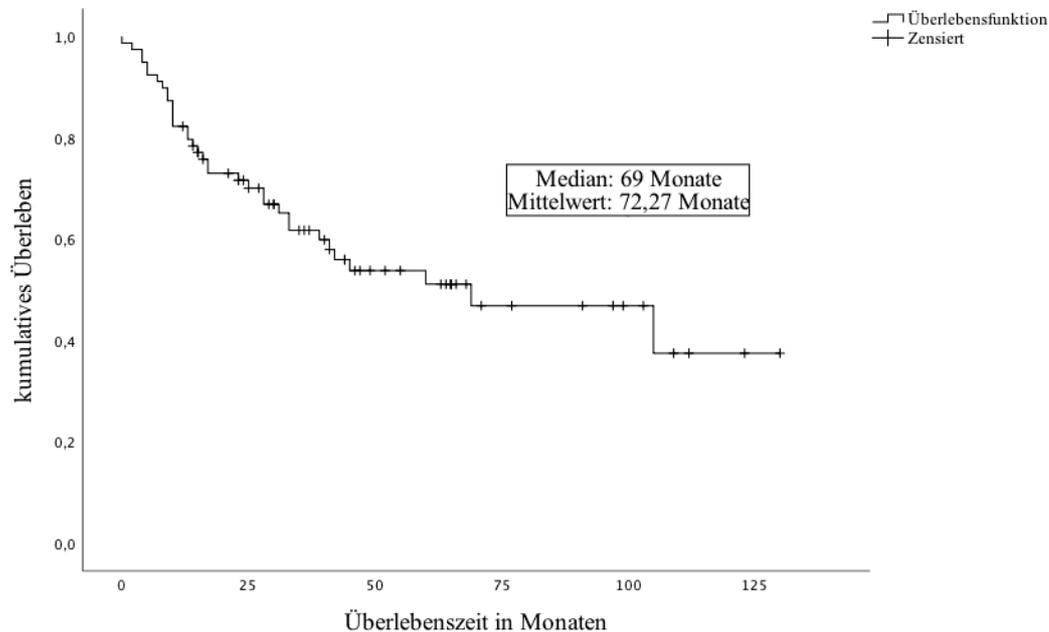


Abb. 10: Kumulatives tumorspezifisches Überleben der Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum

Das Ereignis Tod aufgrund des *neoadjuvant* therapierten Bronchialkarzinoms trat bei 35 Patienten ein. 44 Patienten wurden zensiert. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 72,27 Monaten (95%-KI [58,64;85,90]). Der Median der kumulativen Überlebenszeit befand sich bei 69 Monaten (95%-KI [20,65;117,35]). Die Wahrscheinlichkeit, am Ende des Beobachtungszeitraums noch zu leben, lag hier bei 37,5%.

In der dritten Kurve, Abbildung 11, wird die Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Tumorstadium nach *neoadjuvanter* Behandlung dargestellt. Dazu wurden sechs Gruppen (T0- bis T3-Stadium) gebildet.

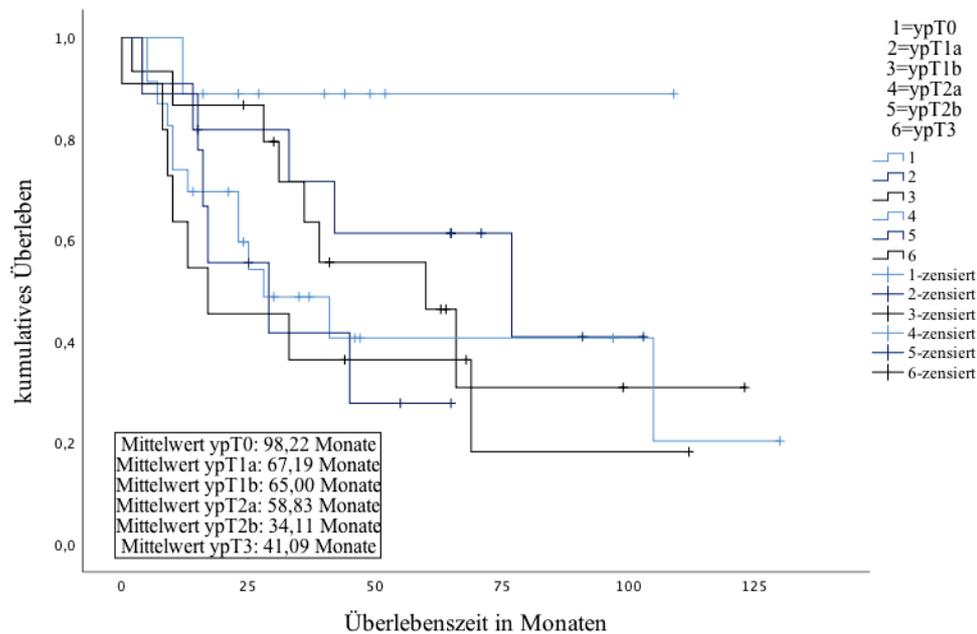


Abb. 11: Kumulatives Überleben stratifiziert nach Tumorstadium (ypT)

Zur Testung auf Signifikanz wurde der Log-Rank-Test genutzt. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Log-Rank-Test ($p = 0,189$, $df = 5$). Es stellt sich jedoch die allgemein bekannte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Tumorstadium dar. Vergleicht man das Überleben der Patienten mit einem ypT0-Tumor (Mittelwert: 98,22 Monate, Median: nicht berechenbar, 95%-KI [78,31;118,14], 95%-KI [11,41;142,59]) mit dem derjenigen, die nach Abschluss der histologischen Untersuchungen von einem ypT3-Tumor (Mittelwert: 41,09 Monate, Median: 17 Monate, 95%-KI [16,09;66,09], 95%-KI [17,18;72,82]) betroffen waren, stellt sich ein klarer Überlebensvorteil für die Patienten mit dem ypT0-Tumor dar.

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom *Nodalstatus* dar. Dazu wurden drei Gruppen gebildet (N0, N1 und N2) und über die Zeit betrachtet.

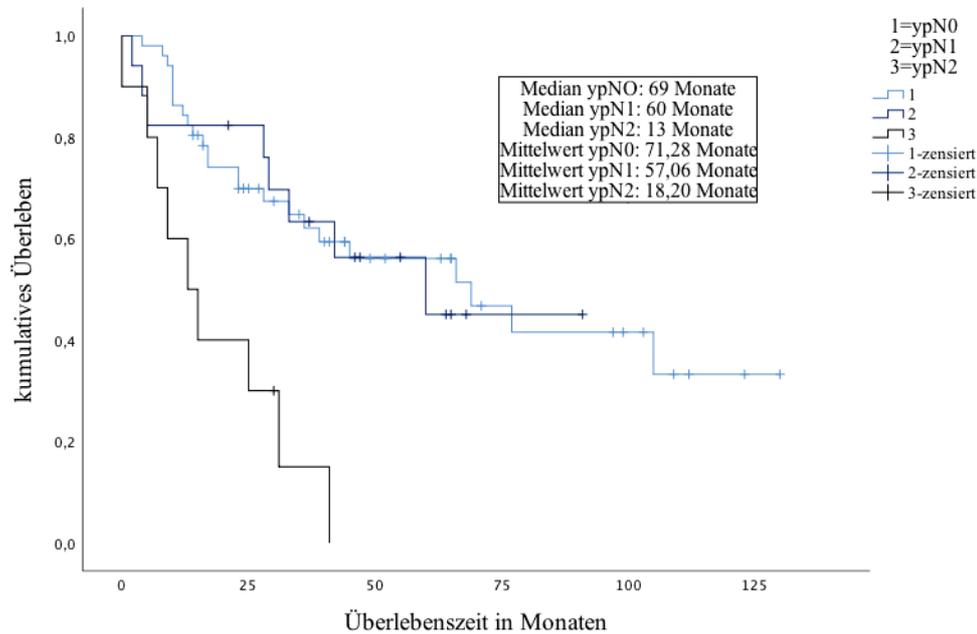


Abb. 12: Kumulatives Überleben stratifiziert nach *Nodalstatus* (ypN)

Der Mittelwert für die Überlebenszeit der *nodalnegativen* Patienten lag bei 71,28 Monaten (95%-KI [55,43;87,13]), bei den Patienten mit einer N1-Situation bei 57,06 Monaten (95%-KI [39,86;74,26]). 18,20 Monate (95%-KI [9,23;27,17]) überlebten die Erkrankten im Schnitt mit einem N2-Befall. Das *mediane* Überleben betrug für Patienten, die *nodalnegativ* waren, 69 Monate (95%-KI [31,11;106,89]), für Patienten mit N1-Situation 60 Monate (95%-KI nicht berechenbar). Für Patienten mit einem N2-Befall lag das mediane Überleben bei 13 Monaten (95%-KI [17,18;72,82]). Die Gruppen unterschieden sich signifikant im Log-Rank-Test ($p = < 0,001$, $df = 2$).

Ferner wurde ein Zeitraum von 60 Monaten (5 Jahre) gewählt und das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das Überleben der Patienten mit UICC-Stadium IIIA bestimmt. Die in Abbildung 13 dargestellte Kurve zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben über einen Zeitraum von 60 Monaten.

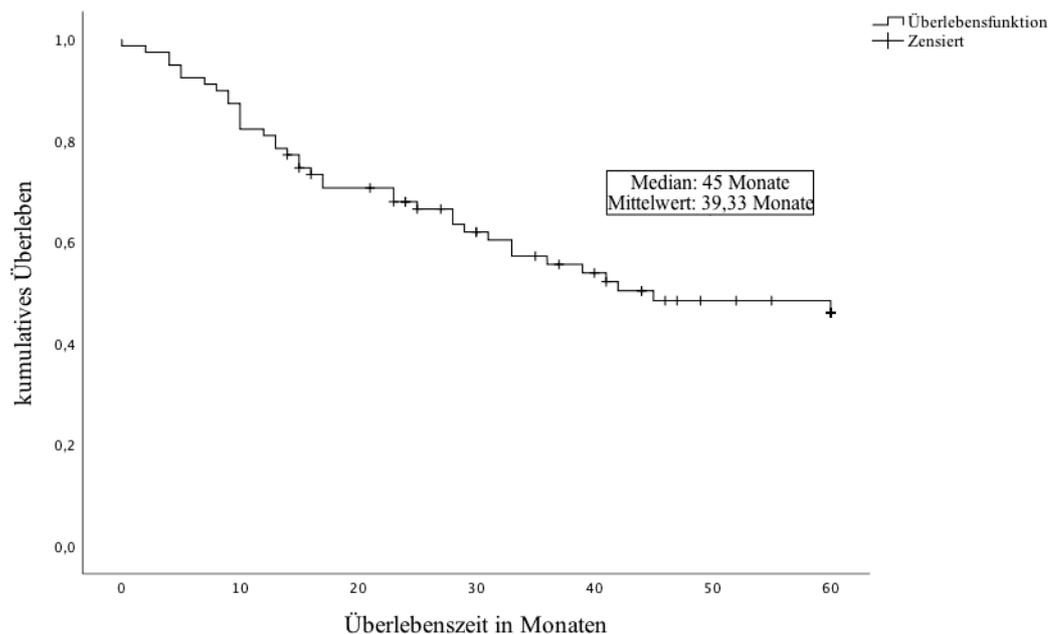


Abb. 13: Kumulatives Gesamtüberleben (OS) über den Zeitraum von 5 Jahren

Das Ereignis Tod trat bei 38 Patienten ein. 41 Patienten wurden zensiert. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 39,33 Monaten (95%-KI [34,25;44,41]), der Median befand sich bei 45 Monaten. Ein Konfidenzintervall für den Median konnte nicht berechnet werden, sodass die Überlebenschance in dem gesamten betrachteten Zeitraum über 50% lag. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 46%.

Weiterhin erfolgte die Erstellung einer Überlebenszeitkurve für das krankheitsfreie Überleben (DFS). Dieses ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Start der Beobachtung und dem Beginn der Progression der Erkrankung (z.B. Rezidiv oder Metastasierung) oder dem Todesdatum des Patienten, insofern der Tod zuerst eintritt. Die Ursache des Todes spielt keine Rolle. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren und keine Progression ihrer Erkrankung erfahren haben, wurden mit 0 kodiert und somit zensiert.

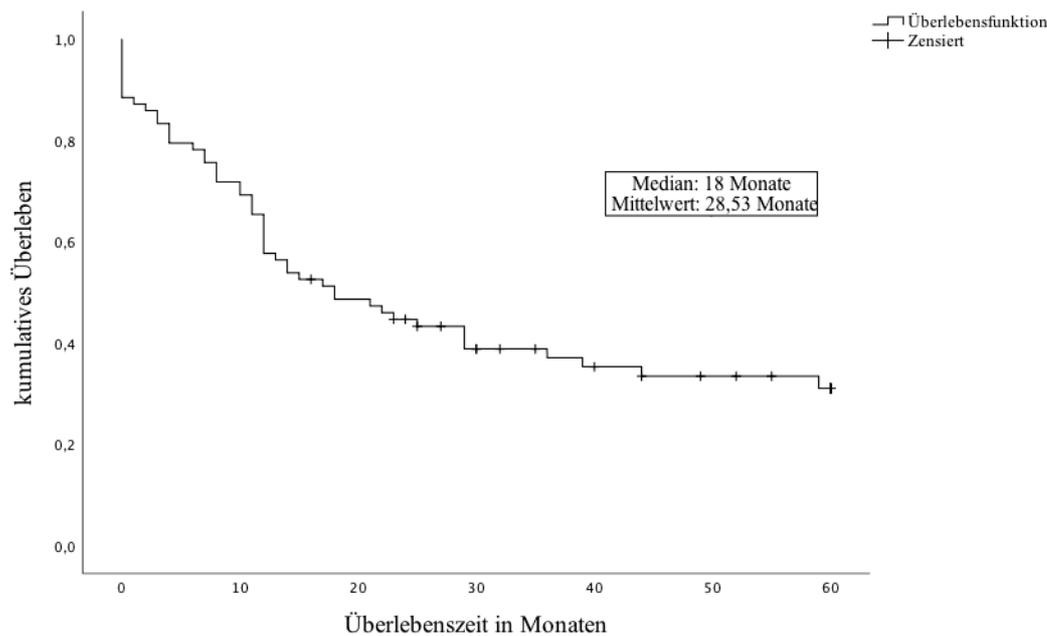


Abb. 14: Kumulatives krankheitsfreies Überleben über den Zeitraum von 5 Jahren

Die Daten von 78 Patienten wurden bei der Bestimmung des DFS genutzt, 51 Ereignisse (Tod oder Progression) traten dabei ein. 27 Fälle wurden zensiert. Das mittlere krankheitsfreie Überleben betrug hier 28,53 Monate (95%-KI [23,10;33,97]). Der Median lag bei 18 Monaten (95%-KI [8,53;27,47]). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 31%.

Die vorletzte Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abbildung 15) stellt das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit UICC-Stadium IIIA dar. Es ist das am häufigsten vorkommende und bezüglich der Therapie auch das am meisten diskutierte Stadium [25, 37]. Bei insgesamt 25 der 85 Patienten lag ein Stadium IIIA vor. Bei drei Patienten mit Stadium IIIA ließen sich keine *Follow-up*-Daten gewinnen, sodass in die Überlebenskurve Daten von 22 Teilnehmern einfließen. Trat der Tod ein, so wurde dies mit der Ziffer 1 kodiert. Es wurde keine Unterscheidung zwischen einem Tod in Folge des Bronchialkarzinoms oder anderer Ursachen vorgenommen. Insofern der Proband am Ende des *Follow-ups* noch am Leben war oder vorzeitig aus der Studie ausgestiegen war, wurde dies mit der Ziffer 0 kodiert.

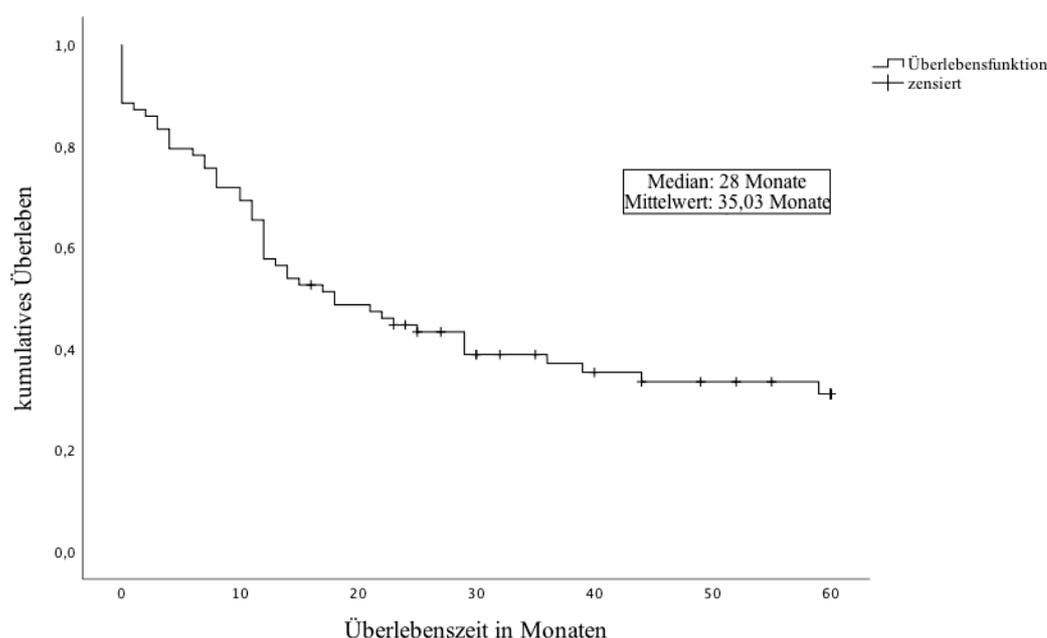


Abb. 15: Kumulatives Überleben der Patienten im Stadium IIIA über den Zeitraum von 5 Jahren

Das Ereignis Tod trat bei zwölf Patienten ein. Zwölf weitere Patienten wurden zensiert. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 35,05 Monaten (95%-KI [25,35;44,72]), der Median befand sich bei 28 Monaten (95%-KI [19,98;36,02]). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium IIIA betrug innerhalb der Kohorte 43%. Es handelt sich hierbei um das OS, nicht um das DFS.

Übersicht der Überlebensdaten

	OS	DFS	IIIA
Mittelwert (in Monaten)	39,33	28,53	35,03
Median (in Monaten)	45	18	28
5-Jahres-Überlebensrate (in %)	46	31	43

Tabelle 15: Vergleich OS, DFS und der Überlebensdaten des Stadiums IIIA

Abbildung 16 zeigt das 5-Jahres-Überleben abhängig vom Geschlecht. Es handelt sich hierbei um die Auswertung des OS.

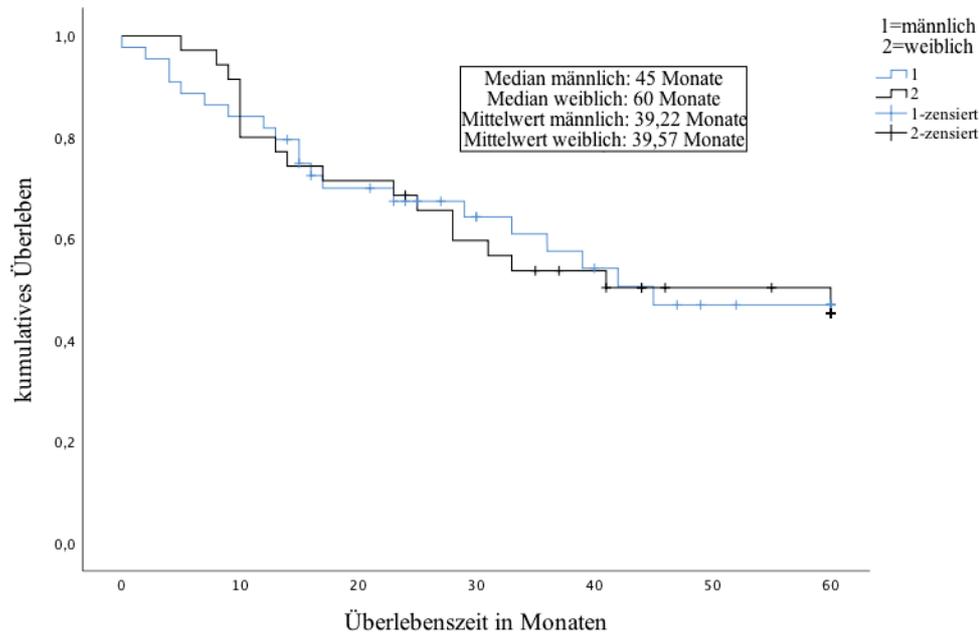


Abb. 16: Kumulatives Überleben der Patienten abhängig vom Geschlecht über den Zeitraum von 5 Jahren

Für diese Überlebenskurve konnten die Daten von 79 Patienten verwendet werden. Die Kohorte der Männer bestand aus 44 Teilnehmern, wobei 20-mal das Ereignis „Tod“ eintrat. Bei insgesamt 35 Frauen wurde 18-mal das Ereignis „Tod“ kodiert. Der Mittelwert des 5-Jahres-Überlebens bei den männlichen Patienten betrug 39,22 Monate (95%-KI [32,35;46,10]) bei einem Median von 45 Monaten. Für die Kohorte der Frauen ergab sich ein mittleres Überleben von 39,57 Monaten (95%-KI [32,06;47,08]) bei einem Median von 60 Monaten. Für beide Gruppen ließ sich kein 95%-Konfidenzintervall für den Median berechnen. Die Wahrscheinlichkeit, nach fünf Jahren noch am Leben zu sein, lag bei den Männern bei 46,9% und bei den Frauen bei 45,3%. Beide Gruppen unterschieden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant ($p = 0,957$, $df = 1$).

3.2.2 Differenzierte Auswertung des Follow-ups (Rezidiv, Metastasierung und Todesursache)

Im Rahmen des *Follow-ups* wurde zum einen erfasst, ob der Endpunkt Tod eingetreten war. Zum anderen wurde im Falle des eingetretenen Todes auf die spezifische Ursache geachtet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung konnten 35 (41,18%) der 85 Patienten als aktuell lebend identifiziert werden. 42 Patienten (49,41%) waren verstorben, 35 (41,18%) davon in Folge des Bronchialkarzinoms, sieben (8,24%) an einer nicht tumorbedingten Ursache. Bei weiteren acht Erkrankten (9,41%) wurde im Rahmen des *Follow-ups* keine Angabe über den aktuellen Krankheitsstatus gefunden. Abbildung 16 stellt die Anzahl der zum Zeitpunkt des *Follow-ups* lebenden bzw. bereits verstorbenen Patienten in % dar.

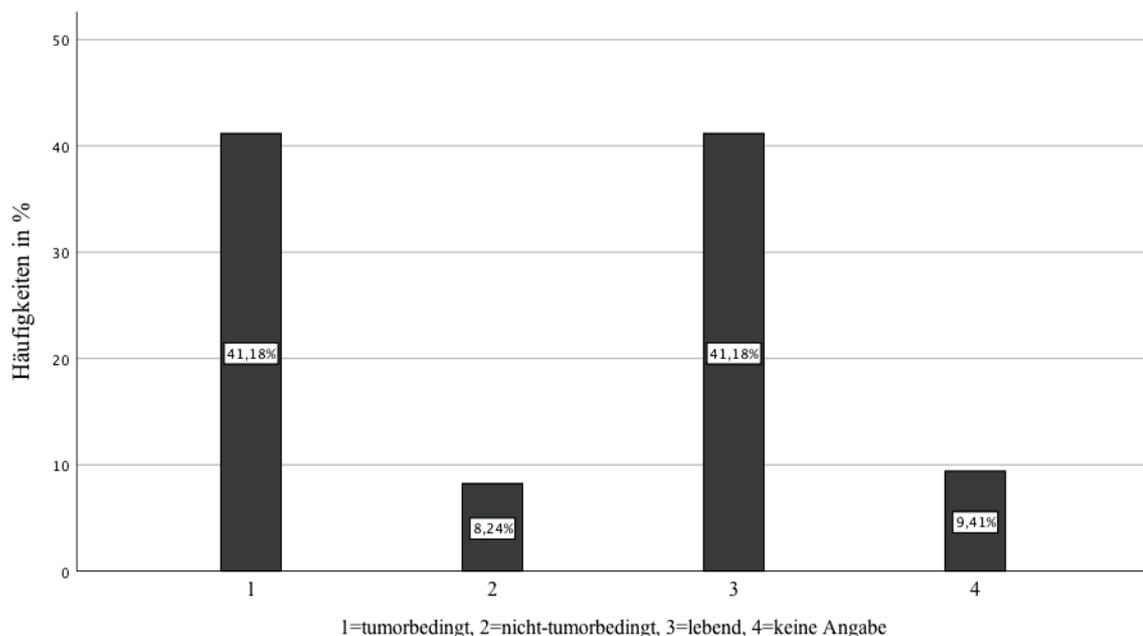


Abb. 17: Übersicht der lebenden/bereits verstorbenen Patienten

Die Daten des folgenden Abschnitts stammen von den zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorbenen Patienten und den lebenden Patienten, welche eine Einwilligungserklärung unterschrieben zurückgesendet (n=19) haben. Der überwiegende Teil der lebenden Patienten (15,29%) war nach erfolgter *Neoadjuvanz* und Operation tumorfrei. Eine Metastasierung trat häufiger auf als eine Rezidivierung. Jeweils zweimal lag eine *pulmonale* sowie *cerebelläre* Metastasierung vor, je einmal betroffen waren Leber, Rippen und *Jejunum*.

Überleben

	n	%
ohne Rezidiv/Metastasierung	13	15,29
mit Rezidivierung	1	1,18
mit Metastasierung	4	4,71
mit Rezidivierung + Metastasierung	1	1,18

Tabelle 16: Überleben stratifiziert nach Rezidiv, Metastasierung oder tumorfrei

Weiterhin wurden die tumorbedingten Todesursachen differenziert betrachtet. Hier zeigte sich als häufigste zum Tode führende Ursache eine Rezidivierung bei simultaner Metastasierung (12,94%), gefolgt von einer alleinigen Metastasierung, wobei diese mehrere Organe betreffen kann (11,76%). Bei sieben der insgesamt 42 verstorbenen Patienten war nicht die Grunderkrankung des Bronchialkarzinoms todesursächlich. Zwei Patienten erlitten einen *Apoplex*, bei jeweils einem Teilnehmer war ein metastasiertes Rektumkarzinom sowie eine Sepsis unklarer Genese Grund des Todes. Für drei weitere Patienten ließ sich die genaue Todesursache nicht identifizieren; der Tod war aber vermutlich nicht auf die maligne Grunderkrankung Bronchialkarzinom zurückzuführen.

Todesursachen tumorbedingt

	n	%
Rezidivierung	8	9,41
Metastasierung	10	11,76
Rezidivierung und Metastasierung	11	12,94

Tabelle 17: Tumorbedingte Todesursachen differenziert nach Rezidivierung und Metastasierung

4 Diskussion

Das Bronchialkarzinom ist unter Männern und Frauen gleichermaßen weltweit der am häufigsten zum Tode führende Tumor [11]. Da ein Großteil der Malignome erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, lassen sich nur circa 20 bis 25% der Fälle einer kurativen Therapie zuführen [2, 3]. Bei daraus resultierender geringer 5-Jahres-Überlebensrate gewannen multimodale Konzepte in der Therapie fortgeschrittener Bronchialkarzinome immer mehr an Bedeutung, stehen gleichzeitig jedoch bei fragwürdigem Nutzen, besonders im Hinblick auf das OS und DFS, immer wieder in der Kritik [28]. Diese retrospektive Studie mit *Follow-up* hat überprüft, wie die allgemein gültige Empfehlung der S3-Leitlinie mit besonderer Berücksichtigung fortgeschrittener Tumorstadien regional im klinischen Alltag umgesetzt wird. Als Kernpunkt der Studie wurden das OS, DFS und spezifische Überleben der Patienten im klinischen Stadium IIIA mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht. Weiterer Schwerpunkt sollte die Annahme sein, dass eine *neoadjuvante* Therapie die Tumormasse verringert und ein *nodales Downstaging* herbeiführt, was sich im besten Fall direkt auf das Überleben der Patienten auswirkt. Denkbar wäre weiterhin, dass inoperable Patienten einer Operation zugeführt werden können oder die radikalere *Pneumonektomie* zugunsten der *Lobektomie* vermieden werden kann. Letzteres ist jedoch nicht direkter Bestandteil der Untersuchungen, sondern eine Schlussfolgerung, welche jedoch durch die Entwicklung des Regressionsgrades nach Junker et al. gestützt wird.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde eine Kohorte von insgesamt 85 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungentumor (im Wesentlichen ein T2- bis T4-Tumor oder N1- bis N2-Befall) untersucht. Es bestand initial bei allen Erkrankten ein *neoadjuvantes*, kuratives Therapiekonzept. Die Kohorte unterteilte sich in 48 erkrankte Männer und 37 erkrankte Frauen. Vergleicht man dies mit den aktuellen Daten des Landeskrebsregisters aus NRW für das Jahr 2016, so spiegelt sich die geschlechterspezifische Neuerkrankungsrate innerhalb der Kohorte wider. Es erkrankten häufiger Männer als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter der Männer lag im Schnitt bei 59,44 Jahren. Frauen erkrankten circa zwei Jahre eher. Geschlechterübergreifend lag das mittlere Erkrankungsalter circa zehn Jahre vor dem der sonstigen Bevölkerung Nordrhein-Westfalens. Ursächlich hierfür könnte sein, dass ein *neoadjuvantes* Therapiekonzept bevorzugt bei jüngeren, gesünderen Patienten angewandt wird. Patienten mit schlechtem Performancestatus lassen sich einer multimodalen Therapie nur selten zuführen. Anderson et al. kamen in ihrer Untersuchung ebenfalls zu dem Ergebnis, dass *neoadjuvant* therapierte Patienten im Schnitt jünger waren [38]. Der Modus, also das am häufigsten vorkommende Erkrankungsalter innerhalb der Kohorte, lag mit 67 Jahren nah an dem medianen Erkrankungsalter der Männer und Frauen auf Landesebene [12]. Im Rahmen der Datenerhebung wurden auch die Begleiterkrankungen erfasst. Hier fanden sich besonders häufig kardiovaskuläre und pulmonale Komorbiditäten. Ein Großteil der Patienten betrieb aktiven

Nikotinabusus, was als wichtigster Risikofaktor des Bronchialkarzinoms zu nennen ist [18, 39]. Bei der Verteilung der histologischen Entitäten trat innerhalb der Kohorte das Adenokarzinom mit einem Anteil von 52,94% am häufigsten auf. Dies spiegelt sich ebenso in der Literatur und auch in der deutschlandweiten Verteilung wider [5]. Johnson et al. beschreiben das Adenokarzinom als den am häufigsten vorkommenden histologischen Subtyp, welcher insbesondere jüngere Erkrankte (< 60 Jahren) betrifft [4]. Dies wiederum bestätigt sich in dem mittleren Erkrankungsalter der Männer mit 59,44 Jahren sowie in dem der Frauen mit 57,57 Jahren. Ebenso fand er in seinen Untersuchungen das Adenokarzinom häufiger bei Frauen. Regional erkranken tendenziell immer mehr Frauen an einem Bronchialkarzinom, sodass die steigende Anzahl der Adenokarzinome auch dadurch zu begründen ist. Weiterhin häufig lagen mit einem Anteil von 41,17% Plattenepithelkarzinome vor. Vergleicht man auch dies mit der deutschlandweiten Verteilung der histologischen Entitäten, so ist der Anteil an Plattenepithelkarzinomen innerhalb der Studie höher [5]. Alle weiteren histologischen Entitäten sind mit der bundesweiten Verteilung identisch gering. Bezüglich der Histologie des Bronchialkarzinoms innerhalb der Kohorte bestätigt sich die von Walker et al. beschriebene Entwicklung. Adenokarzinome lagen auch hier häufiger vor als Plattenepithelkarzinome [11].

Neben deutlich divergenten Meinungen bezüglich des Nutzens einer *neoadjuvanten* Therapie im Hinblick auf das OS und DFS, ist die Datenlage, was die Vorteile einer Induktionstherapie in Bezug auf die Verkleinerung der Tumormasse sowie das *nodale Downstaging* betrifft, recht eindeutig [3, 23]. Eine präoperative Chemotherapie kann zu einer Verkleinerung der Tumormasse führen oder einen inoperablen Tumor einer chirurgischen Therapie zugänglich machen [2]. Innerhalb der Studienpopulation lag bei 24 Patienten ein cT3-Tumor und bei weiteren 21 Patienten ein cT4-Tumor vor. Eine Tumorgöße bis 4 cm (T2a) fand sich bei 17 Patienten, bis 5 cm (T2b) bei neun weiteren. Lediglich elf Teilnehmer ließen sich einem cT1-Tumor zuordnen. Posttherapeutisch waren die meisten Patienten (n=26; 30,59%) von einem ypT2a-Tumor betroffen, gefolgt von einem T1b-Tumor (n=13; 17,65%). Es lässt sich ein klarer Vorteil der *neoadjuvanten* Therapie im Hinblick auf die Reduktion der Tumormasse darstellen. Dieser Eindruck bestätigte sich mit einem p-Wert von < 0,001 im t-Test. Eine Induktionstherapie führte in dieser Untersuchung zu einer signifikanten Tumorremission (Mittelwert prä- vs. posttherapeutisch: 5,15 vs. 3,11). Dieser Effekt zeichnet sich ebenfalls im Regressionsgrad nach Junker et al. ab. Bei 49 Patienten zeigte sich eine Regression zweiten Grades (IIa n=40; 47,06%, IIb n=9; 10,59%), in zehn Präparaten ließen sich überhaupt keine vitalen Tumorzellen mehr erkennen, sodass es sich hier um eine drittgradige, komplette Regression handelte. Zwölf Patienten sprachen nicht auf die Induktionstherapie an. Zusammenfassend ergibt sich ein deutlich positiver Effekt der *neoadjuvanten* Therapie bezüglich der Reduktion der vitalen Tumorzellen. Folglich bedeutet dies für die Patienten eine organschonendere chirurgische Therapie. Patienten, die prätherapeutisch als inoperabel eingestuft wurden, konnten profitieren und einer kurativ intendierten Therapie zugeführt werden. Diese Studie bestätigt die diesbezüglichen Vorteile,

die unter anderem Burdett et al. beschreiben. Als weiterer signifikanter Vorteil der Induktionstherapie wird das *nodale Downstaging* beschrieben [22, 40]. Prätherapeutisch waren mit einem Anteil von 51,76% (n=44) die meisten Patienten von einer N2-Situation betroffen, 32,94% (n=25) waren *nodalnegativ*, 9,41% (n=8) befanden sich in einer N1-Situation, 5,88% (n=5) in einer N3-Situation. Posttherapeutisch zeigte sich eine offensichtliche Auswirkung bezüglich des *Downstaging*s in dieser Studie. Es konnte bei 53 Patienten (62,35%) ein *nodalnegativer* Status erreicht werden, 21 weitere Patienten (24,71%) konnten durch ein *neoadjuvantes* Konzept in eine N1-Situation überführt werden. Lediglich elf Erkrankte (11,76%) waren noch von einer N2-Situation betroffen. Auch hier ließ sich ein signifikantes Ergebnis darstellen. Der p-Wert war im t-Test $< 0,001$ (Mittelwert prä- vs. posttherapeutisch: 2,51 vs. 1,49). Erkrankte dieser Studie profitierten signifikant durch ein *neoadjuvantes* Konzept und dessen positive Auswirkung auf den Befall der Lymphknoten. Das *nodale Downstaging* gilt insbesondere für das UICC-Stadium IIIA N2 als besonders wichtiger prognostischer Faktor, da sich in fortgeschrittenen Stadien eine alleinige, radikale Operation nicht bewährt hat [23, 31]. Gerade in diesem Stadium ist die optimale Therapie derzeit umstritten. Yang et al. untersuchten in ihrer Studie das Outcome der Patienten mit UICC-Stadium IIIA N2. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten ein signifikant besseres OS und DFS hatten, insofern es im Rahmen einer *neoadjuvanten* Therapie zu einem *mediastianalem Downstaging* gekommen war [22]. Auch Counago et al. kamen in einer retrospektiven Analyse zu dem Urteil, dass Patienten im Stadium IIIA N2 das beste Überleben haben, insofern sie eine Induktionstherapie und anschließend eine Operation erhalten hatten. Als prognostisch entscheidenden Faktor sahen sie das Ansprechen der *mediastinalen* Lymphknoten auf die *neoadjuvante* Chemotherapie [41]. Diese Studie kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine präoperative Therapie den *Nodalstatus* deutlich positiv beeinflusst. Im Rahmen des präoperativen *Staging*s wird stets auf eine Fernmetastasierung geachtet. Ist diese eingetreten, so liegt per definitionem ein UICC-Stadium IV vor. Patienten in diesem Stadium haben eine schlechte Prognose. Ein *neoadjuvanter* Ansatz spielt nur in ausgewählten Fällen eine Rolle. In der Regel erfolgt hier eine palliative Chemotherapie oder ein *Best-supportive-care* Konzept [18]. Prätherapeutisch waren neun Patienten (10,59%) von einer M1a-Situation betroffen, bei zwei weiteren lag eine solitäre Fernmetastase (M1b) vor (2,35%) und schließlich zeigte ein Patient (1,18%) eine Fernmetastasierung an multiplen Orten. Eine Metastasierung in Lymphknoten der Lunge erfolgt am häufigsten, und zwar in bis zu 40% der Fälle [17, 20]. Auch in dieser Studie waren zehn Patienten (11,76%) von Lymphknotenmetastasen betroffen, sodass am häufigsten eine Absiedelung des Tumors in die *kontralateralen* Lymphknoten oder in die *Pleura* stattfand. Yang et al. beschreiben in ihrer Studie das Gehirn als häufigsten Ort *extrathorakaler* Metastasen [22]. Dies bestätigt unsere Studie, da zwei Patienten von Hirnmetastasen betroffen waren. Weiterhin fand sich jeweils einmal eine Nebennieren-Metastase sowie eine *hepatische* Metastasierung. Insgesamt zeigt sich in dieser Studie eine deutlich geringere Rate an Metastasierungen, da ein weit fortgeschrittener Tumor mit Fernmetastasierung (Stadium IV) in der Regel ein Ausschlusskriterium einer

neoadjuvanten Therapie und somit für diese Studie darstellte. Liegt ein guter Performancestatus des Patienten und eine singuläre Metastase vor, so kann eine chirurgische Therapie als Option diskutiert werden [13]. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass nach R0-resezierter Metastase und anschließender Resektion des Primarius ein 5-Jahres-Überleben von bis zu 21% erreicht werden konnte [42, 43], sodass auch ein *neoadjuvantes* Schema bei ausgewählten Patienten im metastasierten Stadium gerechtfertigt sein kann. Bezüglich des M-Status erfolgt keine Gegenüberstellung des histologisch gesicherten Ergebnisses (yp-Status), da durch die Pathologie keine Evaluation der Fernmetastasierung erfolgt, sondern lediglich die Untersuchung des intraoperativ entnommenen Präparates. Als abschließender klinisch-pathologischer Parameter erfolgte die Klassifizierung der Patienten in UICC-Stadien. Innerhalb der Kohorte befanden sich mit einem Anteil von 29,41% (n=25) die meisten Patienten in einem IIIA-Stadium, gefolgt von Patienten mit einem IIIB-Stadium (n= 22; 25,88%). Es zeigt sich demnach eine adäquate Auswahl der Patienten im Vorfeld der Studie. Ziel war es, Patienten mit fortgeschrittenem Lungentumor zu identifizieren, was sich in der abschließenden Stadieneinteilung erkennen lässt. Da innerhalb unserer Studie die meisten Patienten von dem im Hinblick auf ein *neoadjuvantes* Therapiekonzept kontrovers diskutierten Stadium IIIA betroffen waren, erfolgte eine dezidierte Auswertung des Überlebens dieser 25 Patienten. Diese Ergebnisse werden im noch folgenden Abschnitt „Überlebensdaten“ interpretiert.

Der folgende Abschnitt vergleicht die Ergebnisse der präoperativ stattgefundenen Therapie der Tumorerkrankten. Erfolgt eine *neoadjuvante* Chemotherapie, so sollte diese gemäß der Leitlinie aus einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie bestehen [18]. Im Rahmen unserer Studie ließen sich in 84 Fällen Daten bezüglich der *neoadjuvant* verwendeten Wirkstoffe erfassen. Alle Patienten erhielten neben mindestens einem weiteren Wirkstoff *Cis-* oder *Carboplatin*. Die Empfehlung der Leitlinie wurde demzufolge in jedem *neoadjuvanten* Chemotherapieprotokoll der regional zuweisenden Onkologen berücksichtigt und umgesetzt. Yamaguchi et al. kamen ebenfalls in einer Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten in einem Stadium III mit einer *cisplatin*-basierten *neoadjuvanten* Chemotherapie eine bessere Prognose haben im Vergleich mit Patienten, welche mit anderen Wirkstoffen therapiert wurden [25]. Eine weitere Studie kommt zu dem Fazit, dass eine Kombinationschemotherapie der Wirkstoffe *Cisplatin* und *Vinorelbin* einen klaren Vorteil für Erkrankte im Hinblick auf das OS und DFS erreicht, insbesondere in Kombination mit einer Radiotherapie [44]. Vergleicht man dies mit den Chemotherapieprotokollen der Patienten dieser Studie, so wurde 41-mal die Kombination *Cisplatin/Vinorelbin* und 16-mal die Kombination *Carboplatin/Vinorelbin* verabreicht und damit der überwiegende Teil gemäß den Empfehlungen der aktuellen Studienlage therapiert. Weiterhin häufig erfolgte eine Therapie mit *Cis-* oder *Carboplatin* und *Etoposid* sowie *Gemcitabin*. Auch hier beschreiben Studien einen eindeutigen Nutzen einer platinbasierten *neoadjuvanten* Chemotherapie [31].

Bezüglich der Anzahl der Zyklen rät die Leitlinie zu zwei bis vier Zyklen präoperativ [18]. Innerhalb dieser Studie lag der Mittelwert bei 3,6 verabreichten Zyklen. Der Median befand sich bei 4 Zyklen. Im Hinblick auf die Anzahl der Zyklen lässt sich feststellen, dass die Empfehlung der Leitlinie eindeutig umgesetzt wurde und Erkrankte insgesamt eher das Maximum an Zyklen gemäß der Empfehlung bekamen. Ein weiterer Aspekt dieser Studie war die Erfassung der Dosis einer präoperativ verabreichten Chemotherapie. Generell sollte als Ziel eine 100%ige Dosis angestrebt werden. Im klinischen Alltag lässt sich dies jedoch aufgrund von Komorbiditäten des Patienten (bspw. Leber- und/oder Niereninsuffizienz) und Nebenwirkungen der laufenden Chemotherapie häufig nicht umsetzen. Mit Bezug auf unsere Studie bestätigt sich der Eindruck. Ein Großteil der retrospektiven Daten zeigte sich bezüglich der Dosis lückenhaft. Bei 21 Patienten gelang der sichere Nachweis über eine 100%ig verabreichte Dosis der Chemotherapie. Bei allen weiteren Patienten fehlten Daten oder es erfolgte die Chemotherapie in einer abgeschwächten Dosierung. 31-mal wurde die Wirkstoffkombination umgestellt, in der Regel aufgrund von Nebenwirkungen. Neben der alleinigen präoperativen Chemotherapie gilt als zweiter wichtiger Faktor die präoperative Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie. Hier liegen die meisten Daten bezüglich der Auswirkungen einer *neoadjuvanten* Chemoradiotherapie für das Stadium IIIA(N2) vor. Grundsätzlich finden sich ebenfalls kontroverse Ergebnisse, insbesondere für den Nutzen einer solchen Therapie in fortgeschrittenen Stadien eines NSCLC. Die Leitlinie beschreibt als eindeutige Vorteile explizit für das Stadium IIIA(N2) eine positive Auswirkung auf die Remissionsrate, eine organschonendere Operation sowie auf ein *mediastinales Downstaging*. Verglichen mit einer alleinigen Induktionstherapie lässt sich ein signifikanter Überlebensvorteil jedoch aktuell nicht eindeutig nachweisen. Zu diesem Fazit kamen auch aktuelle Studien. Es ließ sich insbesondere für fortgeschrittene Stadien des NSCLC kein signifikanter Überlebensvorteil des OS und DFS erkennen verglichen mit Patienten, welche ausschließlich eine *neoadjuvante* Chemotherapie erhielten. Es zeigte sich jedoch ein deutlich positiver Effekt auf ein *nodales Downstaging* [15]. Chen et al. beschreiben ferner ein gutes Ansprechen des Tumors auf die Radiotherapie, sodass sich insgesamt häufiger eine R0-Resektion ermöglichen ließ. Auch diese Studie weist keinen Benefit im Hinblick auf das OS und DFS nach [45]. In puncto Wirkstoffen liegen die meisten Daten einer *cisplatin*-basierten Chemoradiotherapie vor.

Gemäß der Leitlinie sollten im Rahmen der Strahlentherapie typischerweise Dosen zwischen 40 und 50 Gy (als sogenannte Stoppdosis) angewandt werden [18]. Bei 31 der 85 Patienten war innerhalb unserer Studie die Radiotherapie Bestandteil des *neoadjuvanten* Konzepts, dies war ein Anteil von 36,47% gemessen an der Gesamtkohorte. Zwei Patienten wurden zwecks Hirnmetastasierung mit einer Schädel-*Radiatio* präoperativ therapiert. Bei einem weiteren Patienten war die Indikation einer *Thoraxradiatio* bezüglich einer Metastasierung der Halswirbelsäule gegeben. Die Stoppdosis lag bei 28 der 31 Chemoradiotherapierten in dem in der Leitlinie empfohlenen Bereich. Bei 23 der 31

bestrahlten Patienten lag ein UICC-Stadium III vor, am häufigsten dabei das Stadium IIIA mit einer Anzahl von zwölf Patienten. Es zeigte sich in dieser Studie, dass eine kombinierte Induktionstherapie regional Bestandteil in der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC war. Die Stoppdosis entspricht in der überwiegenden Mehrheit der Fälle der Empfehlung der Leitlinie.

Im Rahmen der retrospektiven Datenerfassung erfolgte ferner die Auswertung des *Restagings* nach applizierter *neoadjuvanter* Therapie, des stattgehabten Operationsverfahrens sowie der postoperativen Komplikationen. Bezüglich des *Restagings* rät die Leitlinie im Wesentlichen zu zwei Untersuchungen. Eine CT-Thorax Aufnahme stellt die Größenausdehnung des Tumors, eine pulmonale Metastasierung sowie eine mögliche Infiltration umliegender Gefäße dar. Zur Bewertung des *Nodalstatus* empfiehlt sich präoperativ erneut eine *Bronchoskopie* mit EBUS [18]. Welche Diagnostik gewählt wird oder ob beide Verfahren zum Einsatz kommen, obliegt dem Operateur. Es zeigte sich nach Auswertung der Daten, dass diese Empfehlung bei fast allen Patienten umgesetzt wurde und hier eine Kombination beider Diagnostiken erfolgt war. Einige Teilnehmer wurden mittels CT-Thorax-Aufnahme oder BSK/EBUS untersucht. Nach Abschluss des *Restagings* konnten 82 Patienten einer kurativ intendierten Operation zugeführt werden. Bei vier weiteren Patienten konnte die *neoadjuvante* Therapie keine eindeutige Remission erreichen, sodass nach Abschluss des *Restagings* ein vermutlich inoperabler Tumor vorlag und sich folglich die chirurgische Intervention auf eine explorative *Thorakotomie* beschränkte. Grundsätzlich gilt die Operation als das Verfahren der Wahl in der kurativen Therapie des NSCLC. Die Operation bietet in den frühen Tumorstadien, insofern die technisch möglich ist, die beste Heilungschance. Es lassen sich jedoch nur circa 20 bis 25% aller Patienten einer chirurgischen Therapie zuführen [2, 3, 13]. Als allgemein akzeptierter Benefit einer *neoadjuvanten* Therapie im Hinblick auf eine Operation gelten die Reduktion der Tumormasse, ein dadurch organschonenderer Eingriff sowie die Möglichkeit, inoperable Tumoren einer Operation gänzlich zugänglich zu machen [2, 3, 10, 23]. Eine wesentliche Frage dieser Studie war (vgl. Kap. 1.6, S. 16f.), ob die *neoadjuvante* Therapie eine Remission hervorruft und damit inoperable Tumoren einer Resektion zugeführt werden können und außerdem die *Pneumonektomie* zugunsten der *Lobektomie* vermieden werden kann. Auch an dieser Stelle ist zu betonen, dass diese Studie nicht bewerten kann, ob durch ein *neoadjuvantes* Konzept die *Pneumonektomie* zugunsten der *Lobektomie* vermieden werden kann. Bei der Auswertung der Operationsverfahren wurden lediglich die Häufigkeiten der stattgehabten Verfahren berücksichtigt. Dass ein organschonender Eingriff durch eine *neoadjuvante* Tumorremission sowie ein *nodales Downstaging* denkbar ist, kann aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit lediglich schlussgefolgert werden. Wesentlicher postoperativer Vorteil der *Lobektomie* ist definitiv eine geringere Mortalitätsrate im Vergleich mit einer *Pneumonektomie* (2-4% vs. 5-8%). Dass ferner ein positiver Einfluss der Therapie auf das T- und N-Stadium besteht, wurde früher in diesem Kapitel erörtert. In lediglich 16 der 82 (19,51%) Operationen war nach *neoadjuvante*m Konzept eine *Pneumonektomie* (links n=10, rechts n=6)

innerhalb dieser Kohorte nötig. Alle weiteren Patienten konnten deutlich weniger invasiv operiert werden. Es erfolgte insgesamt 54-mal (65,85%) eine *Lobektomie*, darunter am häufigsten die Oberlappenresektion links (n=20, 24,39%), gefolgt von einer Oberlappenresektion rechts (n=16, 19,51%). Yang et al. erreichten in ihrer Studie nahezu identische Ergebnisse [22]. Es lässt sich demnach ein positiver Effekt der *neoadjuvanten* Therapie in Bezug auf den chirurgischen Umfang des Operationsverfahrens innerhalb der Studienpopulation vermuten. Eine präoperative Chemo- und/oder Radiotherapie konnte die Tumormasse verringern. Dies könnte sich offensichtlich positiv auf die Rate der vermeidbaren *Pneumonektomien* auswirken.

Weiterhin war die Anzahl der postoperativen Komplikationen Bestandteil dieser Studie. Es erfolgte hierbei eine Differenzierung nach internistischen und chirurgischen Komplikationen, wobei erste häufiger auftraten. Der überwiegende Anteil der derzeit verfügbaren Studien kommt zu dem Schluss, dass ein *neoadjuvantes* Konzept kein erhöhtes postoperatives Risiko für den Patienten darstellt [1, 15, 18]. Auch Barlesi et al. bestätigten dies in ihrer Untersuchung. Die Rate der Patienten, die postoperativ eine Komplikation erlitten, lag in dieser Studie bei 29% [8]. In unserer Studie waren 29 Patienten postoperativ von einer Komplikation betroffen. Dies ist ein Anteil von 35%. Es zeigte sich demnach eine minimal höhere Rate postoperativer Komplikationen. Lediglich zwei der 82 operierten Patienten starben postoperativ. Die postoperative Mortalitätsrate betrug in unserer Studie 2,43% und ist damit um 50% geringer als jene in vergleichbaren Studien [8, 18, 31]. Kein Patient unserer Kohorte starb intraoperativ. Fasst man die Ergebnisse der stattgehabten Operationsverfahren sowie die Rate der postoperativen Komplikationen zusammen, bestätigen die Resultate unserer Studie die Meinungen der allgemeinen Literatur. Die *neoadjuvante* Therapie fortgeschrittener Stadien führt dazu, dass die Rate der *Lobektomien* ähnlich hoch ist wie in vergleichbaren Studien. Unsere Studie zeigte eine minimal erhöhte Komplikationsrate bei jedoch signifikant geringerer postoperativer Mortalitätsrate. Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse dieser Studie auch regional den Benefit einer Induktionstherapie in den Endpunkten der Tumorremission und einer organschonenderen Operation.

Einen weiteren Aspekt der retrospektiven Datenerhebung stellte die *adjuvante* Therapie der Erkrankten dar. Diese richtet sich nach dem Beschluss der interdisziplinären Tumorkonferenz und orientiert sich an den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Patienten mit R0-Resektion und nach systematischer Lymphknotendissektion in den Stadien II, IIIA₁ und IIIA₂ sollten gemäß der Empfehlung der Leitlinie eine *adjuvante* Chemotherapie erhalten. Liegt bei den Betroffenen weiterhin ein Befall der *mediastinalen* Lymphknotenstationen vor, so besteht zusätzlich die Empfehlung einer *adjuvanten mediastinalen Radiatio*. Für das Stadium IIIA₃ empfiehlt sich bei alleiniger Induktionstherapie *adjuvant* die Bestrahlung des *Mediastinums*. Bei *neoadjuvant* chemoradiotherapierten und anschließend R0-resezierten Patienten liegt keine Empfehlung einer

adjuvanten Radiatio vor. Ein Beginn der *adjuvanten* Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung (innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion) wird empfohlen. Es sollte eine *cisplatinhaltige* Kombination über vier Zyklen appliziert werden, am ehesten mit *Vinorelbin* [18]. Verschiedenste Studien konnten mit dieser Wirkstoffkombination einen Überlebensvorteil von 5% über 60 Monate erkennen [46]. Die Bestrahlung sollte mit einer Dosis von 50 bis 60 Gy erfolgen [18]. Auch McElnay et al. beschreiben in einer Metaanalyse einen Überlebensvorteil der Patienten, welche nach R0-Resektion der Stadien II und III *adjuvant* chemotherapiert wurden [1]. Eine weitere Studie kam ebenfalls zu dem Fazit, dass das OS und DFS deutlich positiv durch eine *adjuvante Radiatio* beeinflusst wurde. Dies ließ sich insbesondere bei Patienten mit einem N2-Stadium erkennen [37, 47]. Es findet sich jedoch auch klinische Evidenz für den Profit einer *adjuvanten* Therapie in früheren Stadien des NSCLC nach R0-Resektion. Hier konnte ebenfalls in der *adjuvant* therapierten Gruppe ein besseres 5-Jahres-Überleben erreicht werden [48]. Zusammenfassend ist eine genaue Evaluation des Patienten, insbesondere seines *Nodalstatus*, nötig, um den Benefit einer *adjuvanten* Therapie zu erlangen. Im Rahmen dieser Studie gab die Tumorkonferenz für 17 Patienten die Empfehlung einer *adjuvanten* CTX, sechsmalig die einer *adjuvanten* RTX. Weitere sechsmal wurde eine *adjuvante* Chemoradiotherapie angeraten. 46 Patienten wurde eine regelmäßige onkologische Nachsorge angeraten. In zehn Fällen ließ sich keine Information gewinnen. Es ergab sich zunächst der Eindruck, dass eine sorgfältige Indikationsstellung innerhalb der Kohorte zwecks *adjuvanter* Therapie von Seiten der interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgte. Patienten dieser Studie erhielten i. d. R. eine *adjuvante* CTX bei initialer N1- oder N2-Situation. Aber auch R0-resezierte Patienten mit klinischem Stadium IB wurden *adjuvant* chemotherapiert. Eine *Radiatio* erfolgte überwiegend bei Patienten mit einem ypN2-Status. Hier erkennen einige Studien den größten Nutzen der *Adjuvanz* [49]. Ferner war eine R1-Resektion Grund für eine *adjuvante* RTX, hier häufig in Kombination mit einer CTX. *Adjuvante* Chemotherapiekonzepte erfolgten ausschließlich platinbasiert, jedoch nicht immer *cisplatinbasiert*, wie es die Leitlinie anrät. Abschließend lässt sich bezüglich der *adjuvant* erfolgten Therapie der Patienten unserer Studie eine Übereinstimmung zwischen der Empfehlung der Leitlinie und der angeratenen Therapie durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz erkennen.

Wesentlicher Aspekt dieser Studie sollte es sein, den Benefit eines *neoadjuvanten* Therapiekonzeptes in den Überlebensdaten der Patienten zu erkennen, welche an einem fortgeschrittenen NSCLC erkrankt waren. Diesbezüglich erfolgte ein ausführliches *Follow-up* durch die behandelnden Onkologen und Pneumologen. Die Darstellung dieser Daten findet sich schließlich in den Kaplan-Meier-Überlebenskurven wieder, wobei die mittlere *Follow-up*-Zeit bei 30 Monaten (Range 0-130 Monate) lag. Eine positive Beeinflussung der *neoadjuvanten* Chemoradiotherapie explizit auf das OS und DFS wird kontrovers diskutiert. Während einige Studien einen klaren Überlebensvorteil sehen [1-3], bezweifeln dies andere Untersuchungen und kommen zu dem Fazit, dass eine

neoadjuvante Therapie keine signifikante Auswirkung im Hinblick auf das OS und DFS hat [15, 28]. Bevor die Diskussion der 5-Jahres-Überlebensraten erfolgt, wird das Überleben innerhalb dieser Studie über den gesamten *Follow-up*-Zeitraum interpretiert. Daten bezüglich der 10-Jahres-Überlebensrate sind insgesamt rar. Über alle Stadien hinweg liegt die Überlebensrate zehn Jahre nach Diagnosestellung bei circa 7% [13, 50]. Für Deutschland wird eine 10-Jahres-Überlebensrate für Männer mit 11% und für Frauen mit 16% angegeben (Stand: 2016) [5]. Betrachtet man das kumulative Gesamtüberleben (OS) unserer Kohorte, so betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 28,2% (Median: 45 Monate, Mittelwert: 63,41 Monate). Grund für dieses weitaus bessere Überleben ist vor allem ein fehlendes *Follow-up* aller nicht verstorbenen Patienten über einen Zeitraum von 120 Monaten. Ursache dafür ist der Zeitraum von 2007 bis 2017, in dem Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Lediglich zwei Patienten erreichten eine *Follow-up*-Zeit von über 120 Monaten (130 sowie 123 Monate). Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ist folglich als Orientierungswert zu beurteilen. Weiterhin wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das tumorspezifische Überleben der Patienten erstellt. Hier wurde das Ereignis Tod nur dann kodiert, wenn der Patient im Rahmen des Bronchialkarzinoms oder an einer der Folgen verstorben war. Dabei lag die Wahrscheinlichkeit, am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben zu sein, etwa 10% höher als bei dem OS über 10 Jahre (37,5% 10-Jahres-ÜLR, Median: 69 Monate, Mittelwert: 72,27 Monate). Für diese Auswertung gelten die identischen Limitationen der vorherigen Kurve. Grundsätzlich ist die Differenz der beiden Kurven als sinnvoll zu bewerten, da Todesursachen, die nicht durch das NSCLC bedingt sind, einen nicht unwesentlichen Teil ausmachen. Die wesentliche Aussage dieser beiden Kaplan-Meier-Kurven ist demnach, dass das tumorspezifische Überleben die genauesten Angaben über die Langzeitprognose einer malignen Erkrankung liefert und in der Regel über dem des OS liegt.

Gegenstand der weiteren Auswertung nach der Kaplan-Meier-Methode war die Auswirkung der *neoadjuvanten* Therapie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, differenziert nach ypT- und ypN-Status. Hier wurde ebenfalls der *Follow-up*-Zeitraum über 125 Monate gewählt. Generell belegen Studien eine signifikant abnehmende Überlebenswahrscheinlichkeit, je größer der Primarius ist und je mehr Lymphknoten tumorinfiltriert sind [10]. Nach Auswertung der Daten unserer Kohorte bestätigt sich diese Tendenz eindeutig. Patienten mit ypT0-Tumor lebten im Median 50 Monate länger als Patienten mit einem ypT3-Befund. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant im Log-Rank-Test ($p = 0,189$). Um eine mögliche Auswirkung des posttherapeutischen *Nodalstatus* auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erkennen, wurden drei Gruppen (N0, N1 und N2) gebildet und hierfür ebenfalls eine Kaplan-Meier-Kurve berechnet. Es zeigte sich eine signifikant ($p = < 0,001$) höhere Überlebenswahrscheinlichkeit der *nodalnegativen* Gruppe im Vergleich zu denen mit N1- oder N2-Status. Als einer der wesentlichen positiven Effekte einer *neoadjuvanten* Therapie wird das *nodale Downstaging* beschrieben [22, 40].

Innerhalb dieser Kohorte konnte die Anzahl der *nodalnegativen* von 25 (prätherapeutisch) auf 53 (posttherapeutisch) gesteigert werden, sodass sich allein für 32,94% (n=28) der Patienten die Überlebenswahrscheinlichkeit durch ein *nodales Downstaging* signifikant erhöhte. Es lässt sich demnach ein Benefit in Bezug auf das Überleben durch eine präoperative Chemoradiotherapie erkennen.

Eine wesentliche Zielsetzung dieser Arbeit war die Annahme, zu bestätigen, dass die *neoadjuvante* Chemoradiotherapie das Überleben der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC signifikant verbessert (vgl. Kapitel 1.6). Um dies bewerten zu können, wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit für das OS, DFS und explizit für das UICC-Stadium IIIA für einen Zeitraum von 60 Monaten berechnet (5-Jahres-ÜLR). McElnay et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die präoperativ chemoradiotherapierten und anschließend operierten Patienten, verglichen mit Patienten, welche ausschließlich eine Operation oder eine Operation und anschließend eine *adjuvante* Therapie erhielten, die größte Überlebenschance mit einem OS von 41,3% hatten [1]. Eine weitere Metaanalyse berichtet von einem 5-Jahres-Überleben von 45% durch ein *neoadjuvantes* Konzept [2]. Diese beiden Studien schlossen vor allem Patienten der Stadien IB bis IIIA ein und repräsentierten damit einen ähnlichen Patientenstamm wie unsere Studie. Über alle Stadien hinweg beschreiben Burdett et al. und Al-Shahrabani et al. ein 5-Jahres-Überleben von lediglich 15 bis 20% [3, 13]. Eine weitere aktuelle Studie aus dem Jahr 2019 erreichte ein 5-Jahres-OS von 61% [28]. Das 5-Jahres-OS unserer Studienpopulation befand sich bei 46% (Median: 45 Monate, Mittelwert: 39,33 Monate) und lag somit im identischen Bereich des 5-Jahres-Überlebens der Metaanalyse. Verglichen mit den Ergebnissen der Studie von McElnay et al., zeigte sich eine um 5% erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit für das OS. Gründe für das deutlich bessere OS, verglichen mit den von Burdett und Al-Shahrabani et al. publizierten Ergebnissen, sind darin zu sehen, dass ein Großteil dieser Studienpopulation gerade posttherapeutisch einem niedrigeren UICC-Stadium zuzuordnen war. Es lässt sich in dem Resultat des regional erreichten 5-Jahres-OS erkennen, dass durch ein *neoadjuvantes* Konzept identische, wenn nicht tendenziell bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten erreicht wurden, verglichen mit denen großer international publizierter Metaanalysen. Eine weitere Überlebenszeitkurve wurde für das krankheitsfreie Überleben der Studienpopulation erstellt. Überlebensdaten für das DFS fortgeschrittener Stadien des NSCLC sind eher seltener zu finden. Ein großer Anteil der verfügbaren Studien bezieht sich auf das krankheitsfreie Überleben explizit für das Stadium IIIA. Ein DFS von 48% nach fünf Jahren konnten Brandt et al. in einer Studie erzielen, in die Patienten mit dem Stadium cT2-4 N0-1 eingeschlossen wurden [28]. Dieser Wert ist als sehr gute Überlebensrate im Hinblick auf das Nichtvoranschreiten der Krankheit zu bewerten. Lococo et al. bezogen sich in ihrer Studie auf das DFS aller Stadien und konnten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 34% nach fünf Jahren erkennen [51]. Eine weitere Metaanalyse erreicht ein DFS von 23% nach fünf Jahren [52]. In unserer Kohorte lag das DFS nach 60 Monaten,

errechnet nach der Kaplan-Meier-Methode, bei 31% (Median: 18 Monate; Mittelwert: 28,53 Monate).

Die Ergebnisse dieser Studie müssen differenziert betrachtet werden. Verglichen mit der Studie von Brandt et al. schneidet diese Kohorte in Bezug auf das DFS deutlich schlechter ab. Kritisch zu bewerten ist hierbei die Auswirkung des *Nodalstatus* auf das DFS. Bei Patienten unserer Kohorte lag klinisch (c) ein Spektrum des *Nodalstatus* von N0 bis N3 vor, Brandt et al. schlossen nur Patienten mit cN0- und cN1-Befall ein. Allgemein gilt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich des OS und DFS wesentlich durch den *Nodalstatus* beeinflusst wird. *Nodalnegative* Patienten haben dabei einen klaren Vorteil. Bezugnehmend auf die beiden anderen Studien zeigt sich innerhalb unserer Kohorte ein nahezu ähnliches bzw. weitaus besseres DFS, sodass insgesamt von einem Benefit durch ein *neoadjuvantes* Konzept ausgegangen werden kann. Besonders kontrovers diskutiert wird die *neoadjuvante* Therapie im Stadium IIIA. Diese Gruppe erreicht nach Früh et al. ein 5-Jahres-Überleben von nur 13-36% [53]. Während Nagai et al. zu dem Schluss kommen, dass sich kein Überlebensvorteil aus einer Induktionstherapie bei Patienten mit N2-Situation ergibt [27], zeigen Yang et al. in einer multimodal therapierten Kohorte ein gesteigertes Überleben [22]. Beide Studien verglichen die Ergebnisse einer *neoadjuvant* therapierten und anschließend operierten Gruppe mit einer lediglich operierten Gruppe. Bilfinger et al. konnten in einer Untersuchung den klaren Überlebensvorteil der *neoadjuvant* therapierten und anschließend operierten Patienten zeigen, verglichen mit einer Gruppe, welche eine definitive Chemoradiotherapie erhielt (63% vs. 19%) [54]. Da mit einem Anteil von circa 30% die meisten Patienten in einem klinischen Stadium IIIA diagnostiziert werden, erfolgte eine gesonderte Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeit für dieses Stadium [15]. 25 Patienten unserer Studie befanden sich prätherapeutisch in einem Stadium IIIA, was einem Anteil von 29,41% der Gesamtpopulation entspricht und folglich mit dem der publizierten Studien korreliert. Barlesi et al. erreichten in ihrer Studie für Patienten mit dem UICC-Stadium IIIA ein 5-Jahres-OS von 13% bei einem medianen Überleben von 17 Monaten [8]. Ähnliche Ergebnisse erlangen Nagai et al. mit ihrer Untersuchung [27]. Eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate konnten Alifano et al. in einer Studie zeigen, in der Patienten mit einem Stadium IIIA(N2) mittels *Pneumonektomie* nach *neoadjuvanter* Therapie behandelt wurden. Hier betrug das 5-Jahres-OS 23,7% bei einem medianen Überleben von 22 Monaten [6]. Yang et al. kamen bei ihrer *neoadjuvant* therapierten Kohorte auf ein 5-Jahres-Überleben von 34,2% [22]. Innerhalb dieser Studie zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 43% (Median: 28 Monate, Mittelwert: 35,03 Monate). Patienten dieser Kohorte mit dem Stadium IIIA hatten demnach ein weitaus besseres OS, verglichen mit den meisten Daten der o.g. Publikationen. Es muss jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Überlebensdaten des Stadiums IIIA aus einer kleinen Gruppe berechnet wurden (n=22) und das Ergebnis demnach als Tendenz zu bewerten ist. Diese scheint jedoch eine *neoadjuvante* Therapie zu begünstigen. Die letzte Kaplan-Meier-Überlebenskurve stellt das 5-Jahres-Überleben der Männer und Frauen über alle Stadien hinweg dar.

Insgesamt konnten die Daten von 44 Männern und 35 Frauen verwendet werden. Für Deutschland wird ein 5-Jahres-Überleben für männliche Erkrankte mit 15% und für weibliche Patienten mit 21% angegeben [5]. Gemäß der aktuellen Krebsdaten aus NRW aus dem Jahr 2016 überleben Männer auf Landesebene fünf Jahre mit einer Wahrscheinlichkeit von 20% und Frauen mit einer solchen von 25% [12]. Innerhalb dieser Studie betrug die 5-Jahres-Überlebenschance unter Männern 46,9% (Median: 45 Monate, Mittelwert: 39,22 Monate) und unter Frauen 45,3% (Median: 60 Monate, Mittelwert: 39,57 Monate). Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Log-Rank-Test ($p = 0,957$). Es lässt sich erfreulicherweise eine deutlich bessere 5-Jahres-Überlebenschance erkennen. Als limitierender Faktor ist jedoch zu erwähnen, dass die mediane *Follow-up*-Zeit dieser Kohorte bei 30 Monaten lag. Denkbar ist, dass die Ergebnisse bei einer längeren medianen *Follow-up*-Zeit etwas schlechter ausfallen würden.

Zusammenfassend kommt diese Studie zu tendenziell besseren 5-Jahres-Überlebenschancen, verglichen mit Daten aus anderen Studien. Ursache hierfür kann eine sehr sorgfältig ausgewählte Patientenkohorte mit überdurchschnittlich gutem Performancestatus und hoher Compliance sein. Weiterhin könnte eine langjährig bestehende und enge Zusammenarbeit mit den ambulanten Onkologen sowie Pneumologen dazu führen, dass überdurchschnittlich häufig die empfohlene Anzahl der präoperativen Zyklen verabreicht wurde. Bei starken Nebenwirkungen erfolgte eine zügige Umstellung der Therapie oder zeitweise stationäre Überwachung der Patienten. Erkrankte fühlten sich ambulant und stationär gut umsorgt. Auch dieser Umstand ist als nicht trivial zu bewerten, gerade was den weiteren Ablauf der *neoadjuvanten* oder später eine ggf. *adjuvante* Therapie betrifft. Patienten in noch weiter fortgeschrittenen Stadien des NSCLC haben keinen nennenswerten Überlebensvorteil durch eine Induktionstherapie. Dieser Aspekt wurde augenscheinlich bei der Empfehlung der Therapie durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz gewahrt, was die Resultate ebenfalls positiv beeinflusst. Ferner gilt als wesentlich prognosebeeinflussend das Ergebnis der Operation. Patienten mit weniger invasiven Eingriffen und R0-Resektion sind deutlich im Vorteil. Eine vollständig erfolgte onkologische Resektion ist entscheidend für die Langzeitprognose des Erkrankten. Allgemein bekannt ist auch, dass die Komplikations- und Mortalitätsrate positiv beeinflusst werden, insofern die Operation in einem dafür ausgezeichneten Zentrum erfolgt. Das Evangelische Klinikum Niederrhein in Duisburg-Fahrn ist eines der 15 thoraxchirurgischen Zentren Deutschlands und zeichnet sich durch hohe chirurgische Qualität und Quantität aus.

Darüber hinaus konnte ein Benefit in der *adjuvanten* Therapie bei ausgewählten Patienten gezeigt werden. Patienten mit fortgeschrittenen Stadien, positivem *Nodalstatus* oder R1-Resektion profitierten von einer *adjuvanten* Therapie. Auch in diesem Punkt erfolgte interdisziplinär eine kritische Bewertung eines jeden Patienten. In Zusammenschau aller Befunde erfolgte das Anraten einer *adjuvanten* Therapie gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Insgesamt ist eine

ganzheitliche und individuelle Betrachtung eines jeden Patienten entscheidend. Eine *neoadjuvante* Therapie bedeutet eine hohe körperliche Belastung und ist daher nicht jedem Erkrankten zuzumuten. Dies spiegelt sich in den Überlebensdaten dieser Patienten wider.

Limitationen der Studie:

Diese Studie ist eine retrospektive, anonymisierte Analyse mit anschließendem *Follow-up* und unterliegt somit den bekannten Schwächen einer retrospektiven Arbeit. Auch nach strenger Einhaltung der allgemeinen Qualitäts- und Gütekriterien bleibt die Studie in Ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Mögliche Kausalzusammenhänge lassen sich demnach nicht endgültig nachweisen. Weiterhin sind die Ergebnisse abhängig von der Qualität der Daten. In Betracht zu ziehende Fehlerquellen sind hier inhaltliche Fehler der Dokumente, aus denen die Daten entnommen wurden, sowie ferner gänzlich fehlende Daten einzelner erhobener Parameter. Fehlende Daten konnten auch im Nachhinein nicht eruiert werden, da ein erheblicher Anteil der Patienten bei Erhebung der Daten bereits verstorben war. Diese potenziellen Ungenauigkeiten ließen sich nur durch eine weiterführende, prospektiv angelegte Studie mit identischer Fragstellung ausschalten. Gleiche Schwächen gelten für die erhobenen Daten des *Follow-ups*. Als Vorteil dieser retrospektiven Datenanalyse ist der Umstand zu nennen, dass der Zugriff auf die gesamten retrospektiven Daten durch eine Person erfolgte und so Fehler durch Dritte auszuschließen waren. Ferner mussten keine Daten zusammengetragen werden. Der Zugriff erfolgte über das umfassende elektronische Datenarchiv des Evangelischen Klinikums Niederrhein sowie über das der ambulanten Pneumologen und Onkologen. Hauptziel dieser Arbeit war es, einen Nutzen einer *neoadjuvanten* Chemoradiotherapie in den Überlebensdaten von Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom zu erkennen sowie weiter die positive Auswirkung der Induktionstherapie auf eine Tumorremission, ein *nodales Downstaging* sowie den operativen Eingriff zu belegen. Dabei sollte der Eingriff organschonend durchgeführt und eine *Pneumonektomie* explizit verhindert werden. Es ist als wesentliche Limitation zu benennen, dass nicht untersucht werden konnte, ob die *Pneumonektomie* zugunsten der *Lobektomie* vermieden werden konnte. Es handelt sich bei diesem Endpunkt um eine denkbare Schlussfolgerung aufgrund der in dieser Arbeit nachgewiesenen Tumorremission sowie der positiven Entwicklung des Regressionsgrades nach Junker et al. Generell erfolgte eine Interpretation der Ergebnisse dieser Studie in Gegenüberstellung mit Daten aus aktuell publizierten Studien. Eine Gegenüberstellung der Überlebensdaten mit denen einer lediglich operierten oder operierten und anschließend *adjuvant* therapierten Kohorte hätte die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen können.

Fazit

In Zusammenschau aller Ergebnisse konnte diese Arbeit zunächst bestätigen, dass tendenziell Männer häufiger als Frauen an einem Bronchialkarzinom erkranken (n=48 vs. n=37). Das mittlere Erkrankungsalter dieser Kohorte lag geschlechterübergreifend circa zehn Jahre vor dem der sonstigen Bevölkerung Nordrhein-Westfalens (58,62 Jahre vs. 70 Jahre bei den Männern, 68 Jahre bei den Frauen). Eine *neoadjuvante* Chemoradiotherapie stellt eine hohe körperliche Anstrengung für Betroffene dar und fordert somit einen guten Performancestatus, welcher i. d. R. bei jüngeren Erkrankten eher vorliegt. Das jüngere mittlere Erkrankungsalter könnte sich daher auf diese Tatsache zurückführen lassen. Bezüglich der Begleiterkrankungen kam diese Studie ebenfalls zu den gängigen Ergebnissen; kardiovaskuläre und pulmonale Komorbiditäten zeigten sich vordergründig. Als wichtigster Risikofaktor bei der Genese des Bronchialkarzinoms (insbesondere bei der Ausbildung von Plattenepithelkarzinomen) gilt der Nikotinabusus, welcher sich bei der überwiegenden Anzahl der Teilnehmer fand. Während vor einigen Jahrzehnten histopathologisch am häufigsten das Plattenepithelkarzinom diagnostiziert wurde, findet sich mittlerweile primär die Entität des Adenokarzinoms. So auch in dieser Kohorte. Allgemeiner Konsens innerhalb vergleichbarer Studien herrscht bezüglich der positiven Auswirkungen einer *neoadjuvanten* Therapie auf die Reduktion der Tumormasse und das *nodale Downstaging*. Diese Untersuchung konnte eine positive Tumorremission feststellen, validiert durch die Testung auf Signifikanz durch den t-Test und ferner durch den Regressionsgrad nach Junker et al.

(Angaben in Prozent)

- cT1a: 3,53, cT1b: 8,24, cT1c: 1,18, cT2a: 20, cT2b: 10,59, cT3: 28,24, cT4: 24,71
- ypT0: 10,59, ypT1a: 15,29, ypT1b: 17,65, ypT2a: 30,59, ypT2b: 10,59, ypT3: 14,12

Weiterhin ließ sich dieser Effekt auch in der Entwicklung des *Nodalstatus* durch eine Induktionstherapie erkennen. Der Log-Rank-Test sowie der t-Test wiesen hier Signifikanz nach.

- cN0: 32,94, cN1: 9,41, cN2: 51,76, cN3: 5,88
- ypN0: 62,35, ypN1: 24,71, ypN2: 11,76

Am häufigsten fand sich ein UICC-Stadium IIIA (n=25), gefolgt von einem Stadium IIIB (n=22). Es war somit von einer adäquaten Auswahl der Erkrankten im Vorfeld der Studie auszugehen, da es Ziel dieser Studie war, die Umsetzung und Auswirkung einer präoperativen Therapie bei fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen zu untersuchen. Zusammenfassend kam diese Studie zu dem Ergebnis, dass eine *neoadjuvante* Therapie in fortgeschrittenen Stadien des Bronchialkarzinoms die Tumorgröße verkleinern konnte und ferner der *Nodalstatus* positiv beeinflusst wurde. Folglich konnten prätherapeutisch Erkrankte mit inoperablem Karzinom einer chirurgischen Therapie zugeführt werden und vermutlich insgesamt organschonender operiert werden (*Lobektomie* vs. *Pneumonektomie*). Als entscheidender Aspekt im Hinblick auf das Gelingen der Induktionstherapie gilt die Planung der *neoadjuvanten* Chemoradiotherapie. Alle Patienten dieser Kohorte erhielten neben einem weiteren Wirkstoff (hier i. d. R. *Vinorelbin*, *Etoposid* oder *Gemcitabin*) die empfohlene

Gabe von *Cis-* oder *Carboplatin*, bei einer mittleren Zyklenzahl von 3,6. Bezüglich der präoperativen *Radiatio* liegen die meisten Daten einer *cisplatin*-basierten Therapie vor. Diese erfolgte bei der Mehrzahl der Erkrankten dieser Kohorte. Bei 28 der 31 Chemoradiotherapierten lag die Stoppposis im empfohlenen Bereich. Kernpunkt dieser Untersuchung war unter anderem die Annahme, dass nach einem *neoadjuvanten* Konzept die *Pneumonektomie* zugunsten der *Lobektomie* vermieden werden kann. Nur 16 der 82 Operierten wurden *pneumonektomiert*, sodass diese Annahme als zutreffend bewertet werden kann. Die Rate der postoperativ eingetretenen Komplikationen (35%) lag innerhalb dieser Studie etwas höher als in vergleichbaren Studien, bei jedoch vergleichbar geringerer postoperativer Mortalitätsrate (2,43%). Kein Patient starb intraoperativ. *Adjuvant* kann in ausgewählten Fällen eine *cisplatinhaltige*, am ehesten mit *Vinorelbin* kombinierte Chemotherapie über vier Zyklen im Hinblick auf das Überleben von Vorteil sein, ggf. in Kombination mit einer *Radiatio*. Patienten dieser Studie wurden i.d.R. bei ypN2-Status *adjuvant* therapiert. Vergleichbare Studien erkannten in dieser Indikation den größten Überlebensvorteil durch eine *adjuvante* Chemotherapie. Die *adjuvante Radiatio* erfolgte aufgrund einer R1-Situation innerhalb dieser Kohorte. Um schließlich einen Überlebensvorteil des *neoadjuvanten* Konzeptes erkennen zu können, was ein weiterer wesentlicher Kernpunkt dieser Untersuchung sein sollte, erfolgte eine Auswertung der *Follow-up*-Daten nach der Kaplan-Meier-Methode. Patienten mit niedrigerem T-Tumor verglichen mit höhergradigem T-Tumor hatten einen eindeutigen Überlebensvorteil, welcher jedoch im Log-Rank-Test nicht signifikant war. Eine signifikante Auswirkung ($p = < 0,001$ im Log-Rank-Test) auf das Überleben hatten *nodalnegative* Patienten im Vergleich zu solchen mit N1- oder N2-Status. Abschließend fand die Darstellung der 5-Jahres-Überlebensraten für das OS, DFS und speziell für das Überleben von Erkrankten mit UICC-Stadium IIIA statt. Insgesamt finden sich in der Literatur divergente Ergebnisse bezüglich der positiven Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit durch eine *neoadjuvante* Therapie. Die Ergebnisse dieser Untersuchung belegen einen Nutzen für Erkrankte im Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, verglichen mit Ergebnissen aus anderen Studien.

(Angaben von Mittelwert/Median in Monaten, 5-Jahres-ÜLR in %)

OS

- Mittelwert: 39,33, Median: 45, 5-Jahres-ÜLR: 46

DFS

- Mittelwert: 28,53, Median: 18, 5-Jahres-ÜLR: 31

IIIA (OS)

- Mittelwert: 35,03, Median: 28, 5-Jahres-ÜLR: 43

Zusammenfassend kommt diese Studie zu dem Ergebnis, dass verglichen mit Daten aus anderen Studien durch eine sorgfältig ausgewählte Patientenkohorte mit gutem Performancestatus, adäquater Compliance sowie gewissenhafter Planung der *neoadjuvanten* und operativen Therapie tendenziell bessere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten erreicht werden konnten. Ferner belegen diese

Untersuchungen positive Aspekte durch eine Induktionstherapie im Sinne einer Reduktion der Tumorgröße, eines *nodalen Downstaging*s mit denkbar organschonenderem Eingriff und niedrigerer Mortalitätsrate bei schnellerem Genesungsprozess der Erkrankten. Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive Analyse mit *Follow-up*. Diese unterliegt auch nach sorgfältiger Erfassung der Daten den allgemein bekannten Schwächen. Um potentielle Fehlerquellen gezielt auszuschalten, müssten die Ergebnisse dieser Arbeit durch eine weiterführende, prospektiv angelegte Studie mit derselben Fragestellung verglichen werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. McElnay, P. and E. Lim, Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. *J Thorac Dis*, 2014. 6 Suppl 2: p. S224-7.
2. Group, N.M.-a.C., Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2014. 383(9928): p. 1561-71.
3. Burdett, S., L.A. Stewart, and L. Rydzewska, A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2006. 1(7): p. 611-21.
4. Johnson, D.H., J.H. Schiller, and P.A. Bunn, Jr., Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol*, 2014. 32(10): p. 973-82.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten 2020; www.krebsdaten.de (abgerufen am 23.01.2020).
6. Alifano, M., et al., Pneumonectomy after chemotherapy: morbidity, mortality, and long-term outcome. *Ann Thorac Surg*, 2008. 85(6): p. 1866-72; discussion 1872-3.
7. Rosell, R., et al., A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1994. 330(3): p. 153-8.
8. Barlési, F., et al., Survival and postoperative complication in daily practice after neoadjuvant therapy in resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2003. 2(4): p. 558-62.
9. Schreiner, W., et al., [Neoadjuvant Radiochemotherapy Followed by Curative Resection in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Stage IIIA/IIIB: Prognostic Factors and Results]. *Zentralbl Chir*, 2016. 141(3): p. 323-9.
10. van Zandwijk, N., Neoadjuvant strategies for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2001. 34 Suppl 2: p. S145-50.

11. Walker, S., Updates in non-small cell lung cancer. *Clin J Oncol Nurs*, 2008. 12(4): p. 587-96.
12. Landeskrebsregister NRW. 2017; krebsregister.nrw.de. (abgerufen am 10.09.2019)
13. Al-Shahrabani, F., et al., Surgical strategies in the therapy of non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol*, 2014. 5(4): p. 595-603.
14. Lungenkarzinom - aktuelle Diagnostik und Therapie, *Dtsch Arztebl* 2009. p. 106(49): 809-20.
15. Xu, Y.P., et al., Is There a Survival Benefit in Patients With Stage IIIA (N2) Non-small Cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and/or Radiotherapy Prior to Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(23): p. e879.
16. Riede, Werner, and Schäfer, *Allgemeine und spezielle Pathologie* 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. S. 638-640.
17. Böcker, et al., *Pathologie*. Vol. 4. Auflage 2008, München: Elsevier Urban und Fischer Verlag S. 639-647.
18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (abgerufen am: 30.10.2018).
19. Fasano, M., et al., Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(8): p. 1133-41.
20. Robinson, L.A., et al., Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. 132(3 Suppl): p. 243S-265S.
21. Popper, H., *Pathology of Lung Disease - Morphology - Pathogenesis - Etiology*. 2017, Berlin - Heidelberg: Springer Verlag S. 577.

22. Yang, H., et al., Clinical outcomes of surgery after induction treatment in patients with pathologically proven N2-positive stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*, 2015. 7(9): p. 1616-23.
23. Granetzny, A., et al., A phase II single-institution study of neoadjuvant stage IIIA/B chemotherapy and radiochemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2003. 75(4): p. 1107-12.
24. Bozcuk, H., et al., The correlates of benefit from neoadjuvant chemotherapy before surgery in non-small-cell lung cancer: a metaregression analysis. *World J Surg Oncol*, 2012. 10(1): p. 161.
25. Yamaguchi, M., et al., Preoperative concurrent chemoradiotherapy of S-1/cisplatin for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2013. 96(5): p. 1783-9.
26. Guo, S.X., et al., Neoadjuvant Chemoradiotherapy versus Chemotherapy alone Followed by Surgery for Resectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 34388.
27. Nagai, K., et al., A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. 125(2): p. 254-60.
28. Brandt, W.S., et al., Outcomes after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for cT2-4N0-1 non-small cell lung cancer: A propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019. 157(2): p. 743-753 e3.
29. MacLean, M., et al., Outcomes of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in stage 2 and 3 non-small cell lung cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Oncotarget*, 2018. 9(36): p. 24470-24479.
30. Blumenthal, G.M., et al., Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2018. 13(12): p. 1818-1831.
31. Scagliotti, G.V., et al., Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(2): p. 172-8.

32. Zhao, Y., et al., The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*, 2019. 107(6): p. 1866-1875.
33. Yendamuri, S., et al., Risk and benefit of neoadjuvant therapy among patients undergoing resection for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018. 53(3): p. 656-663.
34. Sher, D.J., et al., Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2015. 88(3): p. 267-74.
35. Berchtold, Bruch, and Trentz, *Chirurgie* 6. Auflage ed. 2008: Urban & Fischer Verlag/Elsevir GmbH. S. 598-599.
36. Henne-Bruns, D., *Duale Reihe Chirurgie Vol. 4. aktualisierte Auflage 2012*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. S. 862-863.
37. Watanabe, S.I., et al., Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2017. 47(12): p. 1112-1118.
38. Anderson, K.L., Jr., et al., Induction chemotherapy for T3N0M0 non-small-cell lung cancer increases the rate of complete resection but does not confer improved survival. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017. 52(2): p. 370-377.
39. Smolle, E. and M. Pichler, Non-Smoking-Associated Lung Cancer: A distinct Entity in Terms of Tumor Biology, Patient Characteristics and Impact of Hereditary Cancer Predisposition. *Cancers (Basel)*, 2019. 11(2).
40. Marulli, G., et al., Outcomes and prognostic factors of non-small-cell lung cancer with lymph node involvement treated with induction treatment and surgical resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014. 19(2): p. 256-62; discussion 262.
41. Counago, F., et al., Prognostic factors in neoadjuvant treatment followed by surgery in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a multi-institutional study by the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Clin Transl Oncol*, 2019. 21(6): p. 735-744.

42. Read, R.C., et al., Management of nonsmall cell lung carcinoma with solitary brain metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989. 98(5 Pt 2): p. 884-90; discussion 890-1.
43. Mordant, P., et al., Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012. 41(3): p. 617-22.
44. Scotti, V., et al., Vinorelbine-based chemo-radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Tumori*, 2012. 98(4): p. 464-70.
45. Chen, Y., et al., Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2018. 16(1): p. 8.
46. Pirker, R. and M. Filipits, Adjuvant Therapy in Patients With Completely Resected Non-small-cell Lung Cancer: Current Status and Perspectives. *Clin Lung Cancer*, 2019. 20(1): p. 1-6.
47. Wang, W., et al., Postoperative radiotherapy is effective in improving survival of patients with stage pIII-N2 non-small-cell lung Cancer after pneumonectomy. *BMC Cancer*, 2019. 19(1): p. 478.
48. Wang, J., et al., Should patients with stage IB non-small cell lung cancer receive adjuvant chemotherapy? A comparison of survival between the 8th and 7th editions of the AJCC TNM staging system for stage IB patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019. 145(2): p. 463-469.
49. Shinde, A., et al., Optimal adjuvant therapy in clinically N2 non-small cell lung cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and surgery: The importance of pathological response and lymph node ratio. *Lung Cancer*, 2019. 133: p. 136-143.
50. Crino, L., et al., Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010. 21 Suppl 5: p. v103-15.
51. Lococo, F., et al., Induction therapy followed by surgery for T3-T4/N0 non-small cell lung cancer: long-term results. *Ann Thorac Surg*, 2012. 93(5): p. 1633-40.

52. Zhang, X.N. and L. Huang, Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus upfront surgery in non-metastatic non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 2017. 8(52): p. 90327-90337.
53. Fruh, M., et al., Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). *J Thorac Oncol*, 2019. 14(1): p. 115-123.
54. Bilfinger, T., et al., Five-Year Survival Among Stage IIIA Lung Cancer Patients Receiving Two Different Treatment Modalities. *Med Sci Monit*, 2016. 22: p. 2589-94.

6 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ausdrücklich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Granetzny für die Vergabe des interessanten Themas und das stets in mich gesetzte Vertrauen bedanken, diese Arbeit mit Erfolg zu beenden. Als zuverlässiger, motivierender, unterstützender und insbesondere sehr geduldiger Ansprechpartner und Betreuer konnte ich mich immer auf ihn verlassen. Seine Kompetenz, konstruktive Kritik und langjährige Erfahrung haben den reibungslosen Ablauf dieser Dissertation möglich gemacht.

Mein besonderer Dank geht auch an Susanne Lutzer und Marion Jacoby, welche immer eine Antwort auf meine Fragen hatten und mir mit Rat und Tat unterstützend zur Seite standen. Ohne Euch wäre insbesondere das *Follow-up* weitaus langwieriger gewesen.

Dem pathologischen Institut des Evangelischen Krankenhauses Oberhausen unter der Leitung von PD Andrea Maria Gassel danke ich für die Möglichkeit, die Datenbank zu nutzen und damit das Patientenkollektiv zu erstellen. Ferner geht ein herzliches Dankeschön an alle unterstützenden Onkologen, Pneumologen und Hausärzte.

Christine Kästel danke ich für die Mithilfe und die mir entgegengebrachte Geduld bei speziellen Fragen der statistischen Auswertung.

Ein ganz persönliches Dankeschön geht an meine Familie, die mir stets mit Zuspruch, Verständnis, aufbauenden Worten und nicht zuletzt auch mit finanzieller Unterstützung zur Seite gestanden hat. Insbesondere sei an dieser Stelle meine Oma Marlit erwähnt, welche mit großer Sicherheit jeden kleinen Erfolg und auch Misserfolg dieser Arbeit, aber auch meines Medizinstudiums miterlebt und stets motivierende, aufbauende und vor allem unterstützende Worte gefunden hat.

7 Lebenslauf

Person

Name: Maleen Ring
Geburtsdatum: 30. Juli 1993
Geburtsort: Fritzlar (Hessen)
Familienstand: Ledig
Nationalität: Deutsch

Schul- und Hochschulausbildung

2000 - 2004 Altenburg Grundschule Bad Zwesten
2004 - 2013 Jugenddorf-Christophorusschule Oberurff mit Abschluss des Abiturs
10/2013 - 10/2018 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf (Modellstudiengang)
11/2018 – 10/2019 Praktisches Jahr
Innere Medizin: Ev. Klinikum Niederrhein Duisburg
Chirurgie: Ev. Klinikum Niederrhein Duisburg
Gynäkologie: Park-Klinik Weißensee Berlin
11/2019 Approbation als Ärztin

Weiterbildung

02/2020 Assistenzärztin, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Ev.
Klinikum Niederrhein Duisburg (Prof. Dr. med. D. Vallböhmer)