

**Adjuvante Therapie in der Chirurgie des Lungenkarzinoms:  
Indikationsstellung und Therapieadhärenz bei betagten Patienten**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Ansgar Scheffold  
aus Heilbronn

Gießen 2021

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Medizinisches Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie  
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie  
Sektion Thoraxchirurgie

Gutachterin: PD Dr. med. Biruta Witte

Gutachter: Prof. Dr. med. Yeong-Hoon Choi

Tag der Disputation: 12.05.2022

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Das Lungenkarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	3
1.2	Klassifizierung des Lungenkarzinoms	3
1.2.1	Histologie	3
1.2.2	TNM-Klassifikation	4
1.2.3	Stadieneinteilung nach UICC	5
1.3	Diagnostik	5
1.3.1	Erstdiagnostik	5
1.3.2	Histologische Diagnosesicherung	6
1.3.3	Staging	6
1.3.4	Präoperative Funktionsdiagnostik	6
1.4	Therapie	7
1.4.1	Stadienadaptierte Therapie	7
1.4.2	Operation	8
1.4.3	Multimodale Therapiekonzepte	9
1.5	Prognose	11
<b>2</b>	<b>ZIELSETZUNG DER ARBEIT</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>13</b>
3.1	Studiendesign und Datenquellen	13
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.3	Endpunkte und Studienvariablen	14
3.4	Statistische Methoden	15
3.5	Ethikvotum	16
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>17</b>
4.1	Übersicht zum Studienkollektiv	17
4.2	Alter und Geschlecht	18
4.3	Tumorlokalisation	18
4.4	Histologie	19
4.5	Tumorstadium	20
4.6	T-Deskriptor	21

4.7	N-Deskriptor.....	23
4.8	Ergänzende Parameter.....	24
4.8.1	L-Status.....	24
4.8.2	V-Status.....	24
4.9	Operationsmethoden.....	25
4.9.1	Resektionsausmaß.....	25
4.9.2	Operativer Zugangsweg.....	26
4.10	Residualtumor.....	26
4.11	Adjuvante Therapie.....	27
4.11.1	Indikationsstellung.....	27
4.11.2	Therapieadhärenz.....	30
4.11.3	Zeitlicher Verlauf von Indikationsstellung und Therapieadhärenz.....	34
4.12	Überlebensdaten.....	36
4.12.1	Gesamtüberleben.....	36
4.12.2	Überleben nach Alter.....	36
4.12.3	Überleben nach UICC-Stadium.....	37
4.12.4	Überleben in Abhängigkeit von der Therapiedurchführung.....	39
4.12.5	Überleben in Abhängigkeit von der Therapiemodalität.....	40
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>42</b>
5.1	Patientenkollektiv.....	43
5.2	Tumorlokalisation.....	44
5.3	Histologie.....	45
5.4	Tumorstadium.....	46
5.5	TNM-Klassifikation.....	47
5.6	Operationsmethoden.....	48
5.7	Adjuvante Therapie.....	50
5.7.1	Randomisierte Studien zur adjuvanten Therapie.....	50
5.7.2	Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie.....	51
5.7.3	Therapieadhärenz.....	52
5.8	Therapieassoziierte Mortalität und Morbidität.....	53
5.8.1	Perioperative Mortalität.....	53
5.8.2	Mortalität und Morbidität unter adjuvanter Therapie.....	54
5.9	Entwicklungen der letzten Jahre.....	55

5.10	Langzeitüberleben .....	57
5.11	Einschränkungen dieser Studie.....	59
5.12	Schlussfolgerung .....	60
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>67</b>
<b>11</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>68</b>
	<b>ANHANG .....</b>	<b>82</b>
	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>85</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Das Lungenkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

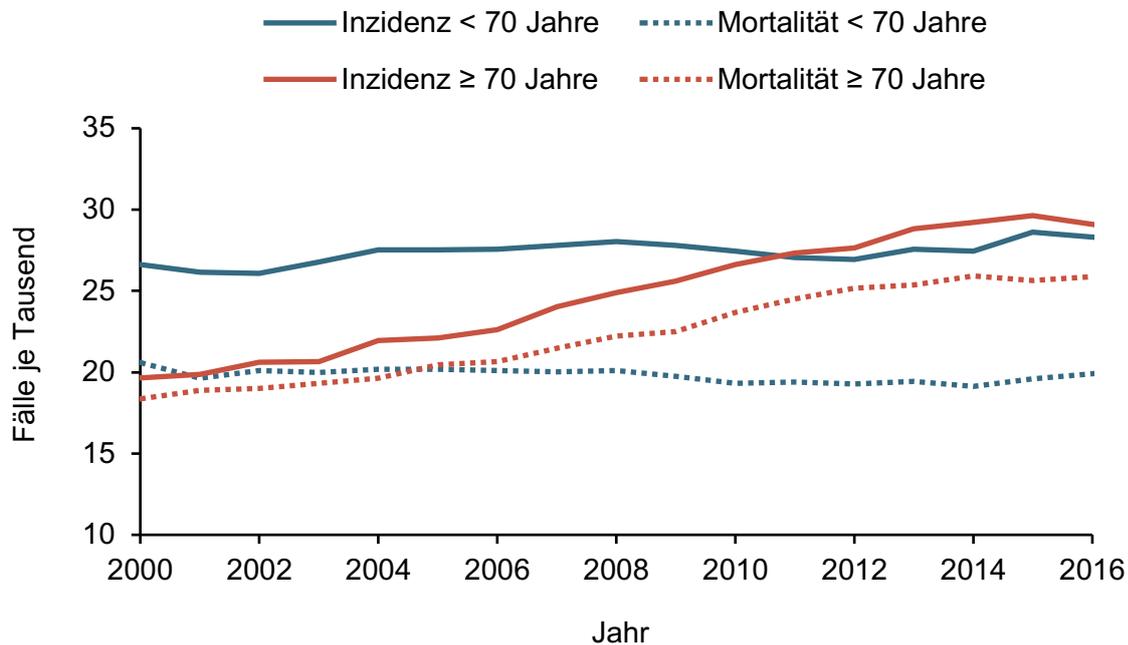
Das Lungenkarzinom ist die häufigste zum Tode führende maligne Erkrankung des Menschen.<sup>10, 12</sup> Die heterogene Gruppe des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms macht dabei 80–85 % aller neudiagnostizierten Lungenkrebserkrankungen aus.<sup>82, 93</sup>

In Deutschland erkrankten im Jahr 2016 etwa 21.500 Frauen und 35.900 Männer an einem Lungenkarzinom.<sup>4</sup> Es ist damit bei Männern die zweithäufigste und bei den Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2014 für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren.<sup>2, 7</sup>

Inzidenz und Mortalität entwickeln sich seit etwa 1990 für beide Geschlechter unterschiedlich.<sup>84</sup> Während die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen kontinuierlich zunimmt, fällt sie bei den Männern ab. Seit dem Jahr 2000 hat sich die Inzidenz für Frauen mit damals 11.700 Fällen bis zum Jahr 2016 beinahe verdoppelt. Bei den Männern lag sie im Jahr 2000 bei 34.500 und stieg bis 2016 um ca. 1.400 Fälle an.<sup>1, 4</sup>

Die Prognose des Lungenkarzinoms ist gemessen an der relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 21 % bei Frauen und 15 % bei Männern sehr ungünstig. Lungenkrebs stellt damit bei Männern mit 24 % die mit Abstand häufigste, bei den Frauen mit 15 % die zweithäufigste Krebstodesursache dar.<sup>1, 4, 7, 8</sup>

Aufgrund der demografischen Entwicklung wurde während der letzten Jahre bei älteren Patienten eine ansteigende Inzidenz registriert. So waren im Jahr 2016 nach Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 51 % aller Patienten mit neudiagnostiziertem Lungenkrebs und 57 % aller an Lungenkrebs verstorbenen Patienten 70 Jahre alt oder älter.<sup>4</sup> Diese Entwicklungen sind für die Jahre 2000 bis 2016 in Abbildung 1 veranschaulicht.



**Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität bei älteren und jüngeren Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland.** Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas).<sup>1</sup>

Während im Jahr 2000 die Inzidenz über 70-Jähriger noch bei 5.543 Frauen und 14.116 Männern lag, stiegen diese Zahlen bis 2016 bei beiden Geschlechtern auf 10.115 Frauen und 18.971 Männer an.<sup>4</sup> Damit hat sich die Zahl über 70-jähriger weiblicher Patienten seit 2000 fast verdoppelt. Die Mortalität für Lungenkrebs nimmt mit dem Alter zu und erreicht das Maximum bei über 70 Jahren.<sup>2</sup>

Trotz der dargestellten Trends sind ältere Patienten in klinischen Studien noch immer unterrepräsentiert.<sup>101</sup> Grund dafür ist, dass Patienten in einem überwiegenden Teil der Studien ab einem bestimmten Alter ausgeschlossen werden oder sehr strenge Zulassungskriterien bestehen, weshalb ältere Patienten aufgrund von Komorbiditäten und einem herabgesetzten Leistungsstatus meist stark selektioniert werden.<sup>62, 101</sup> Dies hat zur Folge, dass Ergebnisse dieser Studien nicht für einen Großteil der älteren Patienten verallgemeinert werden können, was Behandlungsentscheidungen in dieser Population schwierig macht.<sup>69</sup> Zudem kann die Therapiefähigkeit älterer Patienten eingeschränkt sein. Die Zunahme des Lungenkarzinoms bei älteren Patienten stellt daher eine therapeutische Herausforderung dar.

### 1.1.2 Ätiologie

Wichtigste Ursache für die Entstehung von Lungenkrebs ist der inhalative Tabakkonsum durch Aktiv- und Passivrauchen. Dabei ist die Anzahl gerauchter Zigaretten maßgeblich für das Erkrankungsrisiko verantwortlich. Diese wird in „pack years“ (1 PY = eine Schachtel täglich über ein Jahr) angegeben, wobei ein PY etwa 7300 Zigaretten entspricht.<sup>46</sup> Bei Frauen sind knapp 76 %, bei Männern bis zu 98 % der Lungenkrebserkrankungen auf das Rauchen von Zigaretten zurückzuführen.<sup>126</sup>

Zu den weiteren exogenen Faktoren zählen berufliche Karzinogene (beispielsweise Arsen, Cadmium, Nickel, Siliziumdioxid und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe), die natürliche Radonexposition, Asbest oder die atmosphärische Feinstaubbelastung.<sup>46, 128, 143, 148, 154</sup>

Als endogener Risikofaktor ist eine genetische Disposition anzunehmen, die insbesondere ursächlich ist für die Entstehung von Adenokarzinomen. Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei positiver Lungenkrebs-Anamnese naher Verwandter weist darauf hin.<sup>94, 107</sup>

## 1.2 Klassifizierung des Lungenkarzinoms

### 1.2.1 Histologie

Als Grundlage der Typisierung von Lungentumoren dient die Klassifikation der World Health Organization. Es werden dabei zwei histopathologische Hauptgruppen unterschieden: Das kleinzellige Lungenkarzinom (*SCLC* = small cell lung cancer) macht 15–20 % aller Lungenkarzinome aus, das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (*NSCLC* = non-small cell lung cancer) 80–85 %.<sup>93, 174</sup>

Diese klassische Einteilung beruht vor allem auf den unterschiedlichen Konsequenzen für Therapie und Prognose. Heute wird das kleinzellige Karzinom zu den neuroendokrinen Tumoren gezählt. Innerhalb der Gruppe der nicht-kleinzelligen Tumoren wird in der aktuellen Klassifikation nach WHO<sup>152</sup> weiter unterschieden zwischen Adenokarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, großzelligen Karzinomen und adenosquamösen Karzinomen. Den größten Subtyp bildet das bronchopulmonale Adenokarzinom, welches knapp die Hälfte aller NSCLC ausmacht. In etwa einem Drittel der Fälle werden Plattenepithelkarzinome nachgewiesen. Weniger häufig sind das

großzellige und das adenosquamöse Lungenkarzinom.<sup>12, 93, 152</sup>

Die Gruppe der Adenokarzinome zeigt eine relative Häufung bei Nichtrauchern.<sup>126, 133</sup>

Der Anteil weiblicher Patienten dieses Subtyps hat über die letzten Jahre kontinuierlich zugenommen.<sup>47</sup> Der Tumor ist eher peripher lokalisiert und das Wachstumsmuster meist drüsenartig.<sup>177</sup> Adenokarzinome besitzen die meisten therapielevanten Mutationen, wie zum Beispiel ALK oder ROS1-Rearrangements, HER2- oder EGFR-Mutationen.<sup>120, 152</sup>

Das Plattenepithelkarzinom wird wie das kleinzellige Karzinom fast ausschließlich durch Zigarettenrauchen verursacht.<sup>126</sup> Sinkende Erkrankungsraten in dieser Untergruppe sind die Folge eines Rückgangs des Tabakkonsums.<sup>2</sup> Plattenepithelkarzinome sind meist zentral wachsende Tumoren mit pseudozystischen Einschmelzungen.<sup>12, 177</sup> Es bestehen in der Regel keine genetischen therapielevanten Tumordriver. Die Tumoren können jedoch für PDL-1 Inhibitoren sensibel sein.<sup>9</sup>

Bei den großzelligen Karzinomen fehlt eine spezielle Differenzierung. Sie zeigen morphologisch und immunhistochemisch keine Merkmale anderer Entitäten. Diese Tumoren machen ca. 5 % aller Lungenkarzinome aus, sind eher peripher lokalisiert und zeigen histologisch große Zellen mit großen Kernen und viel Plasma.<sup>12, 93, 151</sup>

Ein eher seltener Subtyp des NSCLC ist das adenosquamöse Karzinom. Hierbei handelt es sich um einen Mischtyp aus den beiden Haupttumorformen Plattenepithel- und Adenokarzinom.<sup>151</sup>

### 1.2.2 TNM-Klassifikation

Nach Diagnosestellung erfolgt die Einteilung des Tumors anhand der TNM-Klassifikation. Die Abkürzung T steht für die Ausdehnung des Primärtumors, N für die Ausbreitung auf regionäre Lymphknoten und M für die Fernmetastasierung.

Die durch den Pathologen am Resektat bestimmte histologische pTNM-Klassifikation ist dabei für die Therapieentscheidung und Prognose ausschlaggebend. Hier kann im Gegensatz zur klinischen cTNM-Klassifikation, bei welcher es sich lediglich um ein bildgebend bestimmtes Stadium handelt, die Infiltrationstiefe und Größe des Tumors sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen sehr genau bestimmt werden.<sup>21, 54, 129</sup>

Der T-Deskriptor beschreibt den Tumordurchmesser, ipsilaterale pulmonale Metastasen,

die Umgebungsinvasion, eine Infiltration der Pleura, ein Befall des Hauptbronchus oder die Bildung von Atelektasen.<sup>129</sup>

Prognostisch bedeutsamer ist die Klassifikation regionärer Lymphknotenmetastasen. Insbesondere die Unterscheidung zwischen N1 und N2 entscheidet maßgeblich über das weitere Therapiekonzept. So sind N1-Lymphknotenstationen hilär, peribronchial oder intrapulmonal lokalisiert und meist operabel. Bei Befall mediastinaler Lymphknoten (ipsilateral N2 bzw. kontralateral N3) ist die Prognose deutlich schlechter.<sup>21, 57, 137, 167</sup>

Liegt eine Fernmetastasierung vor, so wird diese als M1 klassifiziert. Weiter wird nach Anzahl der Metastasen unterschieden und ob diese auf den Thorax begrenzt sind oder extrathorakal vorliegen.<sup>54</sup>

### 1.2.3 Stadieneinteilung nach UICC

Aus der TNM-Klassifikation ergibt sich das UICC-Stadium. Von diesem leitet sich das weitere therapeutische Vorgehen ab.<sup>145</sup>

Das Stadium I ist durch kleine, nodal-negative Tumoren gekennzeichnet. Im Stadium II sind 4 bis 7 cm große nodal-negative Tumoren sowie kleine Tumoren mit N1-Befall zusammengefasst. Das Stadium IIIA enthält kleine N2-Tumoren sowie größere Tumoren mit N1-Befall. Im Stadium IIIB finden sich kleine Tumoren mit N3-Befall und größere Tumoren mit N2-Befall. Das Stadium IIIC besteht aus großen Tumoren mit N3-Befall. Im Stadium IV hat bereits eine Fernmetastasierung außerhalb der tumorbefallenen Lunge stattgefunden.

Die ausführliche Klassifikation der TNM Stadien nach IASLC und die Einteilung der Tumorstadien nach UICC 8 sind im Anhang (S. 82 und 83) aufgeführt.

## 1.3 Diagnostik

### 1.3.1 Erstdiagnostik

Nach dem anfänglichen Verdacht auf ein Lungenkarzinom, welcher sich meistens anhand einer Übersichtsradiographie äußert, wird zur schnellen Erstdiagnostik eine Thorax-Computertomographie (CT) angefertigt.

### 1.3.2 Histologische Diagnosesicherung

Bei tumorverdächtigem Befund in der Thorax-CT schließt sich die Bronchoskopie an. Sie stellt das einfachste Mittel der Gewebediagnostik dar. Über eine Sondierung des Tumors werden Proben entnommen und dann histologisch aufgearbeitet (transbronchiale Biopsie, TBB). Ultraschallgestützt findet dieses komplikationsarme Verfahren der Probenentnahme auch bei der Biopsie suspekter Lymphknoten Anwendung (EBUS-TBNA). Bei einem Großteil der Patienten kann so die Diagnose gestellt werden.<sup>116, 134, 173, 175</sup>

Im Falle von peripheren Tumoren werden auch perkutane CT-gesteuerte Stanzbiopsien durchgeführt. Diese Methode kann jedoch einen Pneumothorax sowie Parenchymblutungen als Komplikation nach sich ziehen.<sup>144, 175</sup> Bei negativer interventioneller Diagnostik spielt die chirurgische Biopsie durch Mediastinoskopie oder diagnostische Lungenkeilresektion nach wie vor eine Rolle.<sup>108, 153</sup>

### 1.3.3 Staging

Wenn sich die Verdachtsdiagnose erhärtet oder bestätigen lässt, wird zur Klärung des initialen Tumorstadiums ein FDG PET-CT, ein Schädel-MRT sowie eine Sonografie des Oberbauchs durchgeführt.<sup>9</sup> Das Lungenkarzinom kann hämatogen prinzipiell in alle Organe metastasieren. Fernmetastasen können thorakal in Lunge, Pleura oder Perikard sowie extrathorakal in Leber, Gehirn, Nebenniere oder Knochen vorliegen, wobei monometastatische und diffuse Muster unterschieden werden. Der Zustand zwischen einer lokalen und einer diffusen Metastasierung wird als oligometastatische Erkrankung bezeichnet. Hierbei liegen maximal drei bis fünf isolierte Metastasen in meist bis zu zwei Organsystemen vor.<sup>43, 54, 66</sup>

### 1.3.4 Präoperative Funktionsdiagnostik

Um die funktionelle Operabilität besser einschätzen zu können, sollte vor einer therapeutischen Intervention eine Standortbestimmung erfolgen. In den seltenen Fällen, in denen eine völlig normale Lungenfunktion vorliegt, ist keine weiterführende Abklärung notwendig, sofern die FEV<sub>1</sub> nicht eingeschränkt ist und eine normale Diffusion (D<sub>LCO</sub>) vorliegt. Die meisten Patienten mit chronischem Nikotinkonsum weisen

jedoch eine deutliche Obstruktion und/oder Diffusionsstörung auf, so dass in einem zweiten Schritt eine Spiroergometrie durchgeführt wird. Hier erfolgt eine Bestimmung der maximalen Wattleistung und Sauerstoffaufnahme, des Gasaustausches und die Suche nach Hinweisen auf eine kardiale oder pulmonale Limitierung, um die Resektabilität und Therapiefähigkeit des Patienten abschätzen zu können. Die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) sollte mindestens 15 ml/min/kgKG (Lobektomie) bzw. 20 ml/min/kgKG (Pneumonektomie) betragen, da sich hierdurch postoperative Komplikationen und protrahierte Genesungsverläufe reduzieren lassen.<sup>9, 17, 60, 87, 136, 163</sup> Sollte bei Patienten mit grenzwertiger Lungenfunktion nach der Spiroergometrie noch keine Aussage über die Operabilität getroffen werden können, ist eine Lungenperfusionsszintigrafie notwendig. Mithilfe des seit einiger Zeit etablierten SPECT/CT lassen sich zudem einzelne Lungenabschnitte räumlich darstellen. So kann anhand des Perfusionsgrades im tumortragenden Lungenanteil kalkuliert werden, auf wie viel der Lunge der Patient postoperativ zurückgreifen kann. Hierfür werden sogenannte PPO-Werte berechnet (PPO = predicted postoperative value). Die  $ppoFEV_1$  und  $ppoD_{LCO}$  sollten dabei 30 % der altersnormalen Werte nicht unterschreiten.<sup>24, 40, 105</sup> Aufgrund der Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten ist oft auch eine kardiale präoperative Diagnostik angezeigt.<sup>112</sup>

## 1.4 Therapie

### 1.4.1 Stadienadaptierte Therapie

Die stadienadaptierte Therapie des Lungenkarzinoms ist in der Erstfassung der nationalen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ aus dem Jahr 2010 und der überarbeiteten Version aus dem Jahr 2018 dargestellt.<sup>9, 65</sup> Die Rolle der Chirurgie und die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie haben sich gegenüber der Erstfassung jedoch nur unwesentlich verändert.

Die operative Entfernung des tumortragenden Lungenanteils durch eine anatomische Resektion einschließlich der regionären Lymphknoten ist die Therapie der Wahl. Sofern eine R0-Resektion erreicht werden kann, stellt die Operation die einzige kurative therapeutische Modalität des Lungenkarzinoms dar.<sup>19</sup> Die Entscheidung zur Operation hängt maßgeblich von der Resektabilität ab.

Bei Patienten mit NSCLC im Stadium I ist die alleinige chirurgische Therapie ausreichend. Da es sich um kleine nodal-negative Tumoren bis 4 cm Durchmesser handelt, können diese meist minimal-invasiv operiert werden.<sup>9, 14, 138, 149</sup>

Im Stadium II schließt sich nach der Operation eine adjuvante Chemotherapie an.<sup>9</sup>

Im Stadium IIIA wird die Operation im Rahmen multimodaler Konzepte durchgeführt.<sup>111</sup>

Der trimodale Ansatz umfasst in diesem Stadium zusätzlich zur Operation meist eine adjuvante oder neoadjuvante Radiochemotherapie.

Bei ausgedehnten mediastinalen Lymphknotenmetastasen und primärer Inoperabilität ist im Stadium IIIB/C die Therapie der Wahl eine definitive Radiochemotherapie. In Einzelfällen ist eine operative Therapie möglich und onkologisch sinnvoll.<sup>145</sup>

Beim Lungenkarzinom im Stadium IV kann die operative oder anderweitige Lokaltherapie in Ausnahmefällen erfolgsversprechend sein. Bei oligometastatischem Krankheitsbild (S. 6) kann aufgrund einer potentiell kurativen Situation eine Lokaltherapie mit Platin-basierter Kombinationschemotherapie durchgeführt werden.<sup>43, 54, 66</sup> Patienten im multilokulär-metastasierten Tumorstadium (IVB) oder mit ossärer Metastasierung werden in der Regel primär systemisch therapiert.<sup>9</sup>

#### 1.4.2 Operation

Art und Ausmaß des Eingriffs hängen von der Größe und der Lokalisation des Karzinoms sowie seiner nodalen Metastasierung ab. Standard in der onkologischen Therapie des Lungenkarzinoms ist die Lobektomie mit systematischer Lymphknotendisektion. Diese ist grundsätzlich erweiterbar (En-bloc-Resektion). Ebenso möglich sind Manschettenresektionen bei zentralem Tumorwachstum oder Lymphknotenbefall.<sup>102</sup>

Rechtsseitig besteht die Option einer Bilobektomie. In etwa 10–15 % kann die erforderliche Radikalität nur durch eine Pneumonektomie erreicht werden. Im Falle peripherer Tumore kleiner 2 cm können Segmentresektionen durchgeführt werden.<sup>99, 117</sup>

Bei hochgradig eingeschränkter funktioneller oder allgemeiner Operabilität kommen atypische Lungenresektionen in Form der weiten Keilresektion peripherer Tumoren zum Einsatz.<sup>90</sup> Sie sind jedoch mit einem erhöhten Lokalrezidiv-Risiko behaftet.<sup>9</sup> Auch bei älteren Risikopatienten kommen parenchymsparende Resektionen in Betracht.<sup>140</sup>

Das Bronchialkarzinom wird anatomisch reseziert. Hierbei werden alle Leitungsbahnen

(Arterie, Bronchus und Vene) separat abgesetzt. Außerdem muss aufgrund einer klinisch inapparenten lymphogenen Aussaat eine systematische Dissektion aller Lymphknoten aus dem betroffenen Hemithorax erfolgen. Dies ermöglicht auch eine präzisere postoperative Stadieneinteilung zur korrekten Indikationsstellung einer adjuvanten Therapie und zur Abschätzung der Prognose. Liegt ein Lymphknotenbefall mit extranodalem Tumorwachstum vor, ist die Resektion meist technisch noch möglich aber mit einem hohen Risiko einer R1- oder R2-Resektion behaftet. Daher wird eine Resektion in diesem Fall nicht empfohlen.<sup>26, 61, 145</sup> Liegt ein „bulky disease“ vor, ist der Tumor auch technisch gesehen nicht mehr resektabel und deshalb eine Indikation zur definitiven Radiochemotherapie.<sup>9</sup>

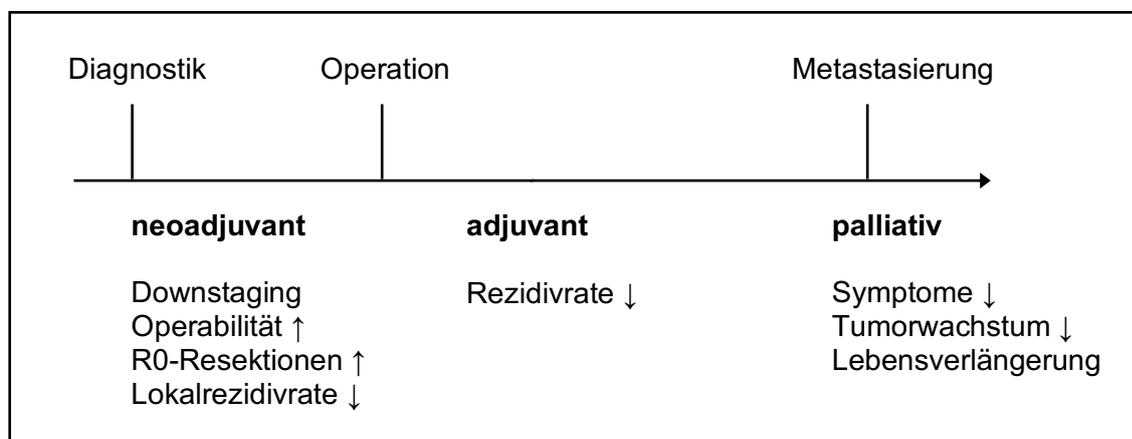
Alle Standard-Eingriffe im Stadium I und geeignete Fälle im Stadium II werden heutzutage minimalinvasiv thorakoskopisch angestrebt (VATS = video assisted thoracoscopic surgery / videoassistierte thorakoskopische Chirurgie), auch wenn widersprüchliche Daten zu einem Überlebensvorteil bestehen.<sup>14, 123, 138, 149</sup> Die VATS kann im Vergleich zur Thorakotomie mit weniger postoperativen Komplikationen und einem verkürzten stationären Aufenthalt verbunden sein.<sup>58</sup> Dies macht sie attraktiv für ältere Patienten und solche mit eingeschränkter Lungenfunktion sowie vor einer adjuvanten Therapie.<sup>162</sup> Die Grenze einer minimalinvasiven Therapie liegt laut „International Lobectomy Consensus Group“ bei einer maximalen Tumorgröße von 7 cm.<sup>169</sup> Bei erweiterten Resektionen, Pneumonektomien sowie im Stadium II oder III wird meist direkt eine Thorakotomie durchgeführt.

#### 1.4.3 Multimodale Therapiekonzepte

Zwei Begriffe spielen bei multimodalen Konzepten eine Rolle. Es handelt sich um die *neoadjuvante* Therapie und die *adjuvante* Therapie:

- Neoadjuvante Therapie bedeutet, dass die Chemotherapie und/oder Bestrahlung einer Operation vorausgeht, oft bei nicht-operablem Stadium, um ein „downstaging“ und somit Operabilität zu erreichen.
- Bei der adjuvanten Therapie findet nach erfolgter Operation eine Chemotherapie und/oder Bestrahlung des Patienten statt, beispielsweise bei positivem Lymphknotenbefund im Rahmen der Operation.

Größere Tumoren mit Umgebungsinvasion oder Lymphknoten-Metastasen sind mit einem hohen Risiko für Lokalrezidive und metachrone Fernmetastasierung assoziiert.<sup>9, 79, 145</sup> Zwischen 20 % und 55 % der Patienten mit NSCLC entwickeln ein Rezidiv und versterben längerfristig trotz durchgeführter kurativer Resektion.<sup>13, 35</sup> Aus diesem Grund wurde die Rolle der multimodalen Therapie in den letzten beiden Jahrzehnten intensiv untersucht: Nach Ergebnissen mehrerer Phase-III-Studien und Metaanalysen kann bei Patienten mit komplett reseziertem NSCLC das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben durch adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie (Stadien IB, II, T3N1-IIIa) oder Radiochemotherapie (N2-IIIa) verlängert werden, wobei der Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie mit 5,0 bis 8,6 % angegeben wird.<sup>19, 48, 164</sup> Diese seit etwa 20 Jahren etablierten Indikationen sind fester Bestandteil der Leitlinie für die Therapie des Lungenkarzinoms.<sup>9, 65</sup> Zusätzlich ist die prätherapeutische Vorstellung in einer thoraxonkologischen Konferenz notwendig, um das therapeutische Gesamtkonzept für jeden Einzelfall festlegen zu können.<sup>145</sup>



**Abbildung 2: Multimodale Strategien in der onkologischen Chirurgie.** Dargestellt sind die zeitliche Abfolge und die Ziele der multimodalen Therapiekonzepte.

Die adjuvante Therapie wird vier bis acht Wochen postoperativ begonnen.<sup>95</sup> Dadurch kann das Risiko von Wundheilungsstörungen oder Infektionen minimiert werden.<sup>174</sup> Wird die adjuvante Therapie später als 60 Tage postoperativ begonnen, sinkt der Überlebensvorteil.<sup>56, 158</sup>

## 1.5 Prognose

Während der operative Eingriff selbst nur in Ausnahmefällen komplikativ verläuft, zeigen sich bei einem Drittel der Patienten im postoperativen Verlauf Komplikationen, die den Behandlungszyklus sowie den Klinikaufenthalt verlängern.<sup>103, 114, 124, 139, 155</sup> Gerade die klinische Erfahrung mit älteren Patienten zeigt, dass ein großes Problem in der Gerontochirurgie oft die erste postoperative Komplikation darstellt.<sup>78</sup> Da aufgrund der vorhandenen Komorbiditäten die perioperative Letalität mit dem Alter zunimmt, dürfen diese bei der Prognosebestimmung nicht außer Acht gelassen werden.<sup>37, 160</sup> Die gründliche präoperative Evaluation sowie Nachbetreuung dieser Patientengruppe hat daher hohe Priorität.<sup>114</sup>

Die Krankenhausletalität des Lungenkarzinoms beträgt zwischen 3 und 5,7 % (Mittelwert 2005 bis 2015) und nimmt mit dem Ausmaß der Resektion zu.<sup>28, 74, 114, 150, 155</sup> Neben den tumorbezogenen Faktoren und Komplikationen hat auch die Erfahrung der Chirurgen und des Zentrums Einfluss auf die Krankenhausletalität. So zeigt sich, dass die Sterblichkeit für vergleichbare Eingriffe in großen spezialisierten Zentren geringer ist als in kleinen Einheiten.<sup>74</sup> Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für das NSCLC zwischen 16 % (Männer) und 21 % (Frauen). Diese Zahlen haben sich innerhalb der letzten 20 Jahre kaum verändert.<sup>1, 4</sup> Gründe hierfür sind präoperativ nicht nachweisbare Fernmetastasen in Lunge, ZNS, Abdomen oder dem Skelettsystem und die Indikationsausweitung auf marginal operable Patienten.<sup>145</sup>

Tumorfremie Resektionsränder sind ein wichtiger Prognosefaktor in der Chirurgie des Lungenkarzinoms.<sup>72, 121, 131</sup> Daneben stellen große Tumoren, ein Lymphknotenbefall oder eine stattgefunden Fernmetastasierung ungünstige Faktoren für den weiteren Verlauf dar.<sup>79, 113</sup> Auch der Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten sowie ein präoperativ erhöhter LDH-Wert haben prognostische Relevanz.<sup>16, 53</sup> Interessanterweise gibt es darüber hinaus geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen haben demnach bessere Überlebenschancen.<sup>55</sup>

## 2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Seit Jahrzehnten haben sich die mittleren Überlebensraten für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom nicht verbessert. Die Gründe dafür sind vielfältig. Zum einen steigt die Zahl älterer Patienten mit Begleiterkrankungen.<sup>45</sup> Zum anderen ist das Lungenkarzinom oft mit einer späten Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien und hohen Rezidivraten verknüpft.<sup>13, 73, 130, 168</sup> Ein großes Problem ist jedoch die unbefriedigende Wirksamkeit und Therapieadhärenz unter Chemotherapien.<sup>75, 170</sup>

Diese Arbeit untersucht den Stellenwert der adjuvanten Therapie bei älteren Patienten mit Lungenkarzinom und soll Ansatzpunkte zur Verbesserung aufzeigen, weil gerade diese Patientengruppe besonders anfällig für Komplikationen ist. Obwohl ältere Patienten inzwischen die Hälfte aller Primärfälle ausmachen, sind sie in randomisierten kontrollierten Studien noch immer unterrepräsentiert.<sup>22, 67, 77, 132</sup>

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, über und unter 70-jährige Patienten mit kurativ reseziertem NSCLC im Stadium II bis IV hinsichtlich Indikationsstellung und Durchführung der adjuvanten Therapie zu vergleichen und mögliche Ursachen für gefundene Unterschiede zu ermitteln. Dabei soll hinterfragt werden, ob sich Kriterien zur Indikationsstellung für eine multimodale Therapie bei jüngeren Patienten im interdisziplinären klinischen Rahmen ohne Weiteres auf Patienten höheren Alters übertragen lassen. Hierfür wurden in der vorliegenden Arbeit ältere und jüngere Patienten untersucht, welche im Rahmen adjuvanter Therapien zwischen 2008 und 2019 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Gießen operiert wurden.

Idealerweise können die gewonnenen Ergebnisse als Grundlage für Handlungsempfehlungen dienen, welche die Indikationsstellung, Therapieadhärenz und das Outcome der Patienten verbessern könnten.

### **3 MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 Studiendesign und Datenquellen**

Die Studie untersuchte retrospektiv Patienten, die aufgrund eines Lungenkarzinoms an der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Gießen unter kurativer Zielsetzung operiert wurden. Der Schwerpunkt lag auf der vergleichenden Auswertung von Daten zum Tumor, der Operation und der postoperativen onkologischen Behandlung jüngerer (< 70 Jahre) und älterer ( $\geq$  70 Jahre) Patienten.

Grundlage der Auswertung waren das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) und zusätzlich ab dem Jahr 2017 die nachfolgende lungenspezifische Datenbank C37.<sup>6, 11</sup> In beiden Fällen handelt es sich um onkologische Datenbanken.

Für die vorliegende Arbeit wurden zuerst alle Patienten mit histologisch gesichertem Lungenkarzinom vom nicht-kleinzelligen Typ (NSCLC) und chirurgischer Lungenresektion am Universitätsklinikum Gießen zwischen dem 01.01.2008 und 31.12.2019 erfasst. Die Identifizierung erfolgte klinikintern durch einen Suchlauf in GTDS anhand der Kriterien der ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th revision), wobei für die Diagnose Lungentumor der ICD-Code C34.0 bis C34.9 gewählt wurde. Es wurden nur Ersteingriffe betrachtet. Die gewonnenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle zusammengetragen und abschließend pseudonymisiert.

Als zweite Datenquelle dienten elektronische Patientenakten am Universitätsklinikum Gießen, welche ärztliche Entlassbriefe, Tumorboard-Voten, OP-Berichte, postoperative histopathologische Befunde, Chemotherapie- und Bestrahlungsprotokolle sowie radiologische Untersuchungsbefunde beinhalten.

Für die Jahre 2016 bis 2019 konnte zusätzlich auf Daten aus einem parallel geführten abteilungsinternen Archiv über thoraxchirurgische Lungenresektionen zurückgegriffen werden.

Bei einigen Fällen lagen unvollständige Daten vor, weshalb hier Informationen bei externen Behandlern recherchiert wurden. Zur Nachbeobachtung wurde das Datum der letzten Vorstellung im Uniklinikum oder anderer medizinischer Einrichtungen hinzugezogen. Das letzte Follow-up des Studienkollektivs erfolgte im März 2020.

### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, für die formal eine leitliniengerechte adjuvante Therapie indiziert war. Grundlage für die Indikationsstellung stellt die S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ in der Erstfassung und in der aktualisierten Version.<sup>9, 65</sup> Einschlusskriterien waren demnach das Stadium IIA/B und IIIA, sowie höhere Stadien (IIIB/C und IVA/B oligometastatisch), sofern die Therapie in kurativer Intention erfolgte. Ausschlusskriterien waren fehlende Tumorboard-Voten, eine palliative Behandlung, die postoperative Feststellung einer palliativen Gesamtsituation oder eine neoadjuvante Therapie. Die Stichprobe wurde anschließend altersentsprechend zum Zeitpunkt der Operation in Kohorten eingeteilt. Patienten  $\geq 70$  Jahre wurden demnach als Studiengruppe und Patienten  $< 70$  Jahre als die Kontrollgruppe definiert. Diese Alterseinteilung wird in der Gerontologie regelmäßig verwendet.<sup>5, 42, 70, 112, 141</sup>

### 3.3 Endpunkte und Studienvariablen

Primäre Endpunkte dieser Studie waren:

- stadiengerechte Indikationsstellung der adjuvanten Therapie
- Therapieadhärenz unter adjuvanter Therapie

Sekundäre Endpunkte waren:

- Gesamtüberleben (OS = overall survival)
- Gründe für die Abweichung von der leitliniengerechten Therapie
- Gründe für den Abbruch oder Nichtbeginn der indizierten adjuvanten Therapie
- Komplikationen: postoperativ oder unter der adjuvanten Therapie

Folgende Variablen wurden erfasst und ausgewertet:

- soziodemografische Merkmale: Geschlecht, Geburtsdatum, Sterbedatum und Todesursache
- onkologische Daten: Histologie, Lokalisation, pTNM mit L- und V-Status, UICC-Stadium, Tumordurchmesser, Rezidiv
- chirurgische Daten: OP-Datum, Art der Resektion, operativer Zugang, R-

#### Klassifikation

- therapieassoziierte Angaben: Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie, Therapieadhärenz und Gründe für die Abweichung von der Leitlinien-Therapie
- klinische Angaben: postoperative Komplikationen, relevante Komorbiditäten

Es ist anzumerken, dass bis zum 31.12.2016 die 7. Auflage der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung (UICC7) verwendet wurde. In der vorliegenden Studie bildet die 8. Auflage der TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung nach UICC8 die Grundlage zur statistischen Auswertung, welche Subgruppen mit ähnlichen Überlebensraten besser zusammenfasst. Daher wurde für alle Patienten mit Operationsdatum vor 2017 die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung in die aktuell gültige Version übersetzt, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

### 3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte nach einer Beratung durch Herrn Hudel vom Institut für Medizinische Informatik der Universität Gießen. Zur weiteren Analyse des Excel-Datensatzes wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 26.0 eine Datenbank erstellt.

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik und explorativen Datenanalyse wurden Häufigkeiten und Lagemaße für Alters- und Geschlechterverteilung oder tumorbezogene Daten ermittelt. Die weitere Auswertung erfolgte mit Kreuztabellen und benutzerdefinierten Tabellen, um absolute und relative Häufigkeiten zu erhalten.

Durch Chi-Quadrat-Tests nach Pearson wurden Ergebnisse zum Tumorboard-Votum und zur Therapieadhärenz auf Signifikanz geprüft. Im Anschluss wurde ein Post-hoc-Test durchgeführt, um einzelne Variablen auf Signifikanz zu prüfen und  $p$ -Werte zu bestimmen. Mittels Bonferroni-Korrektur wurde für die primären Endpunkte Indikationsstellung und Therapieadhärenz das beobachtete Signifikanzniveau für Mehrfachvergleiche angepasst (vgl. Tabellen S. 28 und S. 30).

Ergänzend zu den  $p$ -Werten als Punktschätzer wurden Odds Ratios der primären Endpunkte als Intervall- bzw. Bereichsschätzer mit den jeweils zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen bestimmt. Zur grafischen Darstellung dieser Ergebnisse wurde ein Forest-Plot angefertigt.

---

Überlebenskurven wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten „at risk“ sowie das Konfidenzintervall in der Abbildung angegeben. Der Graph wurde abgeschnitten, sobald die Zahl der Patienten „at risk“ unter zehn Prozent lag. Mit dem Log-Rank-Test wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen zwei Überlebenskurven bestanden.

Zur Bestimmung der 5-Jahres-Überlebensraten wurden für die jeweiligen Fragestellung mittels SPSS Überlebens Tabellen erzeugt und die tatsächliche Überlebensrate ab dem Zeitpunkt der Operation bestimmt.

Grundlegend für die Berechnung der medianen Überlebensraten war ebenfalls das Operationsdatum.

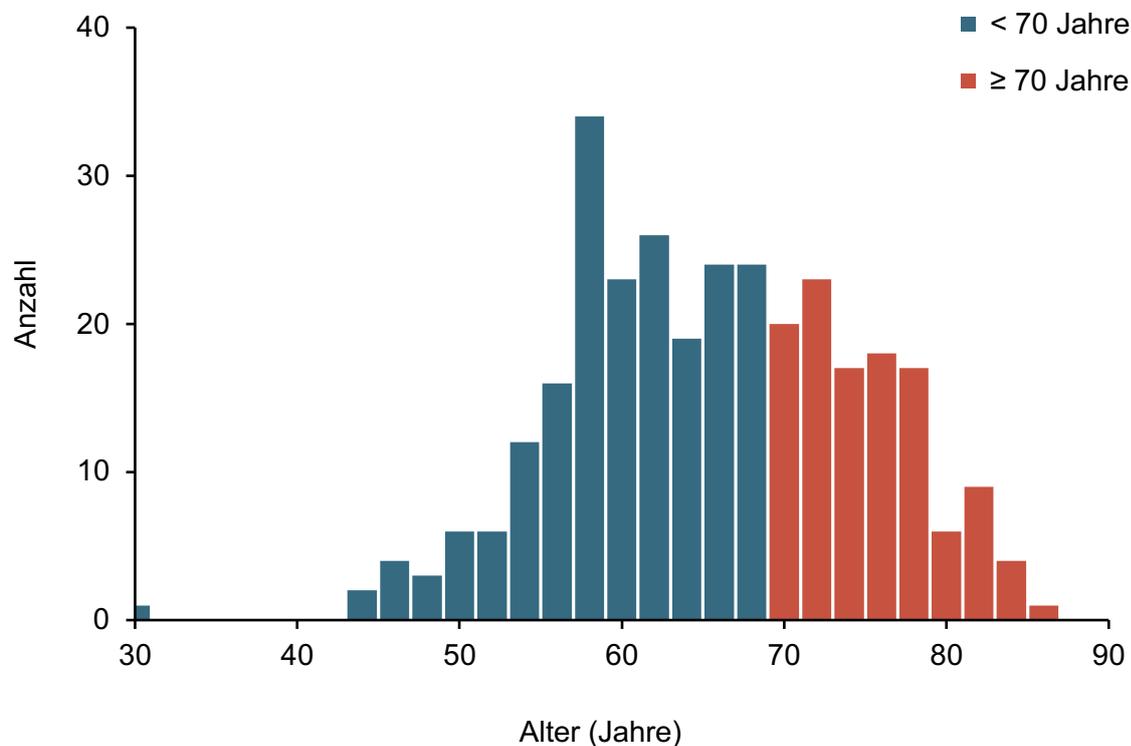
### **3.5 Ethikvotum**

Vor Beginn der Analyse wurde mittels des Antrags vom 05.07.2018 eine Beurteilung durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen angefragt. Diesem Antrag wurde mit dem Schreiben des Vorsitzenden der Ethik-Kommission Prof. Dr. H. Tilmanns vom 18.07.2018 stattgegeben (Votum-Nummer 143/18).

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Übersicht zum Studienkollektiv

Am Universitätsklinikum Gießen wurden im Zeitraum von 2008 bis 2019 insgesamt 316 Fälle mit kurativ intendierter Operation bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium II–IV erfasst. 115 Patienten und damit 36,4% des Kollektivs waren zum Zeitpunkt der Operation 70 Jahre alt oder älter und zählen damit zur Studiengruppe. 201 Patienten (63,6%) waren am Tag der Operation unter 70 Jahre alt und zählen zur Kontrollgruppe. Abbildung 3 zeigt die absolute Altersverteilung des Gesamtkollektivs.



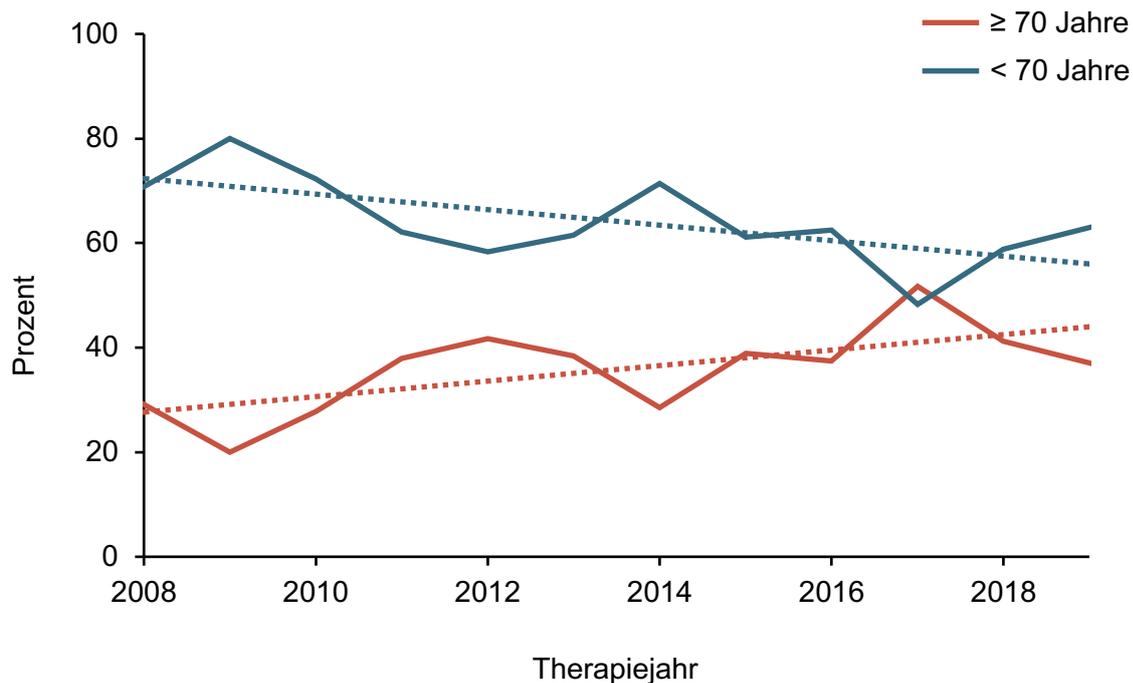
**Abbildung 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs.** Dargestellt ist die absolute Altersverteilung der Patienten am Tag der Operation. Die Studiengruppe wurde in dieser Arbeit farblich rot markiert, die Kontrollgruppe wurde blau markiert.

## 4.2 Alter und Geschlecht

230 der 316 Patienten (72,8 %) waren männlich, 86 weiblich (27,2 %). Die jüngste Patientin war 31 Jahre, die älteste Patientin 87 Jahre alt. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation betrug 66,6 Jahre ( $SD = 9$ ) für Männer und 64,2 Jahre ( $SD = 10$ ) für Frauen. Bei den unter 70-jährigen Patienten lag das Durchschnittsalter bei 60,4 Jahren, bei den über 70-jährigen Patienten bei 75,7 Jahren.

Bei den älteren Patienten betrug der Frauenanteil 21,7 %, bei den jüngeren Patienten 30,3 %. Somit waren unter den jüngeren Patienten etwa 50 % mehr Frauen.

Betrachtet man die Verteilung der Patientenkohorten im zeitlichen Verlauf, so fällt auf, dass der Anteil älterer Patienten seit 2008 tendenziell zunimmt (s. Abb. 4).



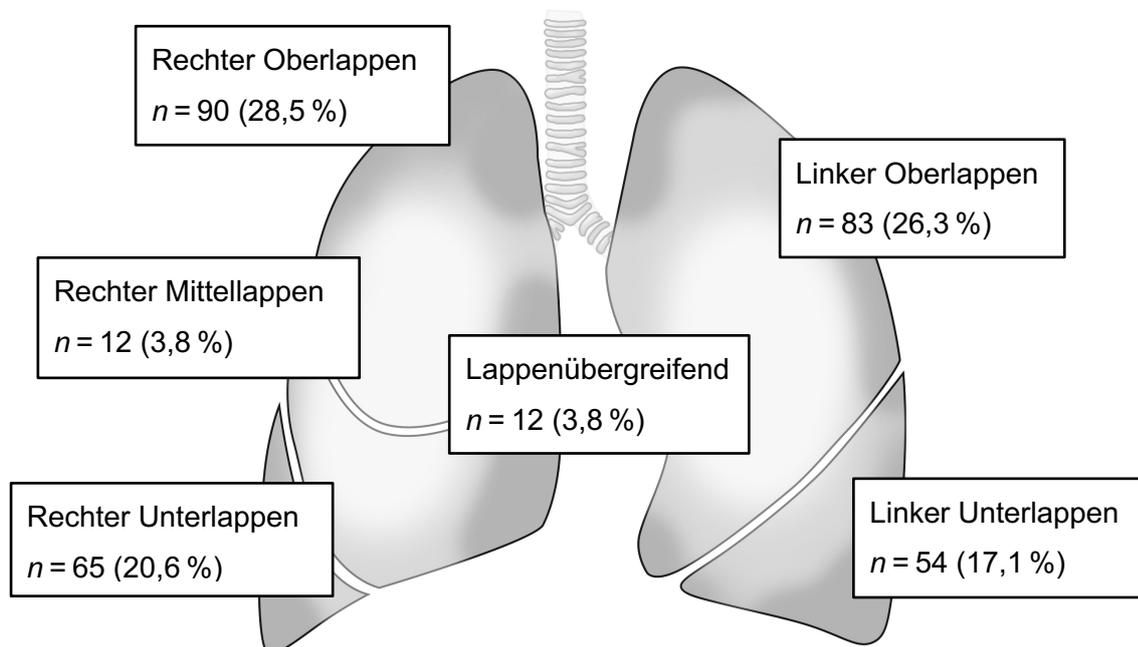
**Abbildung 4: Prozentuale Größe der Kohorten im zeitlichen Verlauf.** Dargestellt ist das Verhältnis der jüngeren zu den älteren Patienten pro Jahr sowie Trendlinien für den Beobachtungszeitraum 2008 bis 2019.

## 4.3 Tumorlokalisation

Über die Hälfte der Tumoren (55,7 %) waren in der rechten Lunge lokalisiert, 44,3 % in der linken Lunge. Bei Patienten über 70 Jahren waren die rechte und linke Lunge jeweils

gleich häufig betroffen. Bei Patienten unter 70 Jahren zeigte sich mit 58,7 % ein etwas häufigerer Befall der rechten Lunge.

Die häufigste Lokalisation waren die Lungenoberlappen mit 173 Fällen (54,7 %). Am zweithäufigsten traf es die Lungenunterlappen mit 37,7 %. Der Mittellappen war bei 12 Patienten betroffen (3,8 %). In weiteren 12 Fällen (3,8 %) wurde im Präparat ein lappenübergreifendes Tumorwachstum festgestellt. Die primäre Tumorlokalisation des untersuchten Patientenkollektivs ist in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5: Tumorlokalisation im Gesamtkollektiv.** Dargestellt ist die Lokalisation des Primärtumors im Gesamtkollektiv. In 3,8 % der Fälle lag ein lappenübergreifendes Wachstum vor, welches sich somit nicht einem einzelnen Lungenlappen zuordnen ließ.

#### 4.4 Histologie

Im Gesamtkollektiv ergibt sich für die postoperative histopathologische Klassifikation folgende Verteilung: 137 der 316 Patienten (43,4 %) waren an einem Adenokarzinom erkrankt, gefolgt von 135 Patienten (42,7 %) mit Plattenepithelkarzinom. Bei 27 Patienten (8,5 %) wurde ein großzelliges Karzinom festgestellt. Die Gruppe der sonstigen Tumoren machte 3,2 % aus. Hier wurden pleomorphe, spindelzellige, riesenzellige sowie weitere seltene Karzinome erfasst. Am wenigsten war das adenosquamöse Karzinom

vertreten (2,2 %).

Mit 92 Fällen (45,8 %) war bei den unter 70-jährigen das Adenokarzinom am häufigsten. Bei den Patienten höheren Alters war das Plattenepithelkarzinom mit 52 Fällen (45,2 %) führend, wie aus Tabelle 1 entnommen werden kann.

Tabelle 1

*Tumorhistologie bei älteren und jüngeren Patienten*

Tumortyp	≥ 70 Jahre		< 70 Jahre	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Plattenepithelkarzinom	52	45,2	83	41,3
Adenokarzinom	45	39,1	92	45,8
Großzelliges Karzinom	11	9,6	16	8,0
Adenosquamöses Karzinom	4	3,5	3	1,5
Andere	3	2,6	7	3,5

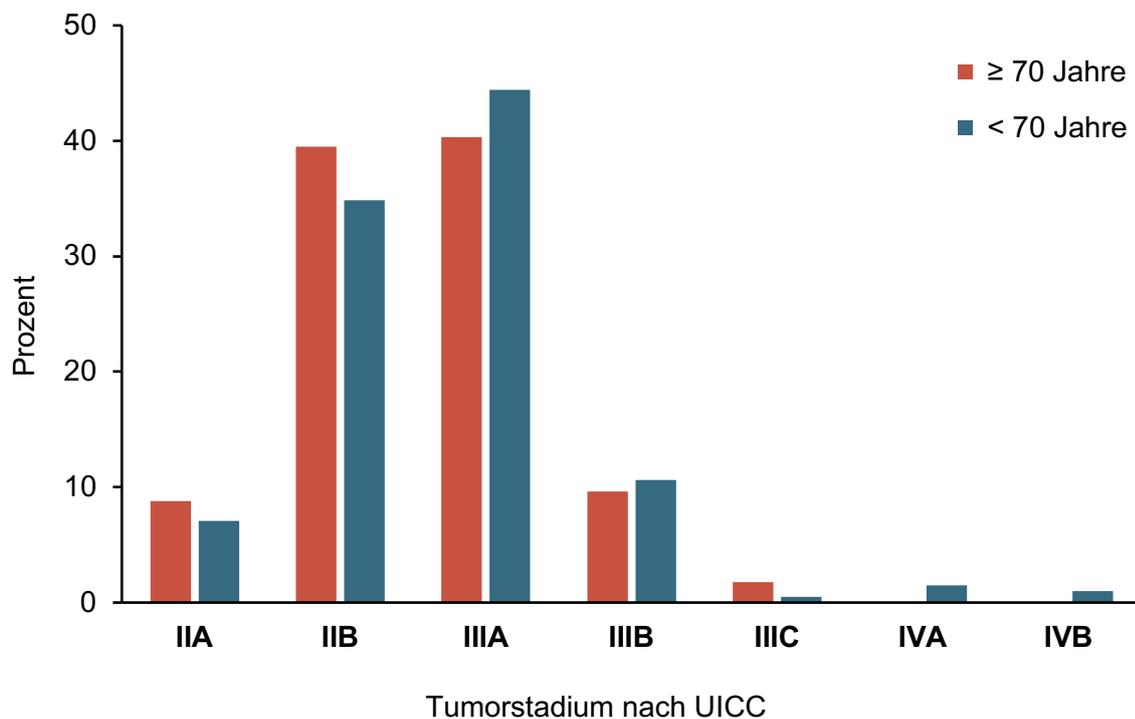
#### 4.5 Tumorstadium

Bei einem Großteil der 316 operierten Patienten befand sich der Tumor bereits in einem fortgeschrittenen Stadium IIB oder IIIA. Lediglich 24 Patienten hatten ein Stadium IIA (7,6 %). 114 Patienten (36,1 %) befanden sich im Stadium IIB, 134 Patienten (42,4 %) im Stadium IIIA. Bei 32 Patienten wurde ein Stadium IIIB (10,1 %) und bei drei Patienten ein Stadium IIIC (0,9 %) diagnostiziert. Fünf Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Operation bereits in einem mono- oder oligometastatischen Stadium IV (1,6 %). In vier Fällen (1,3 %) war keine eindeutige Zuordnung eines Stadiums möglich, da es sich hierbei um cMx und pNx klassifizierte Tumoren handelte.

Betrachtet man die über 70-jährigen Patienten, so fällt im Unterschied zu den jüngeren Patienten auf, dass das Tumorstadium IIB und IIIA mit 40,0 % bzw. 39,1 % ungefähr gleich häufig vorkam. Bei den jüngeren Patienten gab es einen deutlichen Unterschied in der Verteilung: Patienten unter 70 Jahre befanden sich am häufigsten im Stadium IIIA (43,8 %), während das Stadium IIB lediglich 34,3 % ausmachte (s. Abb. 6). Zudem waren alle Patienten im Stadium IV (2,5 %) unter 70 Jahre alt. Ein Trend zu höheren Stadien bei

jüngeren Patienten ist somit erkennbar.

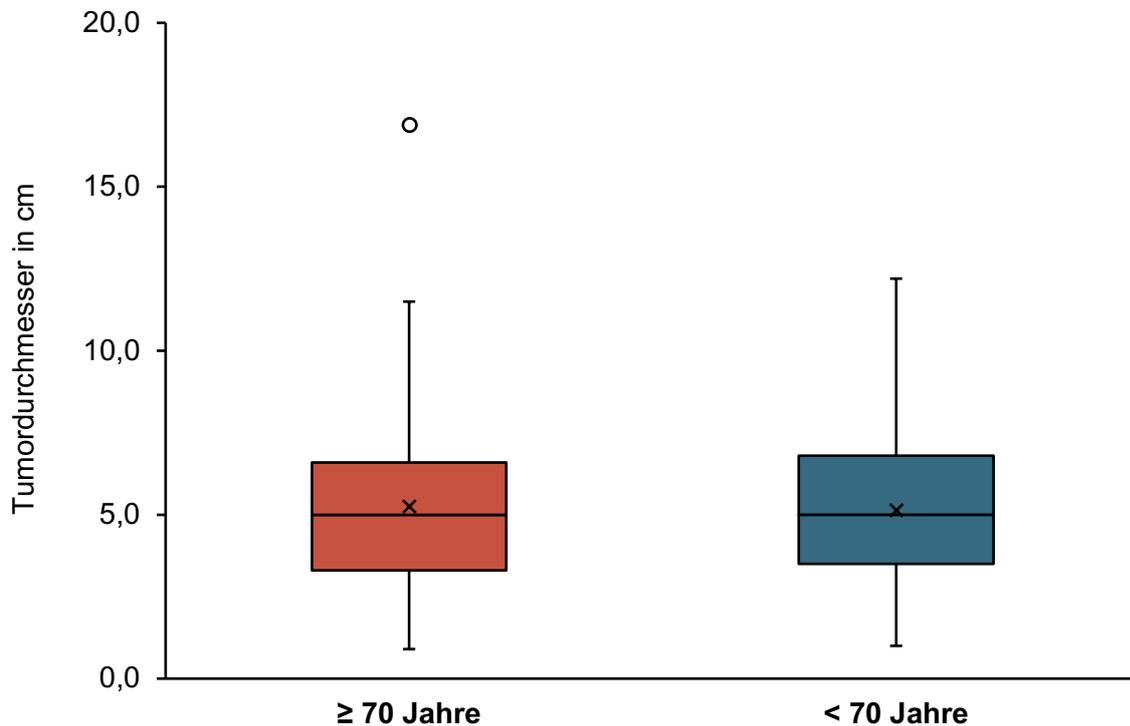
Eine Tabelle mit detaillierten Ergebnissen der Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation des untersuchten Kollektivs ist im Anhang 3 auf Seite 84 aufgeführt.



**Abbildung 6: Häufigkeit der UICC-Tumorstadien bei älteren und jüngeren Patienten.**

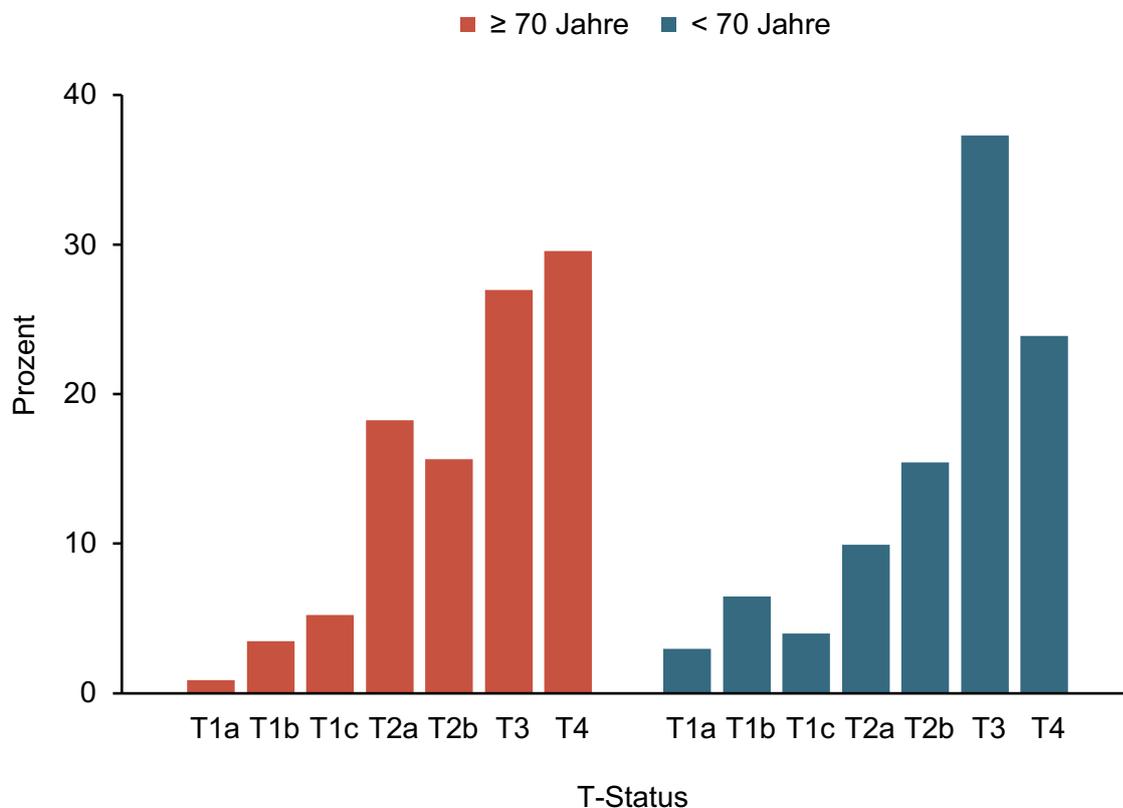
#### 4.6 T-Deskriptor

Der T-Deskriptor beschreibt die Ausdehnung und das Verhalten des Primärtumors. Im Stadium T1 ist ausschließlich der Durchmesser ausschlaggebend. Vergleicht man den Tumordurchmesser in den Altersgruppen, zeigen sich keine deutlichen Unterschiede (s. Abb. 7). Der Mittelwert des Tumordurchmessers betrug bei älteren Patienten 5,2 cm (SD = 2,6 cm), bei jüngeren Patienten 5,1 cm (SD = 2,4 cm). In beiden Fällen lag der Median bei 5,0 cm und der Interquartilabstand bei 3,3 cm.



**Abbildung 7: Verteilung des Tumordurchmessers in Abhängigkeit vom Alter.**

Trotz statistisch gleicher Durchmesser fanden sich Unterschiede in der Häufigkeit der T-Stadiierung (s. Abb. 8): Bei den älteren Patienten war der Anteil von pT1- und pT2-Tumoren zusammen etwa fünf Prozent höher als bei jüngeren Patienten. T3-klassifizierte Tumoren kamen bei den jüngeren Patienten mit 37,3 % hingegen deutlich häufiger vor als bei älteren Patienten (27,0 %). T3-Kriterien sind (zusätzlich zum Durchmesser) eine Infiltration der Thoraxwand oder ipsilaterale Satellitenmetastasen im selben Lungenlappen wie der Primärtumor. Im Stadium T4 werden neben dem Tumordurchmesser auch eine mediastinale oder diaphragmale Infiltration sowie weitere Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen erfasst. 82 Patienten wurden T4-klassifiziert. Bei den älteren Patienten machte der Anteil T4-klassifizierter Tumoren 29,6 % aus, bei jüngeren Patienten 23,9 %.

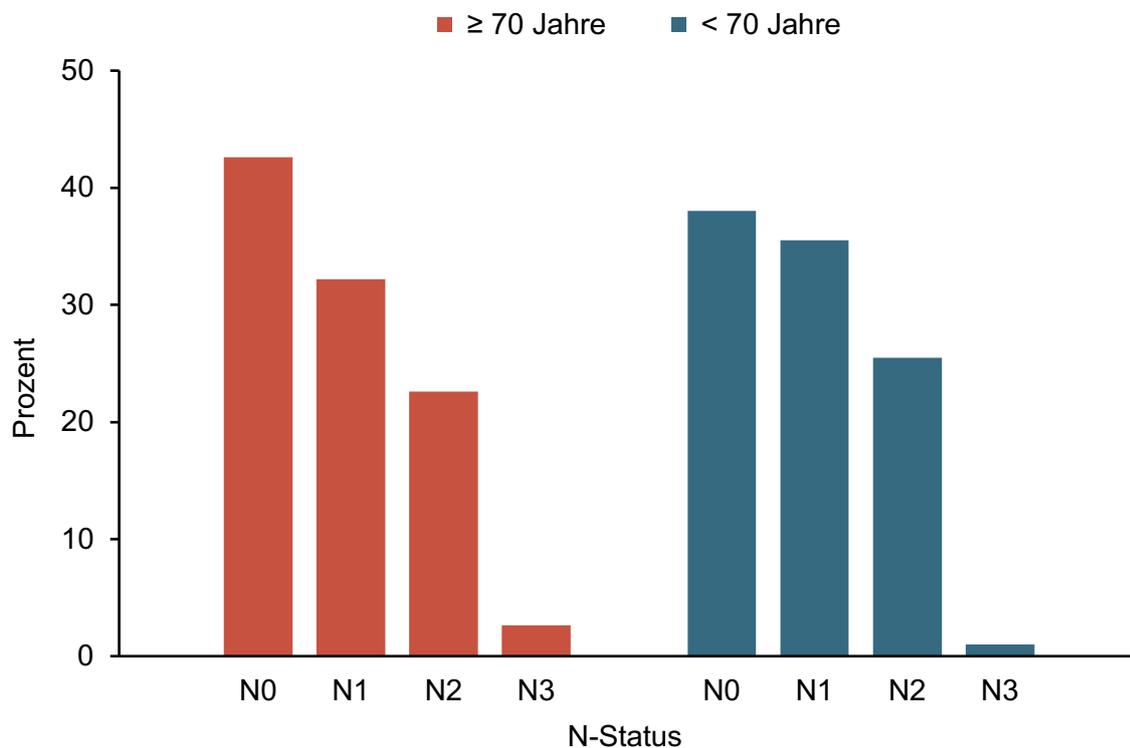


**Abbildung 8: Häufigkeit des T-Deskriptors (pT) bei älteren und jüngeren Patienten.**

#### 4.7 N-Deskriptor

Beim Vergleich des Lymphknotenbefalls fällt auf, dass in beiden Kohorten kaum N3-positive Tumoren und nur zu einem Viertel N2-positive Tumoren vorkamen (s. Abb. 9). Bei jüngeren Patienten wurden N0- und N1-positive Tumoren ungefähr gleich häufig nachgewiesen. Ältere Patienten hatten am häufigsten nodal-negative Tumoren und wurden seltener N1 klassifiziert als jüngere Patienten.

37,8 % der unter 70-jährigen Patienten waren nodal-negativ, 35,3 % waren N1-positiv und 25,4 % N2-positiv. Bei den älteren Patienten betrug im Gegensatz dazu der Anteil nodal-negativer Tumoren 42,6 %. N1-positive Tumoren machten 32,2 % aus und nur 22,6 % entfielen auf N2-Tumoren. Mit 2,6 % der älteren Patienten war jedoch der Anteil N3-positiver Tumoren über zweieinhalb Mal so hoch wie bei den jüngeren Patienten.



**Abbildung 9: Häufigkeit des N-Deskriptors (pN) bei jüngeren und älteren Patienten.**

## 4.8 Ergänzende Parameter

### 4.8.1 L-Status

Die Lymphbahninvasion wird durch den L-Status angegeben. Sie beschreibt, ob auch in Lymphbahnen der Tumorregion maligne Zellen nachweisbar waren (L1). Ein Unterschied zwischen jungen und alten Patienten war im Gesamtkollektiv nicht nachweisbar. 36 jüngere (30,8 %) und 18 ältere (29,5 %) Patienten wurden als L1 klassifiziert. Angaben zur Lymphbahninvasion lagen in 178 Fällen vor. Die Prozentzahlen beziehen sich daher auf die vorhandenen Daten.

### 4.8.2 V-Status

Der V-Status beschreibt eine venöse Angioinvasion, also das Vorhandensein von Tumorzellen in venösen Gefäßwänden (V1). Für 202 Patienten konnten Angaben zum V-Status ausgewertet werden: 27 der unter 70-jährigen Patienten (20,5 %) hatten eine Angioinvasion (V1), bei den älteren Patienten war der Anteil mit 12 Fällen (17,1 %) etwas geringer. Ein junger Patient wurde V2 klassifiziert.

## 4.9 Operationsmethoden

### 4.9.1 Resektionsausmaß

Es wurden 204 Lobektomien (69,2 %) durchgeführt, darunter 60 Manschettenresektionen, außerdem 39 Pneumonektomien (13,2 %), 31 Bilobektomien (10,5 %) und 14 weite Keilresektionen (4,7 %).

Der Anteil durchgeführter Manschetten-Lobektomien war bei Patienten unter 70 Jahren mehr als doppelt so hoch (s. Tab. 2). Auch wurden hier 43 % mehr Pneumonektomien durchgeführt als bei Patienten höheren Alters. Bei Patienten  $\geq 70$  Jahren war der Anteil an Segmentresektionen dreieinhalb Mal so hoch als bei den jungen Patienten. Bei älteren Patienten wurden 33 % mehr einfache Lobektomien durchgeführt verglichen mit den jüngeren Patienten.

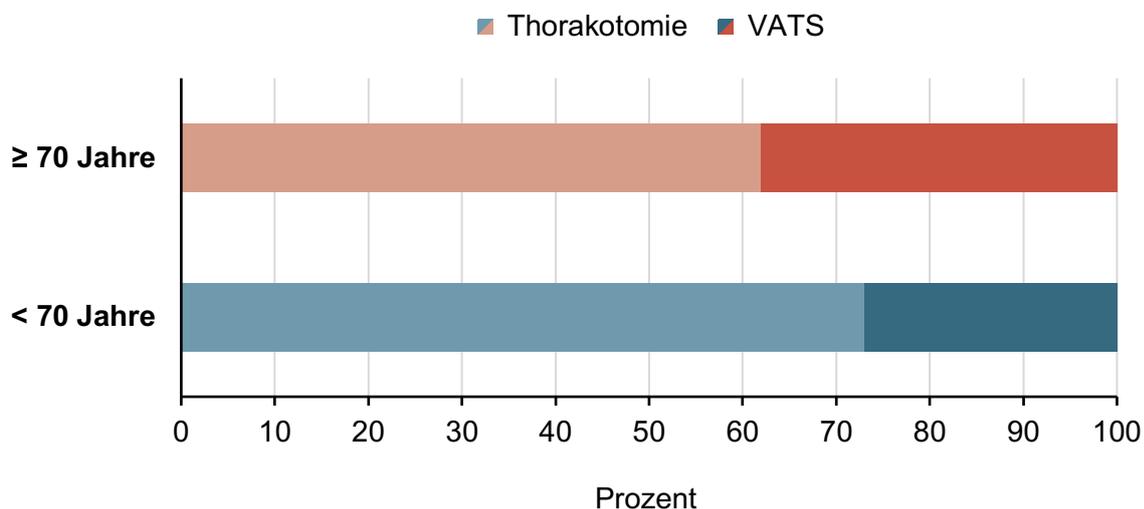
Tabelle 2

*Resektionsausmaß bei Patienten beider Altersgruppen*

Resektion	$\geq 70$ Jahre		$< 70$ Jahre	
	n	%	n	%
Einfache Lobektomie	68	59,1	89	44,3
Manschetten- Lobektomie	13	11,3	49	24,4
Bilobektomie	12	10,4	16	8,0
Manschetten-Bilobektomie	1	0,9	3	1,5
Pneumonektomie	12	10,4	30	14,9
Segmentresektion	6	5,2	3	1,5
Weite Keilresektion	3	2,6	11	5,5

#### 4.9.2 Operativer Zugangsweg

Bei 97 Resektionen (30,7 %) kam die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) als minimalinvasive Technik zum Einsatz. Diese Methode wurde am Universitätsklinikum Gießen im Jahr 2011 eingeführt. Bei 216 Patienten (68,4 %) wurde der offene Zugang über eine anterolaterale Thorakotomie gewählt (s. Abb. 10). Bei drei Patienten war der operative Zugangsweg nicht dokumentiert. Es fällt auf, dass 37,4 % der älteren Patienten mittels minimalinvasiver Technik operiert wurden. Dies sind deutlich mehr verglichen mit den jüngeren Patienten (26,9 %). Die Konversionsrate konnte nicht ermittelt werden, da das GTDS hierzu keine Informationen enthält.



**Abbildung 10: Anteil der offenen und minimalinvasiven Chirurgie bei älteren und jüngeren Patienten.** VATS = Videoassistierte Thorakoskopie.

#### 4.10 Residualtumor

Das Zurückbleiben von Residualtumor nach chirurgischer Resektion wird durch die R-Klassifikation beschrieben. In der Gruppe der älteren Patienten konnten bei 98 der 115 Patienten (85,2 %) am Absetzungsrand des Resektats keine Tumorzellen mehr nachgewiesen werden (R0). In elf Fällen (9,6 %) fand sich mikroskopisch Tumor am Absetzungsrand (R1). Bei sechs Patienten (5,2 %) war eine Bestimmung des R-Status aus technischen Gründen nach Klammernresektion nicht möglich (RX). Bei den jüngeren Patienten wurde in 172 Fällen (85,6 %) der Tumor komplett reseziert, 19 Patienten

(9,5 %) hatten noch mikroskopisch Tumor am Absetzungsrand, in 2 Fällen (1,0 %) konnte keine vollständige makroskopische Tumorresektion erfolgen (R2), und acht Patienten (4,0 %) wurden als RX klassifiziert. Aus Tabelle 3 kann entnommen werden, dass sich prozentual betrachtet nur minimale Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen zeigen.

Tabelle 3

*R-Status bei älteren und jüngeren Patienten*

Residualtumor	≥ 70 Jahre		< 70 Jahre	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
R0	98	85,2	172	85,6
R1	11	9,6	19	9,5
R2	0	0,0	2	1,0
RX	6	5,2	8	4,0

#### 4.11 Adjuvante Therapie

##### 4.11.1 Indikationsstellung

Gemäß der Einschlusskriterien bestand bei allen Patienten die formale leitliniengerechte Indikation zur stadiengerechten adjuvanten Therapie.<sup>9, 65</sup> Die Indikationsstellung im Einzelfall erfolgte interdisziplinär in der Tumorkonferenz am Universitätsklinikum Gießen. Abbildung 11 zeigt ein Flussdiagramm zum Behandlungsverlauf der eingeschlossenen Patienten.

In der Hälfte der Fälle wurde eine Indikation zur Chemotherapie gestellt (50,6 %). Eine kombinierte Radiochemotherapie war bei 57 Patienten (18,0 %) und eine alleinige Radiatio bei 10 Patienten (3,2 %) empfohlen worden. Bei 89 Patienten (28,2 %) wurde sich gegen eine adjuvante Therapie ausgesprochen und eine programmierte Tumornachsorge empfohlen.

Beim Vergleich der beiden Altersgruppen stellten sich signifikante Unterschiede heraus (s. Tab. 4). In 45,2 % der Fälle wurde älteren Patienten keine adjuvante Therapie empfohlen. Im Vergleich zu den jüngeren Patienten (18,4 %) ist dieser Anteil signifikant

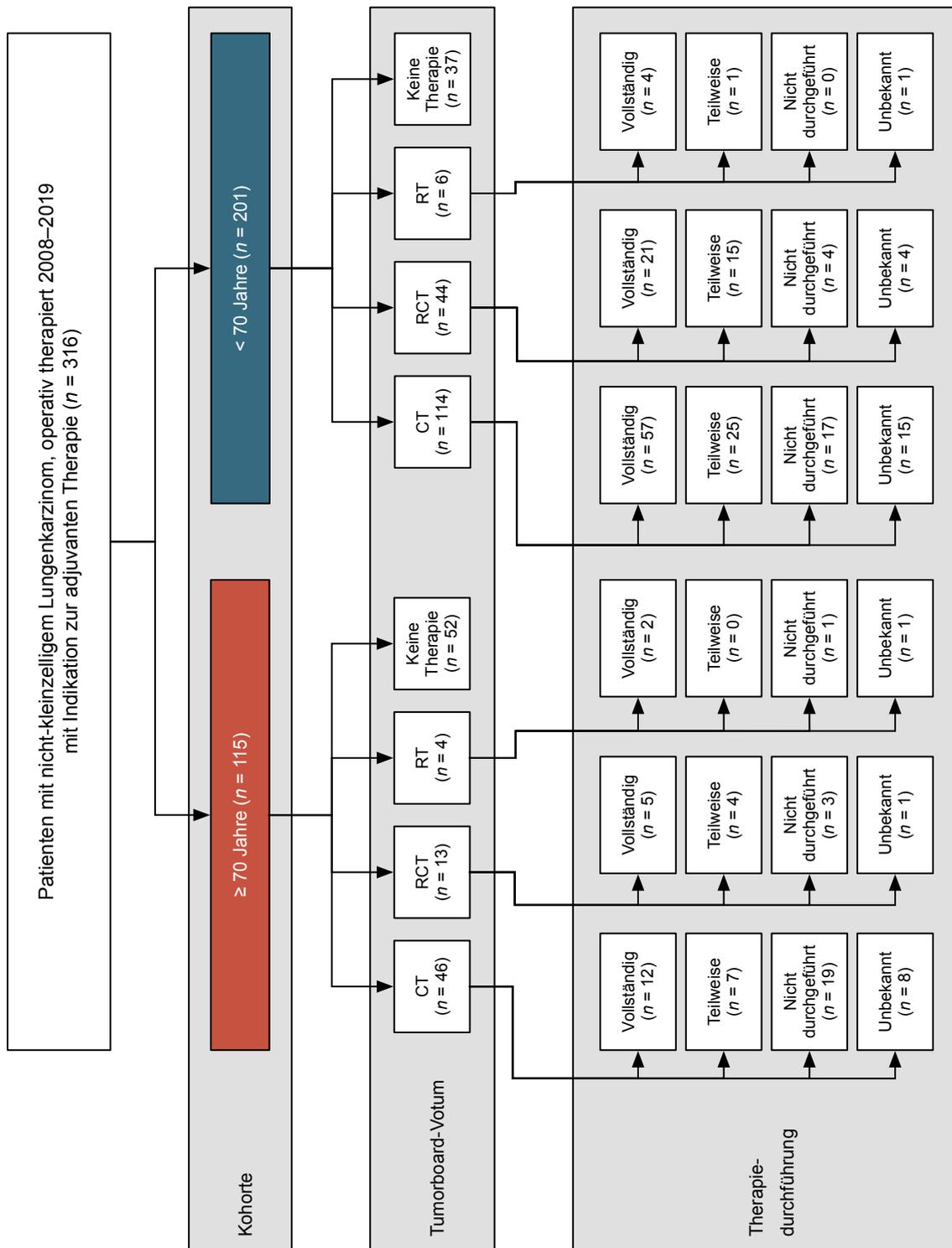
höher ( $p=0,000003$ ). Betrachtet man ausschließlich Patienten mit einer Therapieempfehlung, ergibt sich folgendes Bild: eine adjuvante Radiochemotherapie wurde 20,6 % der älteren und 26,8 % der jüngeren Patienten empfohlen, eine adjuvante Chemotherapie 73,0 % der älteren und 69,5 % der jüngeren Patienten. Dies stimmt mit der tendenziell unterschiedlichen Verteilung der UICC-Stadien (s. Abb. 6) recht gut überein. So können wir, wenn eine Therapieempfehlung ausgesprochen wurde, konstatieren, dass diese in beiden Altersgruppen stadiengerecht war. Die alleinige Radiotherapie wurde insgesamt selten in 6,3 % respektive 3,7 % empfohlen und liegt erwartungsgemäß in der Größenordnung befallener Resektionsränder (s. Tab. 3).

Tabelle 4

*Indikationsstellung zur multimodalen Therapie durch das Tumorboard. Korrektur nach Bonferroni-Holm.*

Tumorboard-Votum	≥ 70 Jahre		< 70 Jahre		p
	n	%	n	%	
Keine adjuvante Therapie	52	45,2	37	18,4	0,000003
Chemotherapie	46	40,0	114	56,7	0,030
Radiotherapie	4	3,5	6	3,0	0,840
Radiochemotherapie	13	11,3	44	21,9	0,131

Gründe für ein negatives Votum zur adjuvanten Therapie waren ein schlechter Allgemeinzustand durch Begleiterkrankungen (34,8 %), hohes Lebensalter (6,7 %), ein Zweittumor (6,7 %), eine lediglich geringe Größenüberschreitung des Tumors (5,6 %), ein geringer potentieller Benefit der adjuvanten Therapie (4,5 %), ein frühzeitiger Tod des Patienten (3,4 %) oder postoperative Komplikationen (2,2 %). In einem Drittel der Fälle (34,8 %) enthielt das Tumorboard-Votum keine Aussage über die Gründe zur Ablehnung der adjuvanten Therapie.



**Abbildung 11: Flussdiagramm zum Behandlungsverlauf des Patientenkollektivs.** Dargestellt sind die absoluten Zahlen der beiden Altersgruppen für die Indikationsstellung durch das Tumorboard sowie die Therapieadhärenz bei der adjuvanten Therapie.

## 4.11.2 Therapieadhärenz

Für alle 153 adjuvant therapierte Patienten konnte die Zahl geplanter und durchgeführter Chemotherapie-Zyklen, die kumulative Bestrahlungsdosis und Komplikationen im Zusammenhang mit der Therapie erhoben werden. Die Therapie wurde als teilweise durchgeführt gewertet, wenn Zyklen oder Bestrahlungsdosen im Sinne eines vorzeitigen Abbruchs der Therapie nur unvollständig appliziert wurden.

Die Therapieadhärenz im adjuvanten Setting war insgesamt gering (s. Tab. 5). Nur in 101 Fällen (44,5 %) wurde die adjuvante Therapie vollständig durchgeführt, 52 Patienten (22,9 %) hatten die Therapie abgebrochen und bei 44 Patienten (19,4 %) wurde trotz Indikation keine Therapie begonnen. Bei 20 jüngeren und 10 älteren Patienten (13,2 %) konnten keine Daten zur Therapieadhärenz erhoben werden.

Vergleicht man die beiden Altersgruppen, so lassen sich auch hier deutliche Unterschiede feststellen: 36,5 % aller Patienten im Alter von 70 Jahren oder älter begannen keine adjuvante Therapie trotz bestätigter onkologischer Indikation. Bei den jüngeren Patienten lag dieser Wert mit 12,8 % signifikant niedriger ( $p = 0,0001$ ). Bei den vollständig durchgeführten Therapien zeigte sich ein Trend: Lediglich 30,2 % der älteren Patienten konnte die adjuvante Therapie vollständig abschließen, während es unter den jüngeren Patienten genau die Hälfte war ( $p = 0,055$ ). Der Anteil teilweise durchgeführter Therapien lag bei 17,5 % für ältere Patienten bzw. 25 % für jüngere Patienten und war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 5

*Therapieadhärenz in der adjuvanten Therapie. Korrektur nach Bonferroni-Holm.*

Therapieadhärenz	≥ 70 Jahre		< 70 Jahre		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Nicht durchgeführt	23	36,5	21	12,8	0,0001
Teilweise durchgeführt	11	17,5	41	25,0	0,270
Vollständig durchgeführt	19	30,2	82	50,0	0,055
Keine Information	10	15,9	20	12,2	

Insgesamt erhielten 146 Patienten eine Chemotherapie. Diese wurde hauptsächlich in der Kombination Cisplatin/Vinorelbin durchgeführt (63,0 %). Zudem kamen Carboplatin/Vinorelbin (23,3 %), Platin-basierte Kombinationen mit Etoposid (3,4 %), Pemetrexed (2,1 %), Paclitaxel (1,4 %) oder Docetaxel (1,4 %) sowie andere (2,1 %) zum Einsatz. Unter den therapierten Patienten erhielten 91,1 % eine Platin-basierte Chemotherapie. Bei fünf Patienten (3,4 %) waren keine Angaben zum Therapieregime hinterlegt.

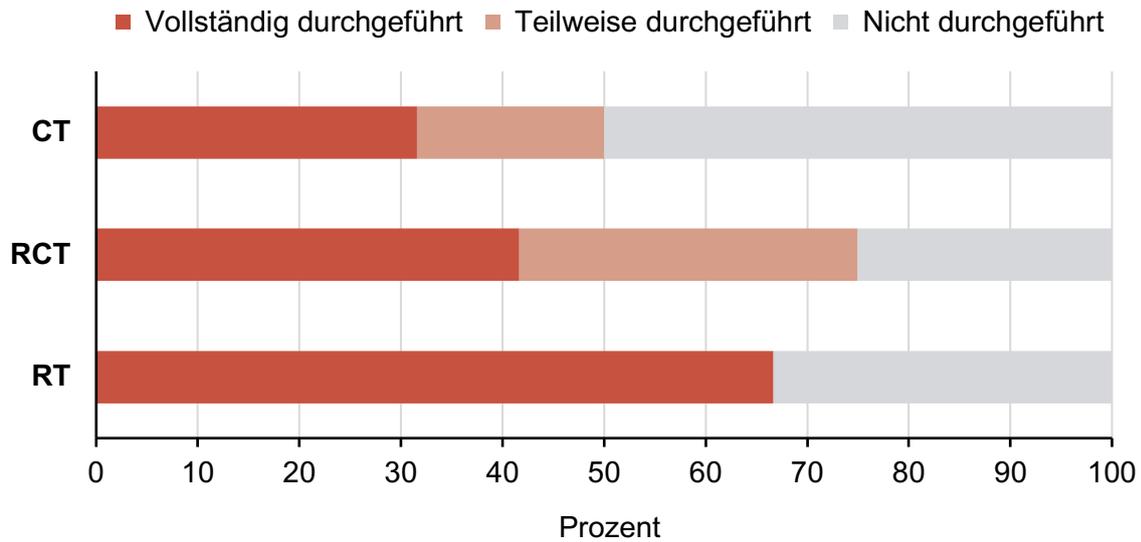
Von insgesamt 48 bestrahlten Patienten erreichten 31 (64,6 %) die geplante Gesamtdosis. Üblicherweise lag diese zwischen 60 Gy und 66 Gy. Ein vorzeitiger Abbruch der Bestrahlung fand bei sechs Patienten (12,5 %) aufgrund von strahlungsbedingten Nebenwirkungen statt. Diese Patienten erreichten im Mittel eine applizierte Bestrahlungsdosis von 19,2 Gy.

Es ist anzumerken, dass die Anzahl der Patienten, welche nur eine Radiotherapie erhielten, gering war. Während des gesamten Zeitraums wurden lediglich zwei ältere Patienten mit R1- bzw. R0-Resektion und fünf jüngere Patienten, darunter eine R2-Resektion, zwei R1-Resektionen und eine R0-Resektion, bestrahlt.

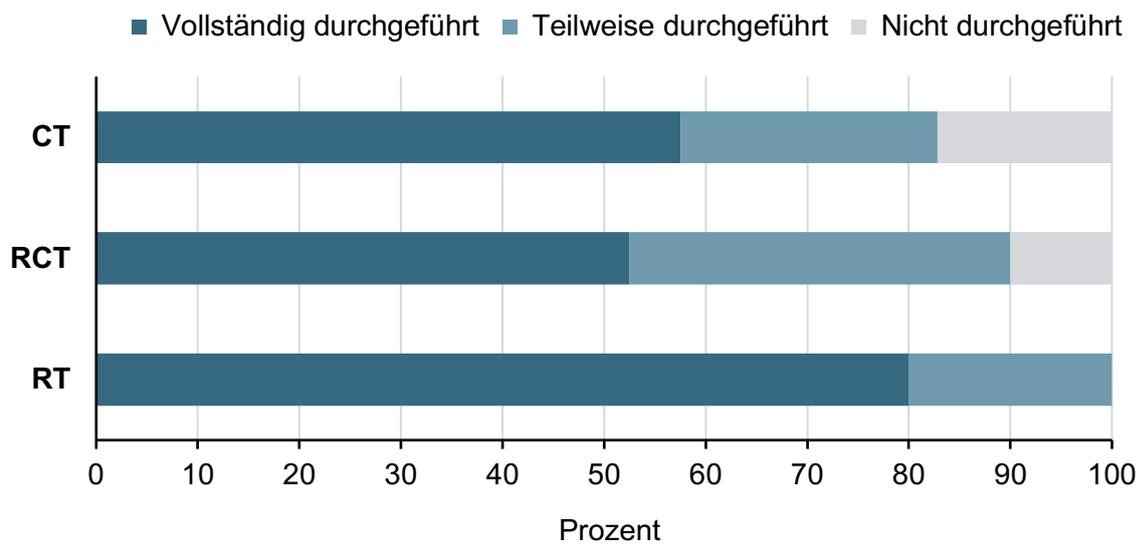
Gründe für ein Nichtantreten der durch das Tumorboard beschlossenen Therapiemodalität war überwiegend der Patientenwille (61,4 %), ein schlechter Allgemeinzustand (11,4 %), Komorbiditäten (6,8 %), Zweittumore (6,8 %), eine postoperative Infektion oder Sepsis (4,5 %) oder das frühzeitige Versterben des Patienten (2,3 %). Bei drei Patienten (6,8 %) ließ sich die Begründung der Therapieablehnung nicht mehr nachvollziehen.

Gründe für den Abbruch einer begonnenen adjuvanten Therapie waren meist eine Myelotoxizität der Chemotherapie (30,8 %), die Verschlechterung des Allgemeinzustands (15,4 %), eine Infektion oder Sepsis (11,5 %), eine Niereninsuffizienz (9,6 %), ein Progress des Tumors oder Fernmetastasen (7,7 %), der Patientenwille (5,8 %), der Tod des Patienten während der Therapie (5,8 %) und Komorbiditäten (3,8 %). In fünf Fällen (9,6 %) war der Grund für den Abbruch der Therapie nicht dokumentiert.

Die Therapieadhärenz ist nach Modalität stratifiziert in Abbildung 12 und 13 grafisch dargestellt. Es zeigte sich, dass die geringere Therapieadhärenz bei älteren Patienten vor allem durch die hohe Zahl nicht durchgeführter Chemotherapien zustande kam.

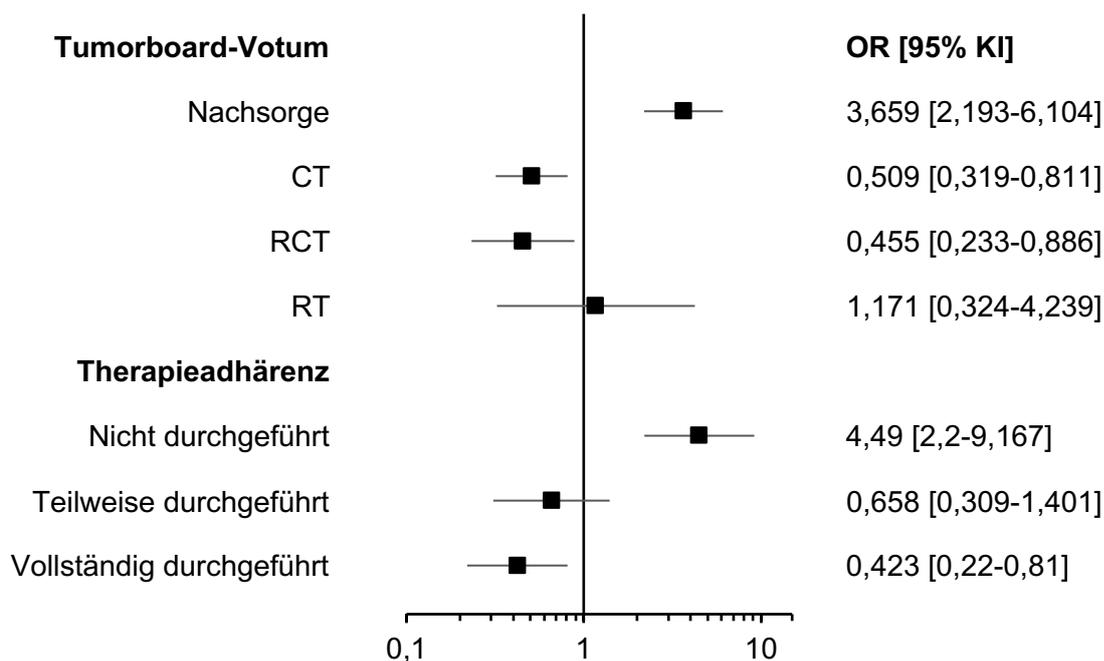


**Abbildung 12: Therapieadhärenz der über 70-jährigen Patienten in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapiemodalität.**



**Abbildung 13: Therapieadhärenz der unter 70-jährigen Patienten in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapiemodalität.**

Die Odds Ratio (OR) beschreibt im vorliegenden Fall das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass eine adjuvante Therapie bei Patienten über 70 Jahre empfohlen (Indikation) oder durchgeführt (Therapieadhärenz) wurde, zu der Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapie in der jüngeren Patientengruppe empfohlen oder durchgeführt wurde (s. Abb. 14).



**Abbildung 14: Odds Ratio für  $\geq 70$ -jährige Patienten bezüglich der primären Endpunkte Indikationsstellung im Tumorboard und Therapieadhärenz.** KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio.

Die Wahrscheinlichkeit für die Entscheidung des Tumorboards gegen eine adjuvante Therapie war in der Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre signifikant höher als bei den jüngeren Patienten (OR = 3,659; 95 % KI [2,193–6,104]). Die Wahrscheinlichkeit, eine chemotherapeutische Behandlung zu erhalten, war bei älteren Patienten signifikant geringer. Patienten  $\geq 70$  Jahre erhielten im Vergleich zu den unter 70-jährigen Patienten weniger wahrscheinlich eine Radiochemotherapie, aber für die Wahrscheinlichkeit einer alleinigen Bestrahlung konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Ältere Patienten begannen weniger wahrscheinlich eine adjuvante Therapie nach der Empfehlung durch das Tumorboard als jüngere Patienten (OR = 4,49; 95 % KI [2,2–

9,167]. Darüber hinaus waren die Chancen, eine adjuvante Therapie vollständig abzuschließen signifikant geringer (OR = 0,423; 95 % KI [0,22–0,81]). Die Wahrscheinlichkeit einer teilweise durchgeführten Therapie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten.

#### 4.11.3 Zeitlicher Verlauf von Indikationsstellung und Therapieadhärenz

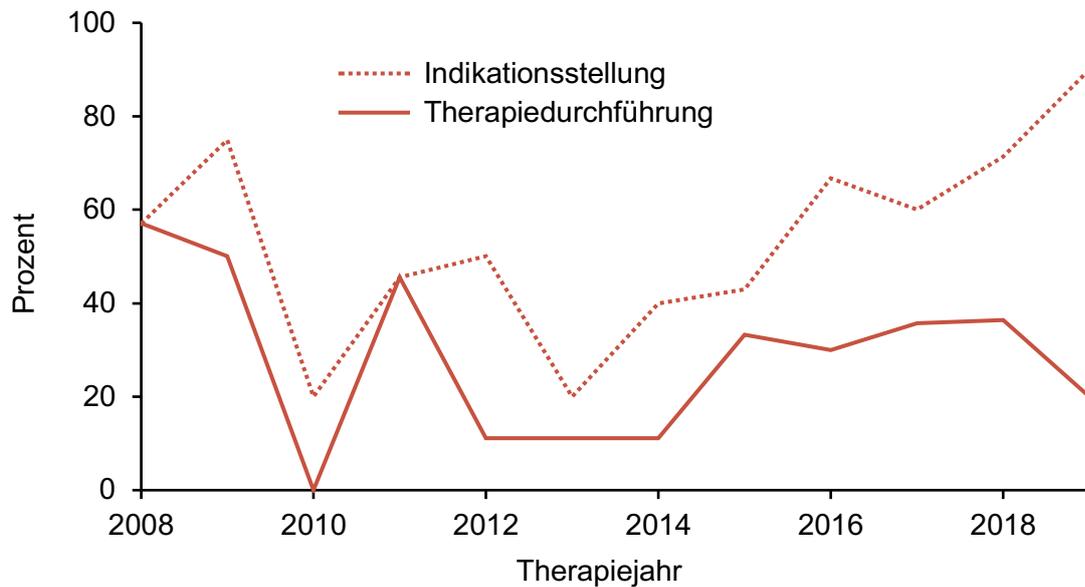
Während des Erhebungszeitraums zwischen 2008 und 2019 war eine Zunahme der Tumorboard-Entscheidungen zugunsten einer adjuvanten Therapie in beiden Patientenkohorten zu verzeichnen. Paradoxerweise zeigt sich jedoch, dass nur bei den jüngeren Patienten der Anteil teilweise oder vollständig durchgeführter Therapien zugenommen hatte, nicht bei den älteren Patienten. Die Werte für beide Patientengruppen sind in Tabelle 6 für die Jahre 2008–2013 und 2014–2019 dargestellt.

Tabelle 6

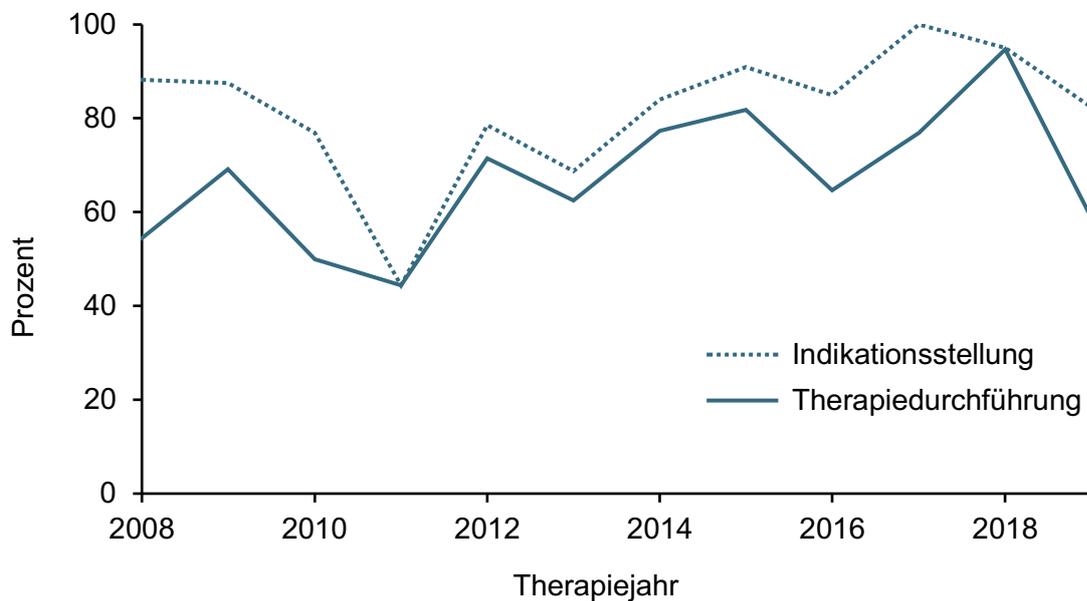
*Indikation und Durchführung adjuvanter Therapien während der ersten und zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums*

Jahr	≥ 70 Jahre		< 70 Jahre	
	Indiziert (%)	Therapiert (%)	Indiziert (%)	Therapiert (%)
2008–2013	42,6	27,7	73,4	51,1
2014–2019	63,2	25,0	88,8	70,1

Der Anteil empfohlener und durchgeführter adjuvanter Therapien pro Jahr unter allen älteren und jüngeren Patienten ist jeweils in Abbildung 15 und 16 dargestellt.



**Abbildung 15: Indikationsstellung und Therapiedurchführung bei älteren Patienten im Beobachtungszeitraum.** Mit eingeschlossen wurden vollständig und teilweise durchgeführte Therapien.



**Abbildung 16: Indikationsstellung und Therapiedurchführung bei jüngeren Patienten im Beobachtungszeitraum.** Mit eingeschlossen wurden vollständig und teilweise durchgeführte Therapien.

## 4.12 Überlebensdaten

### 4.12.1 Gesamtüberleben

Im Gesamtkollektiv betrug das mediane Überleben 3,4 Jahre (95 % KI [2,5–4,3]) und die 5-Jahres-Überlebensrate 41,1 %.

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug in der Gruppe der jüngeren Patienten 1,6 Jahre (min. 0 Monate, max. 11,5 Jahre). Bei den über 70-jährigen lag der mediane Beobachtungszeitraum bei 1,1 Jahren (min. 0 Monate, max. 8,3 Jahre). Der Anteil zensierter Beobachtungen betrug 60,9 % bei den älteren und 64,7 % bei den jüngeren Patienten.

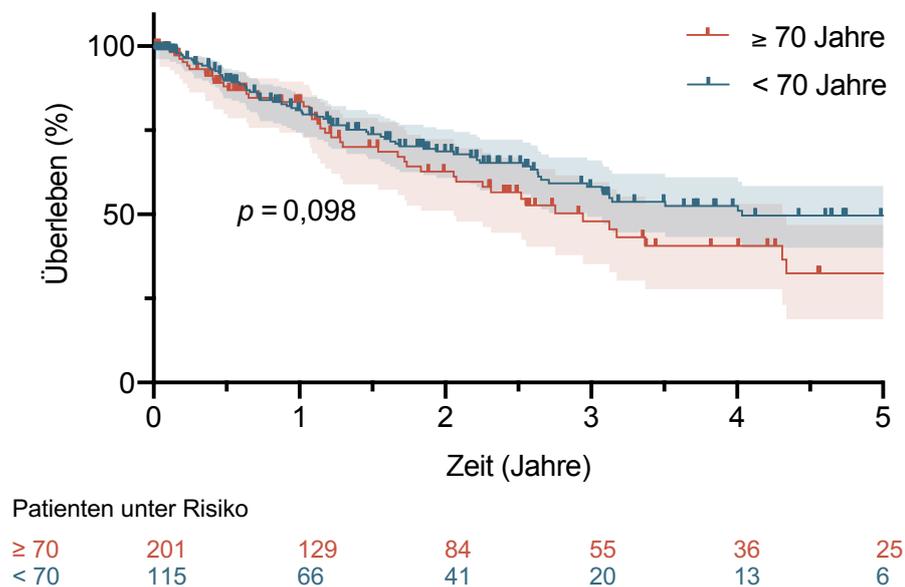
Sieben therapieassoziierte Todesfälle konnten identifiziert werden. Innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstarben drei der operierten Patienten (0,95 %). Eine 78-jährige Patientin verstarb aufgrund einer Sepsis, ein 60-jähriger Patient aufgrund respiratorischer Insuffizienz. Bei einem nach erweiterter Pneumonektomie verstorbenen 66-jährigen Patienten war die Todesursache retrospektiv nicht klar zu eruieren. Eine 55-jährige Patientin verstarb zwei Monate postoperativ vor adjuvanter Therapie in Folge eines komplikativen Verlaufs mit Multiorganversagen nach intraperikardial erweiterter Pneumonektomie und Gefäßfreilegung des Aortenbogens.

Im Verlauf der adjuvanten Therapie sahen wir drei weitere Todesfälle unter 153 therapierten Patienten (1,96 %). Eine 73-jährige Patientin erlag fünf Monate nach der Operation den Folgen einer Sepsis unter Radiochemotherapie. Ein weiterer 73-jähriger Patient mit großem T4-Tumor verstarb nach Beginn des ersten Zyklus der Chemotherapie. Eine 55-jährige Patientin mit N3-Befall der Lymphknoten starb drei Monate postoperativ vor Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus.

### 4.12.2 Überleben nach Alter

Das mediane Überleben der unter 70-jährigen Patienten betrug 4,0 Jahre (95 % KI [2,5–12,5]) und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 49,6 %. Das mediane Überleben der über 70-jährigen Patienten war mit 2,9 Jahren (95 % KI [2,1–3,8]) und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 32,5 % schlechter (s. Abb. 17).

Der Vergleich älterer und jüngerer Patienten ergab einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Überleben ( $p = 0,098$ ).



**Abbildung 17: Gesamtüberlebensraten aller Stadien (IIA–IVB) in Abhängigkeit vom Alter.**

#### 4.12.3 Überleben nach UICC-Stadium

Betrachtet man die 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien IIA, IIB, IIIA und IIIB, so ergaben sich für die älteren Patienten 26,2 %, 41,9 %, 36,7 % und 0,0 % und für die jüngeren Patienten 82,2 %, 58,1 %, 42,5 % und 20,0 %. Die Stadien IIIC und IV wurde aufgrund der geringen Fallzahlen ( $n=16$ ) nicht in die Überlebensvergleiche miteinbezogen.

Das Tumorstadium hatte den erwarteten Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate, wobei die älteren Patienten etwas schlechter abschnitten. Ganz überwiegend lagen die Überlebensraten der älteren Patienten im unteren, die der jüngeren im oberen Bereich bisher mitgeteilter Überlebensraten größerer Kollektive (s. Abb. 18 und 19).<sup>66</sup>

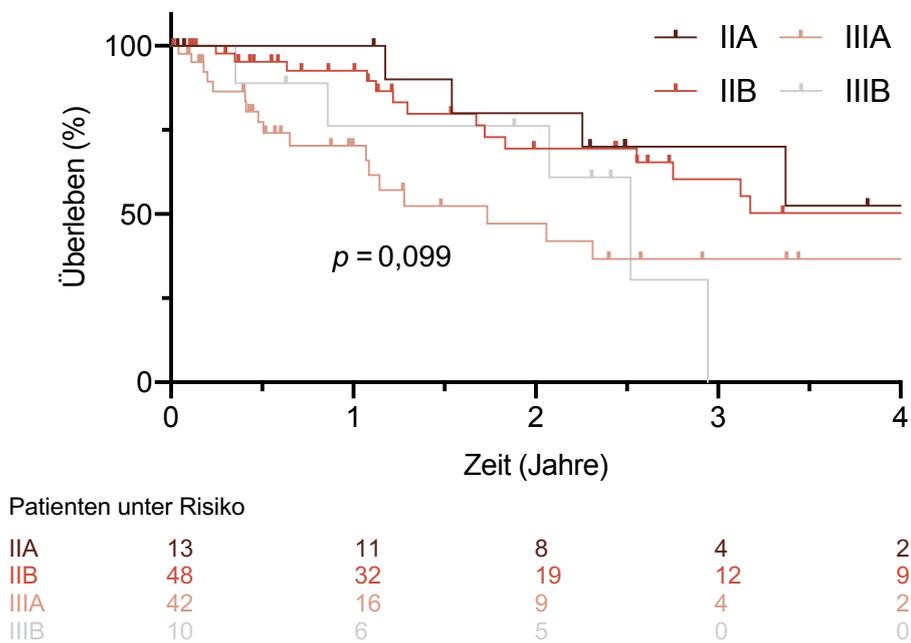


Abbildung 18: Überlebensraten der über 70-jährigen Patienten nach Stadium.

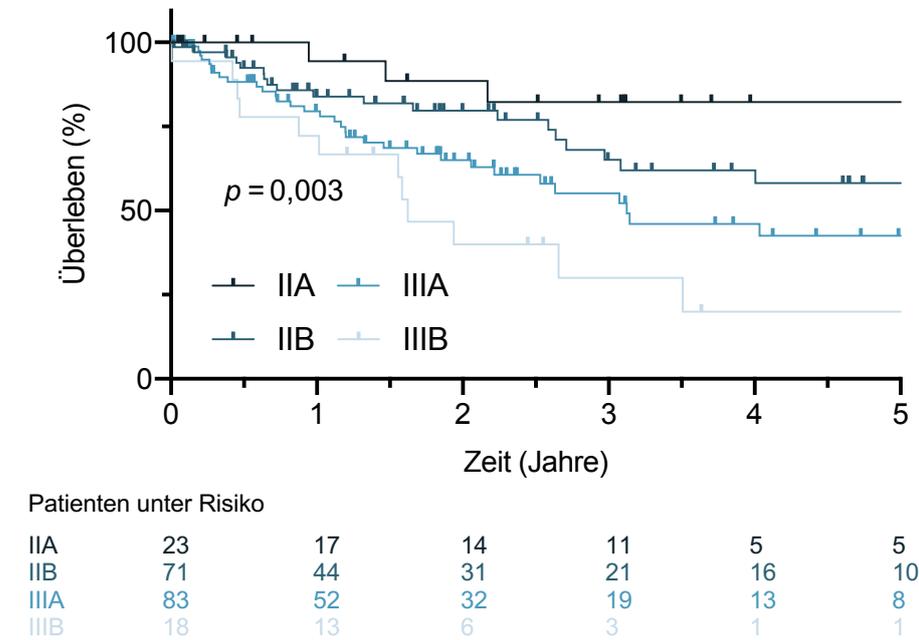


Abbildung 19: Überlebensraten der unter 70-jährigen Patienten nach Stadium.

#### 4.12.4 Überleben in Abhängigkeit von der Therapiedurchführung

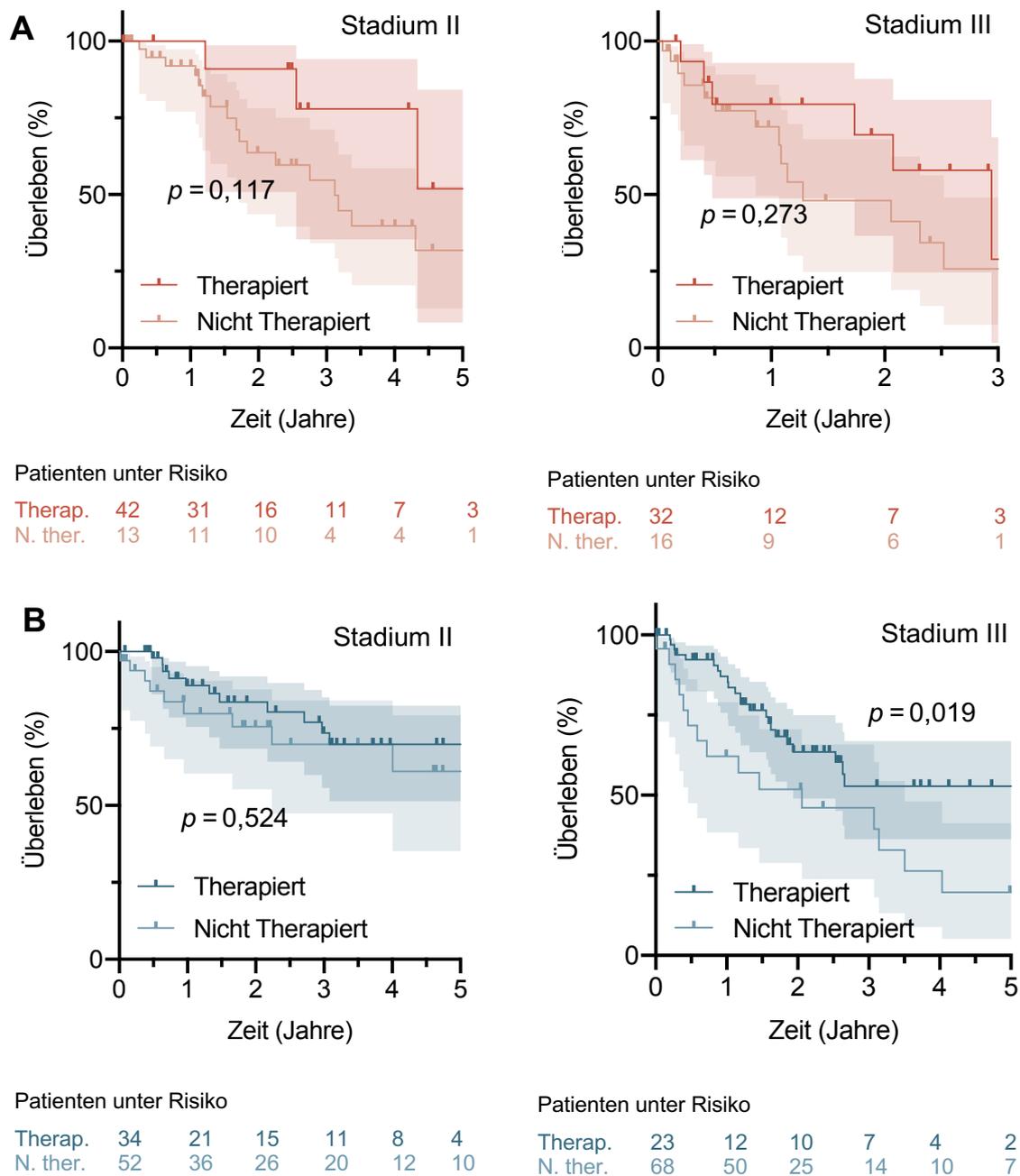
Unter 70-jährige Patienten im Stadium III profitierten am meisten von einer adjuvanten Therapie (s. Abb. 20). Die Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens um 33,1 % verglichen mit den nicht behandelten Patienten liegt deutlich über dem erwarteten Wert. Für ältere therapierte Patienten im Stadium II erhöhte sich die 5-Jahres-Überlebensrate um 20,1 %, was auch über dem erwarteten Nutzen einer adjuvanten Therapie liegt. Bei jungen Patienten im Stadium II verbesserte sich das 5-Jahres-Überleben erwartungsgemäß um 8,7 %. Dagegen verbesserte die adjuvante Therapie für ältere Patienten im Stadium III die 5-Jahres-Überlebensrate mit 3,2 % weniger als erwartet (s. Tab. 7).

Tabelle 7

*5-Jahres-Überlebensraten nach Stadium in Abhängigkeit von einer adjuvanten Therapie*

Stadium	Adjuvante Therapie	$\geq 70$ Jahre	$< 70$ Jahre
		5-JÜR (%)	5-JÜR (%)
II	durchgeführt	51,9	69,8
	nicht durchgeführt	31,8	61,1
III	durchgeführt	29,0	52,8
	nicht durchgeführt	25,8	19,7

5-JÜR = 5-Jahres-Überlebensrate



**Abbildung 20: Überleben in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapie bei über 70-jährigen (A) und unter 70-jährigen Patienten (B).**

4.12.5 Überleben in Abhängigkeit von der Therapiemodalität

Stratifiziert nach adjuvanter Modalität ergibt sich folgendes Bild: Für beide Patientenkohorten zeigten sich signifikant bessere Überlebensraten, wenn diese einer Chemotherapie zugeführt wurden im Vergleich zur alleinigen Nachsorge ( $p = 0,012$ ). So

war die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 70-Jährigen fast doppelt so hoch, wenn sie eine Chemotherapie erhalten hatten (s. Tab. 8). Für die Radiochemotherapie kann bei Patienten unter 70 Jahren lediglich ein positiver Trend festgestellt werden ( $p = 0,292$ ), jedoch zeigte sich hier bei älteren Patienten nur ein Unterschied von 3,4 % im 5-Jahres-Überleben verglichen mit der Nachsorge.

Auffällig sind die scheinbar signifikant schlechteren Überlebensraten nach Empfehlung einer Radiotherapie. Zwei bestrahlte Patienten waren über 70 Jahre alt. Es handelte sich hierbei jeweils um Tumoren im Stadium IIIA (T2aN2M0). Eine R1-resezierte COPD-Patientin entwickelte postoperativ Atelektasen sowie eine Tracheomalazie und verstarb wenige Monate postoperativ. Der zweite Patient wurde erst kurz vor Ende des letzten Follow-up im Jahr 2019 in das Register aufgenommen und ist daher zensiert.

Bei den vier jüngeren Patienten (zwischen 60 und 66 Jahre) handelte es sich um große T3- und T4-Tumoren. Ein Patient mit T4-Tumor bei Pleuradurchbruch und Infiltration der Brustwirbelsäure konnte lediglich R2-reseziert werden und entwickelte im Verlauf ossäre, zerebrale und spinale Metastasen mit Paraparese beider Beine. Ein Patient mit KHK und einem Zweitkarzinom (Sigma-Karzinom) verstarb an den Komplikationen einer diffusen Metastasierung, wobei nicht geklärt werden konnte, welchem Tumor diese zuzuordnen waren. In einem Fall kam es zur Sepsis als Folge eines Pleuraempyems, weswegen die Bestrahlung nicht abgeschlossen werden konnte und der Patient verstarb. Eine weitere Patientin mit T4-Tumor litt unter den Folgen eines Hirninfarkts und einer progressiven Enzephalopathie; die genaue Todesursache ist hier nicht bekannt.

Tabelle 8

*5-Jahres-Überlebensraten nach Therapiemodalität*

Adjuvante Therapie	$\geq 70$ Jahre	$< 70$ Jahre
	5-JÜR [95% KI] (%)	5-JÜR [95% KI] (%)
Nicht durchgeführt	28,3 [16,0–49,8]	42,9 [29,1–63,3]
CT	57,5 [27,6–100]	61,8 [49,2–77,6]
RCT	28,1 [7,2–100]	63,5 [48,8–82,6]
RT	0,0	0,0

## 5 DISKUSSION

Die Behandlung des Lungenkarzinoms stellt eine onkologische Herausforderung dar. Durch den demografischen Wandel kommt es zu einer steigenden Inzidenz bei älteren Menschen. In randomisierten klinischen Studien sind diese jedoch noch immer unterrepräsentiert, sodass multimodale Therapien in dieser Altersgruppe in Ermangelung kontrollierter Daten entweder gar nicht oder nach an jüngeren Patienten erprobten Protokollen durchgeführt werden.

Wir wissen nicht, ob es Unterschiede gibt zwischen älteren und jüngeren Lungenkarzinom-Patienten hinsichtlich der Indikationsstellung und Therapieadhärenz einer adjuvanten Therapie. Auch daraus resultierende Auswirkungen auf das Langzeitüberleben sind nach unserem Kenntnisstand nicht beschrieben – zumindest konnten wir keine Studien zur Indikationsstellung oder Therapieadhärenz von älteren Patienten mit NSCLC im Stadium II–IV identifizieren. Auch konnten wir keine Studien finden, die gezielt Daten zur Indikationsstellung *und* Therapieadhärenz in einem zeitlichen Verlauf betrachteten.

Erfreulicherweise fanden wir einen Teil unserer Ergebnisse durch eine im August 2020 veröffentlichte Registerstudie basierend auf 35 009 Datensätzen aus den Jahren 2004 bis 2015 bestätigt. Diese ergab in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahre nach Operation im Stadium II und III eine Inzidenz adjuvanter Chemotherapien von 40 % zu Beginn und 58 % am Ende der Untersuchungsperiode. Das 5-Jahres-Überleben stieg zwischen 2004 und 2011 von 31 auf 39 %. Diese Registerdaten passen gut zu unseren über 70-jährigen Patienten, bei denen die Rate teilweise oder vollständig durchgeführter adjuvanter Therapien 47,6 % und das 5-Jahres-Überleben 32,5 % betrug. Einblicke in klinische Details, Indikationsstellung und Therapieadhärenz gewährt diese Registerstudie naturgemäß nicht. Zudem ist in der verwendeten Datenbank der Zeitpunkt einer applizierten Chemotherapie in Bezug auf die Operation nicht bekannt, sodass eine neoadjuvante Chemotherapie in der Studie nicht auszuschließen ist.<sup>91</sup>

Neben der Studie von Komiya et al. identifizierten wir zwei weitere Studien, welche sich mit der Indikationsstellung und Durchführung adjuvanter Therapien auseinandersetzen: In einer bevölkerungsbasierten retrospektiven Kohortenstudie der Universität Toronto (Kanada), veröffentlicht im Jahr 2012, wurden 6304 Patienten über und unter 70 Jahre mit reseziertem NSCLC hinsichtlich der durchgeführten Chemotherapie und Bestrahlung

untersucht.<sup>41</sup> Hier zeigte sich in der Altersgruppe über 70 Jahre nach erfolgter Operation eine Inzidenz adjuvanter Chemotherapien von 23% und ein verbessertes 4-Jahres-Überleben aller Altersgruppen im Beobachtungszeitraum. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2008 untersuchte Einflüsse auf die Indikationsstellung und Durchführung der adjuvanten Chemotherapie bei Patienten über und unter 75 Jahre, wovon 41 der 108 Patienten im Stadium II und III erkrankt waren.<sup>172</sup> Beide Studien beziehen sich auf Daten zwischen 2001 und 2006. Die aktuellen Entwicklungen nach 2006 sind somit unklar.

### 5.1 Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter im untersuchten Kollektiv zum Zeitpunkt der Operation lag bei 65,9 Jahren und der Anteil über 70-Jähriger bei 36 %. Dies stimmt überein mit der Studie von Younis et al. Hier lag das mittlere Alter ebenfalls bei 66 Jahren.<sup>172</sup> In den beiden anderen Studien fanden sich keine Angaben zum mittleren Alter. Für Patienten mit NSCLC ohne kurativ intendierte Operation als Einschlusskriterium findet sich in der Literatur ein mittleres Erkrankungsalter zwischen 68 und 70 Jahren.<sup>2, 9, 38</sup> In einer Studie aus dem Jahr 2014 mit operierten Patienten im Stadium II bis IIIA lag das mediane Alter bei 58 Jahren.<sup>176</sup> Bei Cuffe et al. war der Anteil über 70-jähriger Patienten mit 44 % höher als in unserer Studie. Bei Komiya et al. betrug der Anteil über 70-jähriger Patienten 42 %.<sup>91</sup>

Die prozentuale Entwicklung der Altersgruppen zwischen 2008 und 2019 ist in Abbildung 4 dargestellt. Auffallend war, dass die Kohorte älterer Patienten im Untersuchungszeitraum relativ gesehen zunehmend größer wurde. Der Anteil  $\geq 70$ -jähriger Patienten erhöhte sich deutlich von 30,5 % zwischen 2008 und 2013 auf 42,0 % zwischen 2014 und 2019. Die gleichen Beobachtungen machten auch Cuffe et al. So stieg dort der Anteil  $\geq 70$ -jähriger Patienten von 42,5 % zwischen 2001 und 2003 auf 45,0 % zwischen 2004 und 2006 ( $p = 0,006$ ) an.<sup>41</sup> Auch wenn der Beobachtungszeitraum nur halb so lang war wie in unserer Studie, war aufgrund des deutlich größeren Stichprobenumfangs die Entwicklung signifikant. Im Gegensatz dazu veränderte sich die Zahl älterer Patienten bei Komiya et al. zwischen 2004 bis 2009 und 2010 bis 2015 nicht.<sup>91</sup>

In Zusammenschau mit den Daten anderer Untersucher konnten wir feststellen, dass die demografische Entwicklung, welche zu einer zunehmend größer werdenden Zahl älterer Patienten führt, in der onkologischen Thoraxchirurgie zunehmend relevant ist, obwohl über 70-jährige in chirurgischen Kollektiven durch die Indikationsstellung zur Operation unterrepräsentiert sind.

Der Männer- bzw. Frauenanteil bei neu erkrankten NSCLC-Patienten liegt bei ca. 1,8:1.<sup>2,4</sup> In unserer Studie überwog der Männeranteil bei jüngeren Patienten mit 2,3:1 und bei älteren Patienten mit 3,6:1, was der erwarteten Verteilung entspricht. Wie in Kapitel 1.1.1 erläutert, ist dieser Unterschied in den beiden Altersgruppen auf die epidemiologische Entwicklung mit einem stark wachsenden Anteil weiblicher Lungenkrebspatienten zurückzuführen.<sup>76</sup> In Studien wird daher allgemein ein höherer Männeranteil unter älteren Patienten berichtet.<sup>33, 110, 112, 170</sup>

Auch bei Younis et al. war der Anteil männlicher Patienten größer (1,3:1), wenn auch nicht so stark ausgeprägt, verglichen mit unserer Studie. Cuffe et al. verzeichneten für über 70-jährige Patienten ein höheren Männeranteil (1,3:1), bei den unter 70-Jährigen kamen beide Geschlechter gleich häufig vor.<sup>172</sup> Bei Komiya et al. lag das Verhältnis von Männern und Frauen nur noch bei 1,1:1.<sup>91</sup> Da diese Studie am wenigsten weit zurückliegt, ist auch hier davon auszugehen, dass sich die Unterschiede im Geschlechterverhältnis durch die zunehmende Zahl weiblicher Patienten immer mehr angleichen. Bei den älteren Patienten lag das Verhältnis von Männern und Frauen bei 1,2:1.<sup>91</sup>

## 5.2 Tumorlokalisierung

Aus den hier erfassten Zahlen ist zu entnehmen, dass der Oberlappen am häufigsten vom Primärtumor betroffen war, gefolgt vom Unterlappen. Zudem war der Lungenflügel rechts häufiger betroffen als links. Diese Beobachtungen stimmen mit der Literatur überein und lassen sich am ehesten anatomisch erklären.<sup>80, 97, 98, 119, 161</sup> Die Lokalisation hängt von der Größe der Lungenlappen und der unterschiedlich starken Ventilation der Bereiche ab. Physiologischerweise werden oben liegende Lungenbezirke besser ventiliert, weshalb sich karzinogene Noxen hier häufiger absetzen können.

Bei älteren Patienten waren die Unterschiede weniger stark ausgeprägt. Ein signifikanter Unterschied bei älteren und jüngeren Patienten war hier aber nicht zu erwarten und ist

somit am ehesten als zufällig zu beschreiben. Weder bei Younis et al., Komiya et al., noch bei Cuffe et al. fanden sich Angaben zur Tumorlokalisation.<sup>41, 91, 172</sup>

### 5.3 Histologie

Plattenepithelkarzinome waren in der Vergangenheit häufiger anzutreffen als Adenokarzinome. In den letzten Jahrzehnten hat sich dieses Verhältnis umgekehrt, was auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sichtbar wird. Bei älteren Patienten liegt häufiger ein Plattenepithelkarzinom vor, während jüngere Patienten häufiger an einem Adenokarzinom erkranken.<sup>59, 100, 125</sup> Diese Entwicklung wird mit einer Veränderung des Gesundheitsverhaltens und von Rauchgewohnheiten in der Bevölkerung erklärt.

Eine weitere Rolle spielen zunehmende Zahlen an Ex-Rauchern sowie an weiblichen Lungenkarzinom-Patienten mit oder ohne bestehendem Nikotinabusus, bei welchen ein höheres Risiko für Adenokarzinome besteht.<sup>81, 104</sup> Auch die Reduktion vieler Risikofaktoren wie kanzerogener Arbeitsstoffe, filterloser Zigaretten oder Feinstaubemissionen trägt dazu bei, dass sich das Vorkommen bestimmter Subtypen zwischen jungen und alten Patienten unterscheidet.

Eine weitere Entwicklung, die sich über die Zeit feststellen lässt, ist die abnehmende Zahl großzelliger nicht näher spezifizierter Karzinome. Durch eine präzisere histopathologische Diagnostik mit vermehrt angewendeten immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen können großzellige neuroendokrine Tumoren und großzellige Lungenkarzinome (NSCLC) unterschieden werden.

In einer Studie von Carbone et al. fanden sich insgesamt vergleichbare Häufigkeiten der histologischen Subtypen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Zwar war der Anteil an Adenokarzinomen (48 % vs. 43 %) etwas höher und beim Plattenepithelkarzinom (39 % vs. 43 %) minimal niedriger, verglichen mit unserer Studie, jedoch lag der Anteil über 70-jähriger Patienten nur bei 27 %, was die Abweichung erklären könnte.<sup>33</sup>

Cuffe et al. fanden relativ betrachtet eine höhere Zahl von Patienten mit Adenokarzinomen. So hatte die Hälfte der älteren Patienten ein Adenokarzinom (51 % vs. 39 %) und weniger ein Plattenepithelkarzinom (37 % vs. 45 %). Auch bei den unter 70-jährigen Patienten waren im Vergleich zu unserer Studie deutlich mehr Adenokarzinome zu verzeichnen (59 % vs. 46 %), während die Plattenepithelkarzinome

seltener waren (28 % vs. 41 %). Jedoch lässt sich auch hier der Trend zu Adenokarzinomen bei jüngeren Patienten feststellen. Das großzellige Karzinom machte in beiden Gruppen jeweils nur zwei Prozent aus, während in unserer Studie bei älteren Patienten zehn Prozent und bei jüngeren Patienten acht Prozent großzellige Karzinome gefunden wurden.<sup>41</sup>

Die histologische Verteilung bei der von Younis et al. durchgeführten Studie enthielt 43 % Adenokarzinome und 32 % Plattenepithelkarzinome (25 % wurden nicht spezifiziert). Hier wurde leider nicht nach Alter stratifiziert.<sup>172</sup> In der Studie von Komiya et al. wurde lediglich zwischen Adenokarzinom und anderen Tumoren unterschieden.<sup>91</sup>

#### 5.4 Tumorstadium

Bei jüngeren Patienten lag im Vergleich mit den älteren Patienten häufiger ein Stadium IIIA oder IIIB vor. Dies passt zu den bereits erwähnten Ergebnissen für die Histologie. Adenokarzinome beginnen früher zu metastasieren und sich auszudehnen, verglichen mit Plattenepithelkarzinomen. Diese wiederum manifestieren sich häufiger im Stadium IIB, was bei den älteren Patienten häufiger vorkam. Dass Patienten im Stadium IV überwiegend unter 70 Jahre alt waren, liegt höchstwahrscheinlich daran, dass über 70-jährige Patienten im oligometastasierten Stadium nur extrem selten operiert werden.

Da es für Deutschland kein flächendeckendes Register mit Erfassung der Stadieneinteilung beim Lungenkarzinom gibt, muss auf Statistiken anderer Länder zurückgegriffen werden. Eine epidemiologische Studie von Walters et al. verglich Verteilungen der Tumorstadien in entwickelten Ländern zwischen 2004 und 2007. Dabei entfiel (nach Ausschluss von Stadium I) zwischen 4,4 % und 8,6 % auf Stadium II, zwischen 29,1 % und 34,6 % auf Stadium III sowie zwischen 56,8 % und 64,3 % auf Stadium IV.<sup>157</sup> Davon weicht die Verteilung der untersuchten Patientenkohorten unserer Studie deutlich ab: Mit 44,2 % sind im Stadium II zehnmal so viele Patienten enthalten, das Stadium III macht mit 54,2 % die größte Gruppe aus und Stadium IV hatten lediglich 1,6 % der Patienten.

Diese erhebliche Diskrepanz lässt sich wie folgt begründen: Im Gegensatz zu der epidemiologischen Studie sind in unserer Studie ausschließlich operierte Patienten eingeschlossen. Die Selektionierung steigt mit dem Alter der Patienten und ihren

Begleiterkrankungen. Das bedeutet, dass alle Patienten, die allgemein oder funktionell nicht (oder nur grenzwertig) operabel waren, in dieser Studie nicht eingeschlossen wurden.

Es kommt hinzu, dass viele Lungenkarzinom-Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden und daher eine kurative Therapie mit Operation nicht immer in Frage kommt, was aber Voraussetzung dieser Studie war. Weiter trägt dazu bei, dass vor 2017, also zum Zeitpunkt der Erhebung von Walters et al., noch die 7. Auflage der TNM-Klassifikation galt. Damals wurde ein separater ipsilateraler Tumorknoten bereits als M1-Situation gewertet, und somit lag häufiger das Stadium IV vor.

Bei Komiya et al. lag bei 42 % der älteren Patienten ein Stadium II vor und bei 58 % ein Stadium III. Dies steht im Widerspruch zu unserer Studie, nach der ältere Patienten öfter ein niedrigeres Tumorstadium hatten, verglichen mit jüngeren Patienten.<sup>91</sup>

In den retrospektiven Studien von Younis et al. und Cuffe et al. waren jeweils das Stadium I eingeschlossen, weshalb ein direkter Vergleich nicht möglich war.<sup>41, 172</sup>

## 5.5 TNM-Klassifikation

Beim Vergleich des Tumordurchmessers wurden keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen deutlich. Es gab jedoch Abweichungen bei der T-Klassifikation. Bei den unter 70-jährigen Patienten lag mit Abstand am häufigsten ein T3-Tumor vor, während bei älteren Patienten T4-Tumoren häufiger waren. Bei Betrachtung des Lymphknotenbefalls wurde festgestellt, dass ältere Patienten häufiger nodal-negative Tumoren hatten und seltener N+ klassifiziert wurden, verglichen mit den jüngeren Patienten. Die starke Häufung von T3-Tumoren lässt sich bei Betrachtung anderen Studien nicht nachvollziehen.<sup>33, 71</sup>

Vor allem Unterschiede in der Histologie könnten zu diesen Unterschieden geführt haben: Bei jüngeren Patienten fanden sich mehr Adenokarzinome, welche durch ein schnelles invasives Wachstum und eine frühe Neigung zur Metastasierung gekennzeichnet sind. Bei älteren Patienten lag in knapp der Hälfte der Fälle jedoch ein Plattenepithelkarzinom vor. Damit hängt zusammen, dass bei älteren Patienten häufiger größere infiltrierende Tumoren mit geringerem Lymphknotenbefall festgestellt wurden. Auch die bei älteren Patienten geringere Zahl durchgeführter Manschetten-Resektionen und

Pneumonektomien unterstützt diese Annahme. Dazu kommt, dass alle Patienten dieser retrospektiven Studie vorausgewählt waren. Nur solche, die auch kurativ reseziert werden konnten, wurden eingeschlossen. Dadurch sind ältere Patienten höher selektioniert, da die Zahl operabler Patienten mit NSCLC im höheren Alter geringer ausfällt.

Weder bei Komiya et al., Younis et al. noch bei Cuffe et al. wurden Angaben zur Tumorausdehnung (pT) oder zum Lymphknotenbefall (pN) gemacht.<sup>41, 172</sup>

## 5.6 Operationsmethoden

Bezüglich des operativen Zugangs wurde festgestellt, dass ältere Patienten häufiger minimalinvasiv operiert wurden (37,4 %), verglichen mit jüngeren Patienten (26,9 %).

Der videoassistiert-thorakoskopische Zugang (VATS) wird meist im klinischen Stadium I oder IIA gewählt. Passend dazu waren im untersuchten Kollektiv deutlich mehr ältere Patienten im Stadium II zu finden. Zudem korreliert die Verteilung mit dem höheren Anteil durchgeführter einfacher Lobektomien (59,1 % vs. 44,3 %), Segmentresektionen (5,2 % vs. 1,5 %) und der höheren Zahl nodal-negativer Tumoren (42,6 % vs. 37,8 %) bei älteren Patienten. In diesen Fällen ist die VATS-Technik einfacher durchzuführen.

Hinzu kommt, dass neben Hochrisikopatienten auch ältere Patienten am meisten von einer VATS-Resektion profitieren.<sup>109</sup> Wahrscheinlich wird auch dies dazu beitragen haben, dass bei älteren Patienten häufiger die VATS-Technik als Alternative zur Thorakotomie zur Anwendung kam.<sup>36, 58, 89, 109, 115, 127, 162</sup>

Der minimalinvasiven Therapie von älteren Patienten sind jedoch Grenzen gesetzt: Ein Risikofaktor für Morbidität ist der intraoperative Blutverlust. Eine Studie aus dem Jahr 2009 berichtete von höheren Blutverlusten und häufigeren iatrogenen Gefäßverletzungen unter VATS.<sup>86</sup> Bei älteren Patienten gibt es bereits ab einem Blutverlust von 200 ml signifikante Unterschiede in der Morbidität.<sup>171</sup>

Auch die Dauer eines Eingriffs korreliert mit der Rate an perioperativen Komplikationen.<sup>18, 139</sup> Minimalinvasive Eingriffe können unter Umständen länger dauern, weshalb ausreichend Erfahrung mit dieser Technik vorhanden sein sollte.<sup>86</sup>

Während des thoraxchirurgischen Eingriffs ist zur Schaffung besserer Operationsbedingungen und Ruhigstellung ein Kollaps der zu operierenden Lunge vorausgesetzt.<sup>142</sup> Unter der Ein-Lungen-Ventilation („ELV“) kann es jedoch in fünf bis zehn Prozent der Fälle zur Hypoxämie kommen, was ältere und funktionell

eingeschränkte Patienten weniger gut tolerieren.<sup>85, 135</sup>

Die Lobektomie gilt als Standard in der kurativen Therapie des NSCLC. Bei älteren Patienten können jedoch limitierte Resektionen gerechtfertigt sein, sofern Komorbiditäten oder eine schlechte kardiopulmonale Reserve vorliegen. Im Vergleich mit der Lobektomie haben sich für kleine Tumore bis 2 cm Durchmesser mit einem ebenso großen Abstand zu den Segmentgrenzen keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben gezeigt. Falls diese Voraussetzungen nicht gegeben sind, treten jedoch vermehrt lokoregionäre Rezidive auf.<sup>27, 90, 118</sup> Die Pneumonektomie ist bei Patienten über 70 Jahren zudem mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert und bedarf einer besonders sorgfältigen Indikationsstellung.<sup>83, 178</sup>

In der Studie von Cuffe et al. war das Resektionsausmaß wie folgt verteilt: Bei älteren Patienten wurden 60 % Lobektomien, 11 % Pneumonektomien und 29 % sublobäre Resektionen durchgeführt. Bei jüngeren Patienten waren es 58 % Lobektomien, 15 % Pneumonektomien und 27 % sublobäre Resektionen. Manschettenresektionen und Bilobektomien wurden jedoch nicht separat aufgeführt.<sup>41</sup>

Verglichen mit unserem Kollektiv war für ältere und jüngere Patienten der Anteil sublobärer Resektionen geringer (8 % bzw. 7 %), die Pneumonektomierate gleich (10 % bzw. 15 %) und die Lobektomierate bei jüngeren Patienten geringer (59 % bzw. 44 %). Diese Unterschiede können durch den in unserer Studie höheren Manschettenresektions- und Bilobektomie-Anteil unter den älteren (22 %) und jüngeren Patienten (32 %) erklärt werden).

In unserer Studie wurden Segmentresektionen bei älteren Patienten deutlich häufiger durchgeführt als bei jüngeren Patienten. In einer anderen Studie ließ sich diese Diskrepanz ebenfalls feststellen. Im Unterschied dazu fanden in unserer Studie jedoch weite Keilresektionen doppelt so häufig bei jüngeren Patienten statt (5,5 % vs. 2,6 %). Von den elf jüngeren Patienten hatten vier eine schwere obstruktive Lungenerkrankung und drei Patienten waren kardial vorerkrankt. Übereinstimmend war die Pneumonektomie-Rate wiederum geringer bei den über 70-jährigen Patienten.<sup>32</sup>

## 5.7 Adjuvante Therapie

### 5.7.1 Randomisierte Studien zur adjuvanten Therapie

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 1995 wurden Daten von 14 Studien mit 4357 Patienten zur adjuvanten Chemotherapie und 7 Studien mit 807 Patienten zur adjuvanten Radiochemotherapie ausgewertet.<sup>3</sup> Dabei zeigte sich ein absolutes Benefit von fünf Prozent in der 5-Jahres-Überlebensrate, was jedoch nicht statistisch signifikant war. Daraufhin folgten mehrere Studien zur adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin-basierter Chemotherapie. Im Jahr 2004 zeigten Arragiada et al. eine absolute Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens von 4,1 % in den Stadien I bis III.<sup>19</sup> Ein Jahr später folgte die JBR10-Studie mit einer kleineren Zahl Patienten im Stadium IB und II. Hier wurde eine signifikante Verbesserung des Überlebens unter adjuvanter Chemotherapie um 15 % von 54 % auf 69 % nach fünf Jahren festgestellt.<sup>164</sup> Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie ging die adjuvante Chemotherapie als neuer Standard in der Behandlung des Lungenkarzinoms ein. Im Jahr 2004 und 2006 veröffentlichten Strauss et al. Daten zur CALGB 9633-Studie. Patienten im Stadium IB zeigten nach Chemotherapie einen Überlebensvorteil von 12 % nach 4 Jahren, jedoch keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil nach fünf Jahren.<sup>146, 147</sup> Die ANITA-Studie von Douillard et al. aus dem Jahr 2006 zeigte für die Stadien II und IIIA eine signifikante Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um 8,4 % nach Therapie mit Cisplatin/Navelbine, was die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie für diese Stadien heute rechtfertigt.<sup>48</sup>

In den folgenden Jahren wurden aktualisierte Langzeitdaten der jeweiligen Studien veröffentlicht. Die CALGB 9633-Studie konnte auch nach 9 Jahren Follow-up keinen Vorteil im Überleben nachweisen. Auch in der IALT-Studie zeigte die Langzeitbeobachtung keinen Vorteil für das Gesamtüberleben.<sup>20</sup> Im Rahmen der JBR10-Studie war jedoch nach 9 Jahren weiterhin ein Überlebensvorteil nachweisbar.<sup>31</sup>

In der JBR10-Studie konnte auch festgestellt werden, dass über 65-jährige Patienten eine Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens um 20 % erfuhren, trotz einer insgesamt niedrigeren Dosierung der Chemotherapie. Zum selben Ergebnis kam die LACE-Metaanalyse von Früh et al. aus dem Jahr 2008.<sup>59</sup> 4584 Patienten aus einigen der erwähnten Studien wurden analysiert. Dabei zeigte sich, dass auch ältere Patienten von der Chemotherapie profitierten.

Keine der genannten Studien untersuchte jedoch gezielt ältere Patienten. Der Anteil über 70-jähriger Patienten betrug lediglich 10 %. Auch Subgruppenanalyse wurden nicht durchgeführt. In der ANITA-Studie und IALT-Studie wurden über 75-Jährige ganz ausgeschlossen. So stellt sich die Frage, ob diese Ergebnisse für ältere Patienten generalisiert werden können.

### 5.7.2 Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie

Die Indikation zur adjuvanten Therapie wurde in unserem Kollektiv bei älteren Patienten signifikant seltener gestellt als bei jüngeren Patienten. Lediglich 54,8 % der über 70-jährigen Patienten wurde entsprechend der Leitlinie zum Lungenkarzinom<sup>9, 65</sup> eine adjuvante Therapie empfohlen, verglichen mit 81,6 % der Patienten unter 70 Jahren ( $p < 0,001$ ). Bei über 80-jährigen Patienten wurde lediglich in 10,5 % aller Fälle eine adjuvante Therapie angeraten. Der häufigste Grund für ein negatives Votum war ein schlechter Allgemeinzustand bei Komorbiditäten (34,8 %). Die in der interdisziplinären Tumorkonferenz getroffenen Behandlungsentscheidungen wurden daher nicht allein aufgrund des Alters gewählt. Es ist jedoch anzumerken, dass 6,7 % der älteren Patienten aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung keine Empfehlung zur adjuvanten Therapie erhielten.

Unsere Daten korrelieren mit denen anderer Studien, wo beobachtet wurde, dass älteren Patienten seltener eine Chemotherapie empfohlen wird.<sup>110, 156</sup> Die Ergebnisse von Cuffe et al. zeigten, dass 46 % aller über 70-jährigen Patienten und 54 % der unter 70-jährigen Patienten eine Empfehlung zur weiteren onkologischen Therapie ausgesprochen wurde.<sup>41</sup> Massard et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2009 für  $\geq 70$ -jährige operierte Patienten, dass nur 12 von insgesamt 65 älteren Patienten eine adjuvante Chemotherapie empfohlen wurde (OR = 0,11; 95 % KI [0,04–0,29]).<sup>106</sup> 29 % aller Ablehnungen wurden mit dem höheren Alter begründet, weitere 29 % mit Komorbiditäten und 7 % mit postoperativen Komplikationen. Verglichen mit unseren Ergebnissen (OR = 0,509; 95 % KI [0,319–0,811]) war die Wahrscheinlichkeit für eine adjuvante Therapie bei älteren Patienten relativ gesehen höher und das negative Votum erfolgte häufiger aufgrund von Komorbiditäten (35 %), während das Alter nur sieben Prozent und postoperative Komplikationen zwei Prozent ausmachten. Einschränkung

wurden bei Massard et al. Patienten im Stadium I eingeschlossen, für die nach aktuellen Leitlinien keine generelle Indikation zur adjuvanten Therapie besteht.

### 5.7.3 Therapieadhärenz

Mikrometastasen sind bei der überwiegenden Zahl der Patienten verantwortlich für Rezidive. Der positive Effekt einer adjuvanten Behandlung auf das Gesamtüberleben wurde trotz jahrzehntelanger Untersuchungen erst vor rund 15 Jahren nachgewiesen. Während der 70er- und 80er-Jahre zeigte die Chemotherapie nach chirurgischer Resektion keinen überzeugenden Nutzen. Grund dafür war, dass sie postoperativ häufig nur inadäquat durchgeführt wurde.<sup>19, 48, 49, 146, 147, 164</sup> George et al. sammelten Ergebnisse aus 11 randomisierten Studien mit Cisplatin-haltiger adjuvanter Chemotherapie und zeigten bereits 1998, dass im Schnitt nur die Hälfte aller therapierten Patienten die Behandlung vollständig absolvierten. Die schlechte Therapieadhärenz war wahrscheinlich verbunden mit der Toxizität der verwendeten Chemotherapeutika.<sup>63</sup> Es überrascht jedoch, dass vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils auch später durchgeführte randomisierte Studien trotz erheblicher medizinischer Fortschritte während der letzten Jahre nur eine geringfügig bessere Therapieadhärenz gezeigt haben.

Über die zugrunde liegenden Faktoren, welche die Therapieadhärenz von Patienten beeinflussen, wurde bisher nur selten berichtet.<sup>15, 44</sup> Alam et al. untersuchten die Therapieadhärenz von Patienten in der JBR.10-Studie<sup>164</sup> der National Cancer Institute of Canada (NCIC CTG). Insgesamt erhielten nur 48 % der Patienten alle vier geplanten Zyklen mit Vinorelbin und Cisplatin, 13 % bzw. 29 % der Patienten brachen die Therapie wegen Toxizität bzw. Ablehnung der Therapie ab. Faktoren, die mit einer schlechteren Therapieadhärenz einhergingen, waren eine durchgeführte Pneumonektomie, ein fortgeschrittenes Alter und das weibliche Geschlecht.<sup>15</sup>

Aus einer Studie von Booth et al. aus dem Jahr 2010 ging hervor, dass 64 % aller Patienten nach kurativer Resektion im Stadium II oder III mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden. Der Anteil über 70-jähriger Patienten, die therapiert wurden, betrug jedoch lediglich 16 %. Die Zahl vollständig durchgeführter Therapien wurde nicht untersucht.<sup>29</sup>

Bei Betrachtung der Therapieadhärenz für einzelne Modalitäten in unserem Kollektiv gab es Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter: Wir fanden heraus, dass die adjuvante Therapie bei jüngeren Patienten in 57 %, bei älteren Patienten nur in 36 % der Fälle vollständig durchgeführt wurde. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen lag auch in der Studie von Cuffe et al. der Anteil durchgeführter Chemotherapien bei unter 70-jährigen Patienten mit 49 % höher als bei den älteren Patienten. Lediglich 23 % der über 70-Jährigen bekam eine adjuvante Chemotherapie.<sup>41</sup> Ältere Patienten erhalten demnach seltener eine vollständige Chemotherapie als jüngere Patienten, und zwar sowohl hinsichtlich der Gesamtdosis, als auch der Zyklen.<sup>59</sup> Nach Coleman et al. sind es nämlich vor allem ältere Patienten, die sich gegen eine adjuvante Therapie aussprechen.<sup>39</sup>

Die Radiotherapie ließ eine durchweg eine bessere Therapieadhärenz unter Patienten erkennen. In der Literatur finden sich ebenfalls hohe Durchführungsraten. Keller et al. zeigten, dass die adjuvante Radiotherapie in 86 % der Fälle komplett durchgeführt werden konnte.<sup>88</sup> In unserer Studie waren es 80 % der jüngeren Patienten und 67 % der älteren Patienten, welche die angesetzte Dosis von 50,4 Gy bekamen. Wie bereits erwähnt, handelte es sich hier um wenige Patienten mit meist positivem Absetzungsrand. Die Zahlen dieser kleinen inhomogenen Gruppe von Patienten sind daher nicht repräsentativ. Von elf Patienten mit Indikation zur adjuvanten Radiotherapie zeigten jeweils sieben Patienten einen komplikativen postoperativen Verlauf (Pleuraempyem, akute Blutungsanämie, Pneumothorax, Atelektasen, Tracheomalazie) oder relevante Komorbiditäten (Diabetes mellitus, KHK, Niereninsuffizienz, Enzephalopathie).

Deutlich geringere Durchführungsraten waren bei Cuffe et al. zu finden. Hier wurde lediglich bei 13 % aller jüngeren Patienten und bei 14 % der älteren Patienten eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt. Wir gehen davon aus, dass dieser geringere Anteil auf den Einschluss von Patienten im Stadium I zurückzuführen ist.

## **5.8 Therapieassoziierte Mortalität und Morbidität**

### **5.8.1 Perioperative Mortalität**

Die postoperative Sterblichkeit nach Lungenresektion fiel innerhalb der letzten 50 Jahre deutlich ab. Vor 1970 wurden in allen Altersgruppen Mortalitätsraten von über zehn Prozent beobachtet. Seit den 80er Jahren galt eine Mortalität von drei Prozent nach

Lobektomie als „modernes Ergebnis“.<sup>64</sup> Mehrere kürzlich durchgeführte klinische Studien zeigten 30-Tage-Mortalitätsraten um zwei Prozent nach Lobektomie. So wurde in einer 2008 von Pastorino et al. veröffentlichten Studie mit 1418 Lungenkrebsresektionen eine Sterblichkeitsrate von 1,6 % bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder jünger und 2,1 % bei Patienten über 65 Jahren festgestellt.<sup>122</sup> Kozower et al. untersuchten im Jahr 2010 18.800 Lungenkrebsresektionen, die in der Datenbank der „Society of Thoracic Surgeons“ aus 111 Krankenhäusern erfasst waren. Die perioperative Mortalität betrug dort 2,2 %.<sup>92</sup>

2016 veröffentlichten Bravo-Iñiguez et al. in einer multizentrischen Studie aktuelle Zahlen zur postoperativen Mortalität nach Lobektomie in den Vereinigten Staaten. Bei Patienten zwischen 65 und 80 Jahren lag die 30-Tage-Sterblichkeitsrate für eine Lobektomie bei 1,2 % mittels VATS-Technik und bei 3,1 % nach Thorakotomie. Die Zahlen beschränkten sich dabei nicht nur auf hochspezialisierte Zentren mit Erfahrung in der minimalinvasiven Chirurgie.<sup>30</sup>

In unserem Kollektiv war die postoperative 30-Tages-Sterblichkeit mit 0,9 % vergleichsweise gering. Alle drei Patienten wurden mittels Thorakotomie operiert. In Anbetracht unseres Studiendesigns und der genannten Zahlen aus der Literatur, ist dieser Wert jedoch kritisch zu sehen: Im postoperativen Verlauf verstorbene Patienten waren nur in Einzelfällen dem Tumorboard vorgestellt worden. Ein fehlendes Tumorboard-Votum war jedoch ein Ausschlusskriterium dieser Studie. Aufgrund des Selektionsbias (S. 59) ist somit von einem höheren wahren Wert für die postoperative Mortalität auszugehen.

### 5.8.2 Mortalität und Morbidität unter adjuvanter Therapie

In unserem Kollektiv lag die Sterblichkeit unter adjuvanter Chemotherapie bei 2,0 % und die therapieassoziierte Morbiditätsrate betrug 22,8 %. Diese Zahlen stimmen sehr gut mit Ergebnissen anderer Studien überein. So wurden in einer SEER-basierten Studie aus dem Jahr 2011 von Wisnivesky et al. 3324 Patienten mit reseziertem Lungenkarzinom im Stadium IIA–III hinsichtlich der Mortalität und Morbidität unter adjuvanter Chemotherapie untersucht.<sup>166</sup> Hierbei zeigte sich eine Sterblichkeit von 3,1 % und ein Auftreten schwerer therapieassoziiierter Komplikationen in 13,0 % aller Fälle. Die

häufigsten schwerwiegenden Komplikationen waren Anämie (8,6 %), Dehydration (6,7 %) und Infektion (5,3 %). Dies deckt sich gut mit unseren Zahlen, bei denen unter allen chemotherapeutisch behandelten Patienten ebenfalls am häufigsten myelotoxische Nebenwirkungen (10,5 %), eine Verschlechterung des Allgemeinzustands (5,2 %) und eine Infektion oder Sepsis (3,9 %) beobachtet wurde.

### 5.9 Entwicklungen der letzten Jahre

In einer von Coleman et al. durchgeführten Studie aus dem Jahr 2015 konnte für operierte N1-positive NSCLC-Patienten gezeigt werden, dass der Anteil an Empfehlungen zur adjuvanten Therapie über zwölf Jahre von 61 % (2000–2005) auf 81,5 % (2006–2012) anstieg.<sup>39</sup> Eine direkte Fortsetzung dieser Entwicklung konnten wir in unserer Studie zeigen: Die Empfehlung zur adjuvanten Therapie bei jungen Patienten stieg während des Beobachtungszeitraums von 73 % (2008–2013) auf 89 % (2014–2019) an, der Anteil therapiertes jüngerer Patienten erhöhte sich von 59 % auf 76 % (s. Tabelle 6). Bei den älteren Patienten war ein noch größerer Zuwachs in der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie zu verzeichnen. So stieg die Empfehlungsrate von 43 % (2008–2013) auf 63 % (2014–2019). Die große Diskrepanz allerdings zeigt sich in der Zahl adjuvant therapiertes älterer Patienten. Hier konnte entgegen aller Erwartungen kein Anstieg festgestellt werden. Der Anteil sank im beobachteten Zeitraum minimal von 29 % auf 28 %.

Die Studie von Cuffe et al. zeigte, dass der Anteil älterer Patienten mit einer (zumindest begonnenen) adjuvanten Chemotherapie steigt. Trotzdem liegt dieser Anteil noch weit unter dem der jüngeren Patienten.<sup>41</sup>

Komiya et al. fanden heraus, dass der Anteil applizierter Chemotherapien bei 70- bis 79-jährigen Patienten zwischen 2004 und 2015 von 40 % auf 58 % anstieg. Dies war der stärkste Zuwachs unter allen untersuchten Altersgruppen und darüber hinaus unabhängig von der Histologie oder dem Tumorstadium. Patienten über 80 Jahre bekamen lediglich in 30 % der Fälle eine Chemotherapie, doch auch hier zeigte sich ein leicht positiver Trend über die Jahre.<sup>91</sup> Die letzten beiden Studien erfassten nicht, ob Chemotherapien vollständig durchgeführt oder womöglich abgebrochen wurden.

Auch im Rahmen einer niederländischen Studie von Driessen et al. ließ sich diese

Entwicklung nachweisen. So wurde für jüngere und ältere Patienten im Stadium III und IV ein Anstieg durchgeführter Radiochemotherapien und Chemotherapien von 2000 bis 2014 festgestellt. Bei älteren Patienten war der Anstieg jedoch vergleichsweise gering. Die Überlebensraten nahmen im Laufe der Zeit für die jüngere Altersgruppe ebenfalls stärker zu als für die älteren Patienten.<sup>51</sup>

Diese Trends können zum Einen auf ein erhöhtes Risikoprofil in der älteren Bevölkerung zurückzuführen sein.<sup>34, 159</sup> Zudem wird seitens mancher Behandler noch immer die Therapiefähigkeit älterer Patienten grundsätzlich angezweifelt, wobei dies in unserer Studie erfreulicherweise nicht der häufigste Grund für ein negatives Votum darstellte.<sup>52</sup> Auch die fehlende Evidenz für multimodale Therapiekonzepte bei älteren Patienten spielt eine wichtige Rolle, weshalb seit vielen Jahren gefordert wird, in kontrollierten Studien einen größeren Fokus auf ältere Patienten zu legen.<sup>23, 25, 68, 69</sup> Der Hauptgrund ist unserer Meinung nach jedoch der Patientenwille. Die Ablehnung der Therapie durch den Patienten selbst war der häufigste Grund, warum adjuvante Therapien nicht durchgeführt oder abgebrochen wurden. Ältere Patienten bevorzugen oft weniger intensive Behandlungen mit der Hoffnung auf eine bessere Lebensqualität.<sup>22, 110, 156</sup>

Durch eine differenzierte Untersuchung konnten wir in Ergänzung zur Registerstudie von Komiya et al. zeigen, dass eine onkologisch korrekte Indikationsausweitung auf die steigende Zahl älterer Patienten nicht zwangsläufig zu einem höheren Anteil adjuvanter Behandlungen in dieser Altersgruppe führt. Hier spielen neben dem Alter andere Faktoren eine wichtige Rolle. Dazu gehört der postoperative Genesungsverlauf, vorhandene Komorbiditäten, die Gebrechlichkeit der Patienten sowie die Angst vor der Toxizität und Zweifel an der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie. Grundlage für Behandlungsentscheidungen sollte daher nicht das chronologische Alter sein, sondern die individuelle Einschätzung jedes Einzelfalls in einer interdisziplinären onkologischen Konferenz. Hierdurch kann eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der voraussichtlichen Lebenserwartung, Komorbiditäten, des allgemeinen und funktionellen Status, sowie des kognitiven und emotionalen Zustands der Patienten durchgeführt werden. Ferner sind tumorassoziierte Faktoren zu berücksichtigen. So erhöht sich der positive Einfluss einer adjuvanten Therapie mit höheren Stadien, positiven Resektionsrändern oder neuroendokriner Differenzierung.

### 5.10 Langzeitüberleben

In unserem Kollektiv war die 5-Jahres-Überlebensrate für unter 70-Jährige mit 50 % vergleichbar mit der Literatur. Komiya et al. analysierten die 5-Jahres-Überlebensraten für jüngere und ältere adjuvant therapierte Patienten im Stadium II bis III. Dabei zeigte sich für die unter 70-jährigen Patienten eine Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens zwischen 2004 und 2011 um 6 % von 42 % auf 48 %.<sup>91</sup> Bei 70- bis 79-jährigen Patienten stieg sie von 31 % auf 39 % und für über 80-Jährige von 21 % auf 22 % an.<sup>91</sup> Fasst man diese letzten beiden Gruppen zusammen, sind auch diese Zahlen vergleichbar mit unserer Studie. Wir sahen in unseren älteren Patienten ebenfalls ein insgesamt schlechteres Gesamtüberleben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 33 %.

Das IALSC Lung Cancer Staging Project sammelte im Zeitraum von 1999 bis 2010 Daten von 94.708 Patienten mit Lungenkarzinom. Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIA nach UICC (Stadieneinteilung nach UICC8) lag das 5-Jahres-Überleben bei 65 % und im Stadium IIB bei 56 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate unseres Gesamtkollektivs blieb mit 55 % im Stadium IIA dahinter zurück, im Stadium IIB waren noch 56 % der Patienten am Leben, was mit den Daten der IALSC übereinstimmt. Im Stadium IIIA ergab sich ein ähnliches Ergebnis wie in unserer Studie (41 % vs. 40 %), jedoch war die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IIIB deutlich schlechter verglichen mit den Daten der IALSC (24 % vs. 15 %).<sup>66</sup> Die 10 % schlechteren 5-Jahres-Überlebensraten der 10 älteren und 14 jüngeren Patienten im Stadium IIA sind nicht abschließend geklärt. Ein Grund könnte jedoch sein, dass es sich in unserer Studie im Stadium IIA um eine sehr geringe Fallzahl handelte, während die Daten des IALSC durch die hohe Anzahl an Patienten eine deutlich bessere statistische Aussagekraft haben.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für ältere Patienten betrug 53 % nach adjuvanter Chemotherapie verglichen mit 28 % ohne adjuvante Therapie. Für jüngere Patienten betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 62 % mit adjuvanter Chemotherapie verglichen mit 43 % ohne adjuvante Therapie. Für adjuvant therapierte Patienten ergab sich somit eine mittlere 5-Jahres-Überlebensrate von 56 % und bei nicht therapierten Patienten von 36 %. Dies sind vergleichsweise gute Ergebnisse. Der absolute Benefit von 20 % ist höher als der in anderen prospektiven randomisierten Studien ermittelte Benefit, wo die absolute Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens mit durchschnittlich neun Prozent angegeben

wird.<sup>50</sup> So zeigte auch die bereits zitierte Studie von Wisnivesky et al. für Patienten ohne adjuvante Therapie ein mit unserer Studie vergleichbares 5-Jahres-Überleben von 27%.<sup>166</sup> Jedoch war die 5-Jahres-Überlebensrate nach durchgeführter adjuvanter Chemotherapie mit 35 % deutlich niedriger. Aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns sind diese Werte allerdings nicht direkt miteinander vergleichbar. Durch das Einschlusskriterium der Indikation zur adjuvanten Therapie (Positiv-Selektion) ist davon auszugehen, dass Patienten, bei denen kein nennenswerter Benefit durch die adjuvante Therapie zu erwarten war, in der Tumorkonferenz auch seltener ein positives Votum erhielten und somit seltener im Studienkollektiv eingeschlossen wurden. Dadurch ergibt sich, im Umkehrschluss, dass der Nutzen durch die adjuvante Therapie im untersuchten Kollektiv im Vergleich zu Studien ohne dieses Einschlusskriterium im direkten Vergleich höher liegt. Ein weiterer Grund für die Abweichung von der Literatur liegt in der hohen Zahl zensierter Fälle (64 %). Dies erschwert die Interpretation der Überlebenstabellen mit dem 5-Jahres-Überleben. So hatten beispielsweise jüngere therapierte Patienten im Stadium III nach drei Jahren eine gleich hohe Überlebenswahrscheinlichkeit wie nach zehn Jahren.

Patienten mit durchgeführter Radiotherapie zeigen unabhängig von der Altersgruppe sehr schlechte Überlebensraten. Es handelte sich hierbei entweder um Patienten, bei denen ein positiver Resektionsrand nachbestrahlt werden musste, oder solche, die weitere schwerwiegende Komorbiditäten (wie KHK, Enzephalopathie oder Zweitkarzinome) hatten, mit denen sie verstarben. Da in dieser Studie nur das Gesamtüberleben betrachtet wird und nicht das tumorfreie Überleben bzw. die altersadjustierte Überlebensrate, ist es nicht möglich, hier genauere Unterschiede aufzuzeigen. Eine im Jahr 2006 durchgeführte Studie mit 7456 Patienten ergab, dass die adjuvante Radiotherapie in den Stadien II und III keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte, jedoch bei Patienten mit N2-Lymphknotenbefall mit einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit assoziiert war (HR = 0,85; 95 % KI [0,76–0,96]; p = 0,0077).<sup>96</sup> In der ANITA-Studie wurde die adjuvante Radiotherapie ebenfalls untersucht. In der Beobachtungsgruppe erhielten 33 % eine adjuvante Radiotherapie, gegenüber 22 % in der Chemotherapie-Gruppe. Bei Patienten mit N2-Lymphknotenbefall verbesserte sich dadurch das Überleben unabhängig von der Kohorte. Bei Patienten mit N1-Lymphknotenbefall war die Bestrahlung jedoch nur in der Beobachtungsgruppe überlegen.<sup>49</sup> Dem widersprechen

Ergebnisse einer retrospektiven SEER-Studie, in der die RT bei Patienten über 65 Jahre mit reseziertem NSCLC und nachgewiesenem N2-Lymphknotenbefall nicht mit einem verbesserten Überleben assoziiert war (HR = 1,11; 95 % KI [0,97–1,27]).<sup>165</sup>

Betrachtet man das Überleben in unserer Kohorte stratifiziert nach Alter und Stadium, so zeigt sich bei jungen therapierten Patienten eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium II von 9 %. Im Stadium III ist der positive Effekt mit 33 % deutlich höher. Bei älteren Patienten ergibt sich eine Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens im Stadium II von 20 % und im Stadium III von 3 %. Grund für die schlechtere Wirksamkeit bei älteren Patienten in höheren Stadien sind auch unterschiedliche Tumoreigenschaften. So hat diese Patientengruppe, wie bereits erwähnt, beispielsweise weniger nodal-positive Tumoren.

Hier wird deutlich, dass bei der Indikationsstellung auch berücksichtigt werden muss, dass das Alter und die verschiedenen Stadien einen starken Einfluss auf das Überleben bedeuten. Es spielt daher eine große Rolle, ob die adjuvante Therapie im Tumorstadium II mit einem Benefit von neun Prozent durchgeführt wird, oder bei Patienten im Stadium III, welche ohne eine adjuvante Therapie kaum eine Überlebenschance haben.

### **5.11 Einschränkungen dieser Studie**

Einige Einschränkungen dieser Studie sollten erwähnt werden. Da es sich um eine monozentrische retrospektive Analyse handelt, kann es zu einer Stichprobenverzerrung und zur Beeinflussung von Ergebnissen durch Störfaktoren kommen (Selektionsbias). Hierzu zählen beispielsweise Komorbiditäten oder auch der sozioökonomische Status. Zudem wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine Indikation zur kurativen Operation und adjuvanten Therapie hatten. Dadurch war das untersuchte chirurgische Kollektiv bereits vorselektiert, insbesondere unter älteren Patienten.

Darüber hinaus konnten einige Informationen nur lückenhaft aus den medizinischen Unterlagen eruiert werden. Zum Beispiel waren soziale Faktoren, der Leistungsstatus und auch die Rauchgewohnheiten retrospektiv nicht in allen Fällen zu erheben und konnten daher keinen Eingang in diese Studie finden. Das Follow-up im Rahmen der Studie wurde im März 2020 abgeschlossen, was zu einer höheren Anzahl zensierter Daten gegen Ende der Studie führte.

### 5.12 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurden über und unter 70-jährige Patienten mit kurativ reseziertem NSCLC im Stadium II bis IV und Indikation zur adjuvanten Therapie miteinander verglichen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Indikationsstellung und Durchführung der adjuvanten Therapie. Bei älteren Patienten wurde signifikant seltener eine Indikation zur adjuvanten Therapie gestellt und die Therapie signifikant seltener vollständig durchgeführt. Zudem konnte gezeigt werden, dass über die letzten Jahre adjuvante Therapien in beiden Kohorten häufiger indiziert wurden. Dieser festgestellte Trend ging jedoch bei älteren Patienten nicht mit einer höheren Zahl durchgeführter Therapien einher. Grund hierfür könnte der postoperative Genesungsverlauf, Komorbiditäten, Gebrechlichkeit oder die Toxizität der durchgeführten Therapie sein. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Durchführung der adjuvanten Therapie bei älteren Patienten im Stadium II mit einer Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens um 20 % einherging. Jüngere Patienten im Stadium III profitierten mit 33 % am meisten von der adjuvanten Therapie. Der Nutzen der Therapie bei älteren Patienten im Stadium III lag jedoch hinter den Erwartungen. Die hohe Rate abgebrochener Therapien war überwiegend durch toxische Nebenwirkungen bedingt. Aufgrund der demographischen Entwicklung und der ungenügenden Datenlage zur adjuvanten Therapie bei älteren Patienten sind weitere Studien notwendig, um verlässliche Daten zu sammeln, die repräsentativ für die zunehmend älteren Lungenkrebspatienten sind. Vielversprechend erscheinen außerdem neuere, besser verträgliche Medikamente wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sowie Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI). Letztere werden bereits unter Studienbedingungen in der neoadjuvanten Therapie der Stadien IIA/B und IIIA (T3N1) eingesetzt. Deren Einsatz in der adjuvanten Therapie gibt Anlass zur Hoffnung auf eine attraktive Alternative zu klassischen Therapien mit potentiell weniger Toxizität

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

**Fragestellung:** Das Lungenkarzinom wird am häufigsten bei älteren Patienten diagnostiziert. Es fehlen jedoch kontrollierte Studiendaten zur Indikationsstellung und Durchführbarkeit adjuvanter Therapien bei älteren Patienten mit NSCLC, was die Indikationsstellung in dieser Altersgruppe erschwert. Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, über und unter 70-jährige Patienten mit operiertem NSCLC Stadium II bis IV (oligometastatisch) hinsichtlich Indikationsstellung und Therapieadhärenz der adjuvanten Therapie zu vergleichen. Darüber hinaus wurden Behandlungsunterschiede im zeitlichen Verlauf und deren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben aufgezeigt.

**Methoden:** Eingeschlossen wurden 316 Patienten mit NSCLC im Stadium II bis IV, die zwischen 2008 und 2019 in der Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Gießen in kurativer Absicht operiert wurden. Epidemiologische, tumorspezifische und klinische Daten sowie Überlebensdaten wurden ausgewertet. Ausschlusskriterien waren fehlende Angaben zur multimodalen Therapie sowie eine palliative oder neoadjuvante Therapie. Mittels Chi-Quadrat-Test wurden Daten zu Tumorboard-Votum und Therapieadhärenz auf Signifikanz geprüft. Es wurden Odds Ratios der primären Endpunkte Indikationsstellung und Therapieadhärenz berechnet und Überlebenskurven mittels Kaplan-Meier-Methode erstellt.

**Ergebnisse:** Ältere Menschen erhielten signifikant weniger Empfehlungen zur adjuvanten Therapie, sowohl Chemotherapie (OR = 0,509; 95 % KI [0,319–0,811]) als auch Radiochemotherapie (OR = 0,455; 95 % KI [0,233–0,886]). Im Vergleich zu den jüngeren Patienten begannen signifikant weniger ältere Patienten mit der Therapie (OR = 4,49; 95 % KI [2,2–9,167]) und beendeten seltener die Behandlung vollständig (OR = 0,423; 95 % KI [0,22–0,81]). Trotz einer über die Jahre angestiegenen Zahl indizierter adjuvanter Therapien, blieb die Zahl therapierter älterer Patienten gleich. Das 5-Jahres-Überleben nach adjuvanter Therapie ging für ältere Patienten im Stadium II mit einer Verbesserung um 20 % einher, blieb im Stadium III jedoch hinter den Erwartungen.

**Schlussfolgerungen:** Die stadiengerechte adjuvante Therapie ist auch bei über 70-jährigen Patienten sinnvoll und durchführbar. Umsetzung und Erfolg sind jedoch

---

eingeschränkt im Vergleich zu jüngeren Patienten. Die adjuvante Therapie wird bei älteren Patienten seltener indiziert und durchgeführt. Über die Jahre betrachtet, blieb die Zahl therapierter älterer Patienten trotz Indikationsausweitung unverändert. Da der postoperative Verlauf, Komorbiditäten, Gebrechlichkeit und die Toxizität der Therapie eine große Rolle spielen, sollte statt des Alters die individuelle Einschätzung jedes Einzelfalls in einer interdisziplinären onkologischen Konferenz als Grundlage für Therapieentscheidungen dienen. Um repräsentative Daten für die allgemeine ältere Bevölkerung zu sammeln sind weitere Studien notwendig. Vielversprechend erscheinen neuere, potentiell besser verträgliche Medikamente wie Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Immuncheckpoint-Inhibitoren, welche bereits unter Studienbedingungen genutzt werden.

## 7 SUMMARY

**Background:** Lung cancer is most commonly diagnosed among elderly patients. However, this patient group is still under-represented in clinical trials and, therefore, evidence-based treatment is challenging. It is uncertain whether there are differences in the feasibility of adjuvant therapies between older and younger patients with NSCLC. The primary objective of this study was to compare patients with resected NSCLC in stages II to IV (oligometastatic) aged over and under 70 years with regard to guideline-adherent treatment recommendations and adherence to the recommended adjuvant therapy. We also described trends over time regarding disparities in treatment and overall survival according to age.

**Methods:** A total of 316 patients with NSCLC stage II to IV resected with curative intent at the Giessen University Hospital between 2008 and 2019 were included. Patient and tumor characteristics, treatment type and survival data were evaluated. Exclusion criteria were missing information on adjuvant therapy, a palliative care situation as well as utilization of neoadjuvant therapy. Using the Pearson chi-square test, results of the primary endpoint (therapy recommendation by the tumorboard and therapy adherence) were checked for significance. Odds ratios of the primary endpoints were calculated and survival curves were created using the Kaplan-Meier method.

**Results:** Elderly people received significantly fewer recommendations for adjuvant therapy, both chemotherapy (OR = 0.509; 95 % CI [0.319–0.811]) and radiochemotherapy (OR = 0.455; 95 % CI [0.233–0.886]). Compared to younger patients, elderly patients started therapy significantly less often (OR = 4.49; 95% CI [2.2–9.167]) and were less likely to complete treatment (OR = 0.423; 95% CI [0.22 -0.81]). The 5-year survival rate of elderly patients treated with adjuvant therapy was associated with an improvement of 20% in stage II, but remained below expectations in stage III.

**Conclusion:** We found that the stage-appropriate adjuvant therapy is useful and feasible with patients over 70 years of age. However, its implementation and success are limited compared to younger patients. Adjuvant therapy is recommended and performed less frequently in older patients. The number of elderly patients treated remained unchanged

over time, despite an increasing amount of therapy recommendations. Since the postoperative course, comorbidities, frailty and the toxicity of the therapy play a major role, the assessment of each individual case in an interdisciplinary oncological conference should serve as the basis for therapy decisions instead of age. Further studies are needed to collect representative data for the general elderly population. Newer, potentially better tolerated drugs such as tyrosine kinase inhibitors or immune checkpoint inhibitors, which are already used under study conditions, appear promising.

## 8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FEV	Forciertes expiratorisches Volumen
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OMD	Oligometastasierte Erkrankung
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben („overall survival“)
PET	Positronenemissionstomographie
RCT	Radiochemotherapie
ROS1	ROS-Protoonkogenrezeptor-Tyrosinkinase 1
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung („standard deviation“)
TNM	Klassifikationssystem (Tumor, Nodus, Metastasen)
UICC	Union for International Cancer Control
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie („videoassisted thoracoscopic surgery“)
WHO	Weltgesundheitsorganisation („World Health Organization“)

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 .....	20
Tabelle 2 .....	25
Tabelle 3 .....	27
Tabelle 4 .....	28
Tabelle 5 .....	30
Tabelle 6 .....	34
Tabelle 7 .....	39
Tabelle 8 .....	41

## 10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität bei älteren und jüngeren Patienten .....	2
Abbildung 2: Multimodale Strategien in der onkologischen Chirurgie .....	10
Abbildung 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs .....	17
Abbildung 4: Prozentuale Größe der Kohorten im zeitlichen Verlauf.....	18
Abbildung 5: Tumorlokalisation im Gesamtkollektiv.....	19
Abbildung 6: Häufigkeit der UICC-Tumorstadien .....	21
Abbildung 7: Verteilung des Tumordurchmessers.....	22
Abbildung 8: Häufigkeit des T-Deskriptors .....	23
Abbildung 9: Häufigkeit des N-Deskriptors .....	24
Abbildung 10: Anteil der offenen und minimalinvasiven Chirurgie .....	26
Abbildung 11: Behandlungsverlauf des Patientenkollektivs.....	29
Abbildung 12: Therapieadhärenz der über 70-jährigen Patienten.....	32
Abbildung 13: Therapieadhärenz der unter 70-jährigen Patienten .....	32
Abbildung 14: Odds Ratio für $\geq 70$ -jährige Patienten.....	33
Abbildung 15: Indikationsstellung und Therapiedurchführung bei älteren Patienten ....	35
Abbildung 16: Indikationsstellung und Therapiedurchführung bei jüngeren Patienten .	35
Abbildung 17: Gesamtüberlebensraten aller Stadien in Abhängigkeit vom Alter.....	37
Abbildung 18: Überlebensraten der über 70-jährigen Patienten nach Stadium .....	38
Abbildung 19: Überlebensraten der unter 70-jährigen Patienten nach Stadium .....	38
Abbildung 20: Überleben in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapie .....	40

## 11 LITERATURVERZEICHNIS

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). [http://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen\\_D.php](http://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen_D.php) (abgerufen: 09.06.2021)
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut; Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [https://krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2\\_Epidemiologie.html](https://krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.html) (abgerufen: 09.06.2021)
3. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;**311** (7010):899-909.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut; Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. <https://krebsdaten.de/abfrage> (abgerufen: 09.06.2021)
5. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;**91** (1):66-72.
6. Gießener Tumordokumentationssystem. <http://imigt ds.med.uni-giessen.de/gtds/> (abgerufen: 09.06.2021)
7. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2017.
8. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2019.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 2018. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (abgerufen: 13.07.2019)
10. Statistisches Bundesamt; Sterbefälle Krebs 2016. <https://destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html> (abgerufen: 09.06.2021)
11. Tumordokumentationssystem C37. <https://celsius37.com/> (abgerufen: 09.06.2021)
12. World Health Organization; World Cancer Report 2014. <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (abgerufen: 09.06.2021)

13. al-Kattan K, Sepsas E, Fountain SW, et al. Disease recurrence after resection for stage I lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;**12** (3):380-384.
14. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JSLs* 2007;**11** (3):368-374.
15. Alam N, Shepherd FA, Winton T, et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of the literature. *Lung Cancer* 2005;**47** (3):385-394.
16. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;**20** (16):3454-3460.
17. Almquist D, Khanal N, Smith L, et al. Preoperative Pulmonary Function Tests (PFTs) and Outcomes from Resected Early Stage Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Anticancer Res* 2018;**38** (5):2903-2907.
18. Aoki T, Yamato Y, Tsuchida M, et al. Pulmonary complications after surgical treatment of lung cancer in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;**18** (6):662-665.
19. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;**350** (4):351-360.
20. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;**28** (1):35-42.
21. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;**10** (12):1675-1684.
22. Avery EJ, Kessinger A, Ganti AK. Therapeutic options for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2009;**35** (4):340-344.
23. Balducci L. Studying cancer treatment in the elderly patient population. *Cancer Control* 2014;**21** (3):215-220.
24. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003;**123** (1 Suppl):105S-114S.
25. Blanco R, Maestu I, de la Torre MG, et al. A review of the management of elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;**26** (3):451-463.

26. Bollen EC, Theunissen PH, van Duin CJ, et al. Clinical significance of intranodal and extranodal growth in lymph node metastases of non-small cell lung cancer. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;**28** (3-4):97-102.
27. Bolukbas S, Eberlein MH, Schirren J. Pneumonectomy vs. sleeve resection for non-small cell lung carcinoma in the elderly: analysis of short-term and long-term results. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**59** (3):142-147.
28. Bommart S, Berthet JP, Durand G, et al. Imaging of postoperative complications following surgery for lung cancer. *Diagn Interv Imaging* 2017;**98** (1):11-20.
29. Booth CM, Shepherd FA, Peng Y, et al. Adoption of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a population-based outcomes study. *J Clin Oncol* 2010;**28** (21):3472-3478.
30. Bravo Iniguez CE, Armstrong KW, Cooper Z, et al. Thirty-Day Mortality After Lobectomy in Elderly Patients Eligible for Lung Cancer Screening. *Ann Thorac Surg* 2016;**101** (2):541-546.
31. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010;**28** (1):29-34.
32. Calado T, Antunes M, Cabral D, et al. Surgical Treatment for Elderly Patients with Lung Cancer. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc* 2017;**24** (3-4):144.
33. Carbone E, Asamura H, Takei H, et al. T2 tumors larger than five centimeters in diameter can be upgraded to T3 in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;**122** (5):907-912.
34. Cardenal F, Nadal E, Jove M, et al. Concurrent systemic therapy with radiotherapy for the treatment of poor-risk patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a review of the literature. *Ann Oncol* 2015;**26** (2):278-288.
35. Carnio S, Novello S, Papotti M, et al. Prognostic and predictive biomarkers in early stage non-small cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. *Transl Lung Cancer Res* 2013;**2** (5):372-381.
36. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008;**85** (1):231-235; discussion 235-236.
37. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;**40** (5):373-383.
38. Chen T, Zhou F, Jiang W, et al. Age at diagnosis is a heterogeneous factor for non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis* 2019;**11** (6):2251-2266.

39. Coleman BK, Curtis LH, Onaitis MW, et al. Adjuvant chemotherapy after resection of N1 non-small cell lung cancer: differential impact of new evidence on physician and patient decisions. *J Thorac Dis* 2015;**7** (3):243-251.
40. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;**132** (3 Suppl):161S-177S.
41. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012;**30** (15):1813-1821.
42. Dawe DE, Pond GR, Ellis PM. Assessment of Referral and Chemotherapy Treatment Patterns for Elderly Patients With Non-small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2016;**17** (6):563-572 e562.
43. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 2012;**7** (10):1547-1555.
44. Dediu M, Horvat T, Tarlea A, et al. Adjuvant chemotherapy for radically resected non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 311 consecutively treated patients. *Lung Cancer* 2005;**47** (1):93-101.
45. Dell'Amore A, Monteverde M, Martucci N, et al. Early and long-term results of pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in patients over 75 years of age: a multi-institutional study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;**16** (3):250-256.
46. DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. *Mutat Res* 2004;**567** (2-3):447-474.
47. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, et al. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;**117** (2):294-299.
48. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;**7** (9):719-727.
49. Douillard JY, Rosell R, Delena M, et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer patients: Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *Journal of Clinical Oncology* 2005;**23** (16\_suppl):7013-7013.

- 
50. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010;**5** (2):220-228.
  51. Driessen EJ, Aarts MJ, Bootsma GP, et al. Trends in treatment and relative survival among Non-Small Cell Lung Cancer patients in the Netherlands (1990-2014): Disparities between younger and older patients. *Lung Cancer* 2017;**108**:198-204.
  52. Dunn J, Garvey G, Valery PC, et al. Barriers to lung cancer care: health professionals' perspectives. *Support Care Cancer* 2017;**25** (2):497-504.
  53. Eberhardt WE, Albain KS, Pass H, et al. Induction treatment before surgery for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;**42 Suppl 1**:S9-14.
  54. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;**10** (11):1515-1522.
  55. Eberle A, Jansen L, Castro F, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015;**90** (3):528-533.
  56. Emmerick IM, Powers MM, Aldrich MC, et al. Impact of timing of lung resection on survival for clinical stage I and II lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019;**37** (15\_suppl):6598-6598.
  57. Fisseler-Eckhoff A. Neue TNM-Klassifikation maligner Lungentumoren 2009 aus Sicht der Pathologie. *Der Pathologe* 2009;**30** (2):193.
  58. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;**138** (1):11-18.
  59. Fruh M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;**26** (21):3573-3581.
  60. Gaballo A, Corbo GM, Valente S, et al. Preoperative evaluation and risk factors of lung cancer. *Rays* 2004;**29** (4):391-400.
  61. Gagliasso M, Migliaretti G, Ardisson F. Assessing the prognostic impact of the International Association for the Study of Lung Cancer proposed definitions of complete, uncertain, and incomplete resection in non-small cell lung cancer surgery. *Lung Cancer* 2017;**111**:124-130.
  62. Gajra A. Designing geriatric-specific trials in advanced lung cancer: What, who and how to study? *J Geriatr Oncol* 2017;**8** (1):16-17.

- 
63. George S, Schell MJ, Detterbeck FC, et al. Adjuvant Chemotherapy for Resected Non-Small Cell Carcinoma of the Lung: Why We Still Don't Know. *Oncologist* 1998;**3** (1):35-44.
  64. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;**86** (5):654-658.
  65. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie* 2010;**64 Suppl 2**:e1-164.
  66. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;**11** (1):39-51.
  67. Gridelli C. Chemotherapy of non-small cell lung cancer in the elderly. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2002;**38 Suppl 3**:S67-S70.
  68. Gridelli C, Balducci L, Ciardiello F, et al. Treatment of Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer* 2015;**16** (5):325-333.
  69. Gridelli C, Langer C, Maione P, et al. Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;**25** (14):1898-1907.
  70. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;**95** (5):362-372.
  71. Guo M, Li B, Yu Y, et al. Delineating the pattern of treatment for elderly locally advanced NSCLC and predicting outcomes by a validated model: A SEER based analysis. *Cancer Med* 2019;**8** (5):2587-2598.
  72. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2015;**99** (2):406-413.
  73. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet* 2000;**355** (9202):479-485.
  74. Hoffmann H, Passlick B, Ukena D, et al. [Surgical Therapy for Lung Cancer: Why it Should be Performed in High Volume Centres]. *Zentralbl Chir* 2019;**144** (1):62-70.
  75. Howell M, Chiramel J, Flaum N, et al. Outcomes of octogenarian ( $\geq 80$  yo) patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A single institution experience at the Christie Hospital. *Lung Cancer* 2016;**91**:75-76.

76. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2017.
77. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;**341** (27):2061-2067.
78. Im Y, Park HY, Shin S, et al. Prevalence of and risk factors for pulmonary complications after curative resection in otherwise healthy elderly patients with early stage lung cancer. *Respir Res* 2019;**20** (1):136.
79. Isaka M, Kojima H, Takahashi S, et al. Risk factors for local recurrence after lobectomy and lymph node dissection in patients with non-small cell lung cancer: Implications for adjuvant therapy. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2018;**115**:28-33.
80. Jamnik S, Uehara C, da Silva VV. Location of lung carcinoma in relation to the smoking habit and gender. *J Bras Pneumol* 2006;**32** (6):510-514.
81. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, et al. Effect of tobacco smoking on various histological types of lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;**118** (4):276-282.
82. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;**61** (2):69-90.
83. Kalathiya RJ, Saha SP. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: outcomes analysis. *South Med J* 2012;**105** (7):350-354.
84. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008;**44** (10):1345-1389.
85. Karzai W, Schwarzkopf K. Hypoxemia during one-lung ventilation: prediction, prevention, and treatment. *Anesthesiology* 2009;**110** (6):1402-1411.
86. Kawachi R, Tsukada H, Nakazato Y, et al. Morbidity in video-assisted thoracoscopic lobectomy for clinical stage I non-small cell lung cancer: is VATS lobectomy really safe? *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;**57** (3):156-159.
87. Kaza AK, Mitchell JD. Preoperative pulmonary evaluation of the thoracic surgical patient. *Thorac Surg Clin* 2005;**15** (2):297-304.
88. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000;**343** (17):1217-

- 1222.
89. Kiernan PD, Khandhar SJ, Fortes DL, et al. Thoracic surgery in octogenarians: CVTSA/Inova Fairfax hospital experience, 1990 to 2009. *Am Surg* 2011;**77** (6):675-680.
  90. Koike T, Koike T, Sato S, et al. Lobectomy and limited resection in small-sized peripheral non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2016;**8** (11):3265-3274.
  91. Komiya T, Powell E, Guddati AK. Recent trends in use of adjuvant chemotherapy in elderly stage II-III non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2020;**9** (4):1180-1186.
  92. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2010;**90** (3):875-881; discussion 881-873.
  93. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 2018;**24** (12):946-951.
  94. Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, et al. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1998;**147** (11):1028-1037.
  95. Laack E, Bokemeyer C, Hossfeld DK. Adjuvant Chemotherapy After Complete Resection of Non-Small Cell Lung Cancer. *Dtsch Arztebl International* 2008;**105** (14):249-254.
  96. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;**24** (19):2998-3006.
  97. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, et al. Association between diet and lung cancer location. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158** (4):1197-1203.
  98. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, et al. Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157** (3 Pt 1):748-755.
  99. Leshnower BG, Miller DL, Fernandez FG, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy: a safe and effective procedure. *The Annals of thoracic surgery* 2010;**89** (5):1571-1576.
  100. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, et al. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer* 2014;**120** (18):2883-2892.
  101. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003;**21** (7):1383-1389.
  102. Li Z, Chen W, Xia M, et al. Sleeve lobectomy compared with pneumonectomy for

- operable centrally located non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2019;**8** (6):775-786.
103. Licker MJ, Widikker I, Robert J, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg* 2006;**81** (5):1830-1837.
  104. Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst* 1984;**73** (2):383-389.
  105. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989;**139** (4):902-910.
  106. Massard C, Tran Ba Loc P, Haddad V, et al. Use of adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer in routine practice. *J Thorac Oncol* 2009;**4** (12):1504-1510.
  107. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;**93** (7):825-833.
  108. McKenna RJ, Jr. Surgical management of primary lung cancer. *Semin Oncol* 2007;**34** (3):250-255.
  109. McKenna RJ, Jr., Houck WV. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005;**11** (4):282-286.
  110. Miller ED, Fisher JL, Haglund KE, et al. Identifying patterns of care for elderly patients with non-surgically treated stage III non-small cell lung cancer: an analysis of the national cancer database. *Radiat Oncol* 2018;**13** (1):196.
  111. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic proceedings* 2008;**83** (5):584-594.
  112. Morandi U, Stefani A, Golinelli M, et al. Results of surgical resection in patients over the age of 70 years with non small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;**11** (3):432-439.
  113. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;**89** (4 Suppl):225S-233S.
  114. Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M, et al. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;**20** (4):694-699.
  115. Nakanishi R, Yamashita T, Oka S. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for non-small cell lung cancer in patients with a Charlson comorbidity index score of two or more. *J Thorac Oncol* 2010;**5** (1):56-61.

116. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;**3** (4):282-289.
117. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, et al. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2001;**71** (3):956-960; discussion 961.
118. Okami J, Ito Y, Higashiyama M, et al. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;**90** (5):1651-1656.
119. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, et al. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2016;**11** (1):e5-16.
120. Pao W, Hutchinson KE. Chipping away at the lung cancer genome. *Nat Med* 2012;**18** (3):349-351.
121. Passlick B, Sitar I, Siemel W, et al. Significance of lymphangiosis carcinomatosa at the bronchial resection margin in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;**72** (4):1160-1164.
122. Pastorino U, Borasio P, Francese M, et al. Lung cancer stage is an independent risk factor for surgical mortality. *Tumori* 2008;**94** (3):362-369.
123. Paul S, Isaacs AJ, Treasure T, et al. Long term survival with thoracoscopic versus open lobectomy: propensity matched comparative analysis using SEER-Medicare database. *BMJ* 2014;**349**:g5575.
124. Pei G, Zhou S, Han Y, et al. Risk factors for postoperative complications after lung resection for non-small cell lung cancer in elderly patients at a single institution in China. *J Thorac Dis* 2014;**6** (9):1230-1238.
125. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007;**25** (12):1553-1561.
126. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012;**131** (5):1210-1219.
127. Port JL, Mirza FM, Lee PC, et al. Lobectomy in octogenarians with non-small cell lung cancer: ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;**92** (6):1951-1957.
128. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer

- incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013;**14** (9):813-822.
129. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;**10** (7):990-1003.
  130. Rich AL, Tata LJ, Stanley RA, et al. Lung cancer in England: information from the National Lung Cancer Audit (LUCADA). *Lung Cancer* 2011;**72** (1):16-22.
  131. Riquet M, Achour K, Foucault C, et al. Microscopic residual disease after resection for lung cancer: a multifaceted but poor factor of prognosis. *Ann Thorac Surg* 2010;**89** (3):870-875.
  132. Sacher AG, Le LW, Leighl NB, et al. Elderly patients with advanced NSCLC in phase III clinical trials: are the elderly excluded from practice-changing trials in advanced NSCLC? *J Thorac Oncol* 2013;**8** (3):366-368.
  133. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 2009;**15** (18):5626-5645.
  134. Sampsonas F, Kakoullis L, Lykouras D, et al. EBUS: Faster, cheaper and most effective in lung cancer staging. *Int J Clin Pract* 2018;**72** (2).
  135. Sanchez-Lorente D, Gomez-Caro A, Jimenez MJ, et al. Apnoeic oxygenation on one-lung ventilation in functionally impaired patients during sleeve lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;**39** (4):e77-79.
  136. Schulz C, Emslander HP, Riedel M. [Risk assessment of patients before lung surgery]. *Chirurg* 1999;**70** (6):664-673.
  137. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, et al. PROMETHEUS Innere Organe. Stuttgart, New York: *Georg Thieme Verlag* 2018.
  138. Shigemura N, Akashi A, Funaki S, et al. Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;**132** (3):507-512.
  139. Shiono S, Abiko M, Sato T. Postoperative complications in elderly patients after lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;**16** (6):819-823.
  140. Smelt J, Lovejoy CA, Thakker R, et al. Elective Lung Resections in the Elderly: Where Do We Draw the Line? *Thorac Cardiovasc Surg* 2020:10.1055/s-0039-3402725.

141. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;**132** (3 Suppl):277S-289S.
142. Spieth P, Koch T, Gama de Abreu M. Anaesthesiological management of one-lung anaesthesia. *Anesthesiologie & Intensivmedizin* 2009;**50**:86-+.
143. Stayner L, Welch LS, Lemen R. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases. *Annu Rev Public Health* 2013;**34**:205-216.
144. Steinfort DP, Vincent J, Heinze S, et al. Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: A randomized pragmatic trial. *Respiratory Medicine* 2011;**105** (11):1704-1711.
145. Stoelben E, Huber RM, Muller RP, et al. [Multimodality therapy for lung cancer]. *Internist (Berl)* 2010;**51** (11):1348-1357.
146. Strauss GM, Herndon II JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer: Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Journal of Clinical Oncology* 2006;**24** (18\_suppl):7007-7007.
147. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer: Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Journal of Clinical Oncology* 2004;**22** (14\_suppl):7019-7019.
148. Taeger D, Fritsch A, Wiethage T, et al. Role of exposure to radon and silicosis on the cell type of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 2006;**106** (4):881-889.
149. Thomas P, Doddoli C, Yena S, et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;**21** (6):1094-1099.
150. Thomas PA, Berbis J, Falcoz PE, et al. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;**45** (4):652-659; discussion 659.
151. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: *IARC Press* 2004.
152. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;**10** (9):1243-1260.

- 
153. Um SW, Kim HK, Jung SH, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;**10** (2):331-337.
  154. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. *Int J Environ Res Public Health* 2013;**10** (9):3886-3907.
  155. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *European Respiratory Journal* 2005;**26** (2):192-197.
  156. Walter J, Tufman A, Holle R, et al. "Age matters"-German claims data indicate disparities in lung cancer care between elderly and young patients. *PLoS One* 2019;**14** (6):e0217434.
  157. Walters S, Maringe C, Coleman MP, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. *Thorax* 2013;**68** (6):551-564.
  158. Wang BY, Huang JY, Hung WH, et al. Impact on Survival on Interval between Surgery and Adjuvant Chemotherapy in Completely Resected Stage IB-IIIa Lung Cancer. *PLoS One* 2016;**11** (11):e0163809.
  159. Wang L, Liu Y, Xu S. Prognostic factors for surgically managed patients with stage II non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;**8** (1):862-868.
  160. Weinmann M, Jeremic B, Toomes H, et al. Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;**39** (3):233-253.
  161. Weiss W. Lobe of origin in the attribution of lung cancer to asbestos. *Br J Ind Med* 1988;**45** (8):544-547.
  162. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;**86** (6):2008-2016; discussion 2016-2008.
  163. Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Relationship between pulmonary function and lung cancer surgical outcome. *European Respiratory Journal* 2005;**25** (4):594-599.
  164. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;**352** (25):2589-2597.
  165. Wisnivesky JP, Halm EA, Bonomi M, et al. Postoperative radiotherapy for elderly patients with stage III lung cancer. *Cancer* 2012;**118** (18):4478-4485.

- 
166. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIa lung cancer: observational cohort study. *BMJ* 2011;**343**:d4013.
  167. Wohlschläger J, Wittekind C, Theegarten D. Neue TNM-Klassifikation maligner Lungentumoren. *Der Pathologe* 2010;**31** (5):355-360.
  168. Yamashita T, Uramoto H, Onitsuka T, et al. Association between lymphangiogenesis-/micrometastasis- and adhesion-related molecules in resected stage I NSCLC. *Lung Cancer* 2010;**70** (3):320-328.
  169. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013;**45** (4):633-639.
  170. Yang F, Li X, Chen KZ, et al. Tolerability and toxicity of adjuvant cisplatin and gemcitabine for treating non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)* 2013;**126** (11):2087-2091.
  171. Yano T, Kawashima O, Takeo S, et al. A Prospective Observational Study of Pulmonary Resection for Non-small Cell Lung Cancer in Patients Older Than 75 Years. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017;**29** (4):540-547.
  172. Younis T, Al-Fayea T, Virik K, et al. Adjuvant chemotherapy uptake in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;**3** (11):1272-1278.
  173. Zamboni M, Lannes DC, Monteiro AS, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2004;**30**:108-114.
  174. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis* 2013;**5 Suppl 4**:S389-396.
  175. Zhan P, Zhu Q-Q, Miu Y-Y, et al. Comparison between endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and CT-guided transthoracic lung biopsy for the diagnosis of peripheral lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Translational Lung Cancer Research* 2017;**6** (1):23-34.
  176. Zhang L, Ou W, Liu Q, et al. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2014;**5** (1):50-56.
  177. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;**25** (3):447-468.
  178. Zuin A, Marulli G, Breda C, et al. Pneumonectomy for lung cancer over the age of 75 years: is it worthwhile? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;**10** (6):931-935; discussion 935.

## ANHANG

### Anhang 1: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8

*Tumorstadien nach UICC8<sup>66</sup>*

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

## Anhang 2: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC

*TNM-Klassifikation nach IASLC (8. Auflage)<sup>54, 66, 129</sup>*

Stadium	Kurzbeschreibung
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
- T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
- T1b	Größter Durchmesser > 1 und ≤ 2 cm
- T1c	Größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
T2	Größter Durchmesser > 3 bis ≤ 5 cm <u>oder</u>
-	Infiltration des Hauptbronchus <u>oder</u>
-	Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u>
-	Tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie bis in den Hilusbereich, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassend
- T2a	Größter Durchmesser > 3 bis ≤ 4 cm
- T2b	Größter Durchmesser > 4 bis ≤ 5 cm
T3	- Größter Durchmesser > 5 bis ≤ 7 cm <u>oder</u>
	- Infiltration von Thoraxwand (inkl. parietaler Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus oder parietalem Perikard <u>oder</u>
	- Zusätzlicher Tumor im selben Lungenlappen
T4	- Größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina <u>oder</u>
	- Zusätzlicher Tumor in anderem ipsilateralen Lungenlappen
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastase ipsilateral: Peribronchial, hilär oder intrapulmonal
N2	Lymphknotenmetastase ipsilateral mediastinal oder subcarinal
N3	Lymphknotenmetastase in kontralateralen mediastinalen oder hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit knotigem Befall, maligner Pleuraerguss, maligner Perikarderguss
M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
M1c	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen

**Anhang 3: Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation im Patientenkollektiv***Stadieneinteilung des Patientenkollektivs anhand der UICC8-Klassifikation\**

UICC	pT	pN	cM	≥ 70 Jahre		< 70 Jahre	
				n	%	n	%
IIA	T2b	N0	M0	10	8,7	14	7,0
IIB	T1a	N1	M0	1	0,9	2	1,0
	T1b	N1	M0	3	2,6	4	2,0
	T1c	N1	M0	4	3,5	1	0,5
	T2a	N1	M0	12	10,4	12	6,0
	T2b	N1	M0	6	5,2	11	5,5
	T3	N0	M0	19	16,5	39	19,4
IIIA	T1a	N2	M0	0	0,0	4	2,0
	T1b	N2	M0	1	0,9	9	4,5
	T1c	N2	M0	2	1,7	5	2,5
	T2a	N2	M0	8	7,0	8	4,0
	T2b	N2	M0	2	1,7	6	3,0
	T3	N1	M0	4	3,5	20	10,0
	T3	N2	M0	3	2,6	0	0,0
	T4	N0	M0	20	17,4	20	10,0
	T4	N1	M0	6	5,2	16	8,0
IIIB	T1c	N3	M0	0	0,0	1	0,5
	T2a	N3	M0	1	0,9	0	0,0
	T3	N1	M0	0	0,0	1	0,5
	T3	N2	M0	4	3,5	11	5,5
	T4	N2	M0	6	5,2	8	4,0
IIIC	T4	N3	M0	2	1,7	1	0,5
IVA	T1c	N0	M1a	0	0,0	1	0,5
	T3	N1	M1b	0	0,0	1	0,5
	T4	N1	M1b	0	0,0	1	0,5
IVB	T3	N0	M1c	0	0,0	1	0,5
	T3	N1	M1c	0	0,0	1	0,5

\* Vier Patienten (1,3 %) sind in dieser Tabelle nicht enthalten. Drei Patienten wurde cMX klassifiziert, ein weiterer pNX, so dass ein Stadium nicht zugeordnet werden konnte.

## **PUBLIKATION**

### **„Adjuvante Therapie in der Chirurgie des Lungenkarzinoms: Indikationsstellung und Therapieadhärenz bei betagten Patienten“**

Ansgar Scheffold, Bastian Eul, Maria Degen, Biruta Witte

Zentralblatt für Chirurgie 2021; 146(S01): 55 – 55; veröffentlicht am 06.09.2022

DOI: 10.1055/s-0041-1733380

### **„Adjuvante Therapie betagter Lungenkrebspatienten: Komparative Analyse von Indikationsstellung, Therapieadhärenz und Langzeitüberleben“**

Ansgar Scheffold, Bastian Eul, Maria Degen, Biruta Witte

Pneumologie 2022; akzeptiert am 31.03.2022

DOI: 10.1055/a-1818-6773

## **EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum

Unterschrift

## **DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Arbeit nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Frau PD Dr. Witte, meiner Doktormutter, für die Betreuung dieser Arbeit und die freundliche Hilfe und Unterstützung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen richtungsweisenden Gespräche auf fachlicher Ebene habe ich als Ermutigung und Motivation empfunden.

Ferner danke ich Frau Dr. Maria Degen und Herrn Dr. Schliesser für die Bereitstellung unentbehrlicher Daten zur adjuvanten Therapie.

Zudem möchte ich mich bei Frau Ley für die stets freundliche Unterstützung bei organisatorischen Angelegenheiten und die ständige Verfügbarkeit bedanken.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Onkel für die mehrfache kritische Durchsicht meiner Arbeit.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Freundin für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Motivation während der Vollendung dieser Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern und Großeltern, die mir während des gesamten Studiums mit ihrem motivierenden Beistand und der aufmerksamen und vielseitigen Unterstützung meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten.