

---

**DIE VIDEO-THORAKOSKOPISCHE LYMPHADENEKTOMIE**

**IM RAHMEN ONKOLOGISCHER LUNGENRESEKTIONEN**

**IM VERGLEICH ZUR THORAKOTOMIE**

---

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stropnicky, Pernilla Virginia

aus Lübeck

Gießen (2019)

Aus dem Fachbereich  
Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations-und  
Kinderchirurgie

Gutachterin: PD Dr. med. Biruta Witte

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Tag der Disputation: 18.11.2021

---

## INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1. Einleitung</b>		
1.1 Das Lymphsystem der Lunge		1
1.2 Das Lungenkarzinom	1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	2
	1.2.2 Symptomatik, Diagnostik und Staging	3
	1.2.3 Klassifikation und Stadiierung	5
	1.2.4 Stadienadaptierte Therapie	8
	1.2.5 Thoraxchirurgische Techniken	10
1.3 Ist die VATS-Lobektomie eine onkologisch adäquate Operation?		13
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung</b>		16
<b>3. Methoden</b>	3.1 Studiendesign	17
	3.2 Klinisches Vorgehen	18
	3.3 Datenerfassung	18
	3.4 Statistische Methoden	21
<b>4. Ergebnisse</b>	4.1 Demografie	22
	4.2 Tumorcharakterisierung	23
	4.3 Resektionsart	26
	4.4 Systematische Lymphadenektomie	28
	4.5 Lymphadenektomie im Seitenvergleich	30
	4.6 Klinischer Verlauf	40
	4.7 Überlebensdaten	45
<b>5. Diskussion</b>		52
<b>6. Zusammenfassung</b>		69
<b>7. Summary</b>		70
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b>		71
<b>9. Abbildungsverzeichnis</b>		73
<b>10. Tabellenverzeichnis</b>		75
<b>11. Literaturverzeichnis</b>		77
<b>12. Anhang</b>		83
<b>13. Ehrenwörtliche Erklärung</b>		89
<b>14. Danksagung</b>		90
<b>15. Lebenslauf</b>		91

---

## 1. EINLEITUNG

---

### **1.1 Das Lymphsystem der Lunge**

Das Lymphsystem der Lunge setzt sich aus den pulmonalen und den mediastinalen Lymphbahnen und Lymphknoten zusammen.

Das pulmonale Lymphsystem wird dabei in intrapulmonale und bronchopulmonale Lymphwege unterteilt. Die intrapulmonalen Lymphbahnen nehmen die Lymphe des Lungengewebes auf und führen diese den peribronchialen Lymphknoten auf den subsegmentalen, segmentalen und lobären Ebenen zu, die sich im peribronchialen Gewebe befinden. Diese leiten die Lymphe zu den hilären und interlobären Lymphknoten des bronchopulmonalen Systems.

Von dort fließt die Lymphe in die mediastinalen Lymphbahnen und Lymphknoten, die sich u. a. entlang der Trachea (subkarinal, tracheobronchial, prä- und paratracheal), der Aorta (sub- und paraaortal) und des Ösophagus' (paraösophageal) befinden. Über die paratrachealen Lymphbahnen gelangt die Lymphe schließlich linksseitig in den Ductus thoracicus und rechtsseitig in den Ductus lymphaticus dexter. Die Ductus münden jeweils in den linken und rechten Venenwinkel und führen die Lymphe dem venösen System zu [44, 51].

Zur sicheren Identifikation der Lymphknoten im Rahmen der Schnittbildgebung und zur leichteren intraoperativen Erfassung erfolgte die Zusammenfassung der Lymphknoten in Stationen und Darstellung in einer Lymphknotenkarte [30, 51, 54].

Die erste einheitliche Einteilung dieser Lymphknotenstationen (LNS) in eine Lymphknotenkarte wurde 1967 von Tsungo Naruke et al. erstellt [42]. Um die Abgrenzung der einzelnen Lymphknotenstationen durch anatomische Landmarken zu erleichtern, die intraoperativ einfach identifiziert werden können, entwickelte die American Thoracic Society (ATS) Narukes Lymphknotenkarte weiter. Es entstand die sog. Mountain-Dresler-Karte (MD-ATS-Map). Diese wurde von dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 1996 angenommen und fand vor allem in Nordamerika Anwendung. In Asien wurde jedoch weiterhin Narukes Karte verwendet.

Aufgrund von Diskrepanzen zwischen den beiden Karten bezüglich der Nomenklatur und Zuordnung von Lymphknoten kam es zur Überarbeitung und Entwicklung einer

einheitlichen Karte durch die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) in 2009 [30, 54]. Die IASLC-Karte von 2009 ordnet die Lymphknoten der Lunge in 14 Stationen ein. Die Nummerierung der Lymphknotenstationen erfolgt entlang des Tracheobronchialbaumes von proximal nach distal. Die proximalsten Lymphknoten sind die zervikalen und supraclavikulären Lymphknoten und entsprechen der ersten Station. Die Stationen 2 bis 9 werden dem mediastinalen und die Stationen 10 bis 14 dem intra- und bronchopulmonalen System zugeordnet [43].

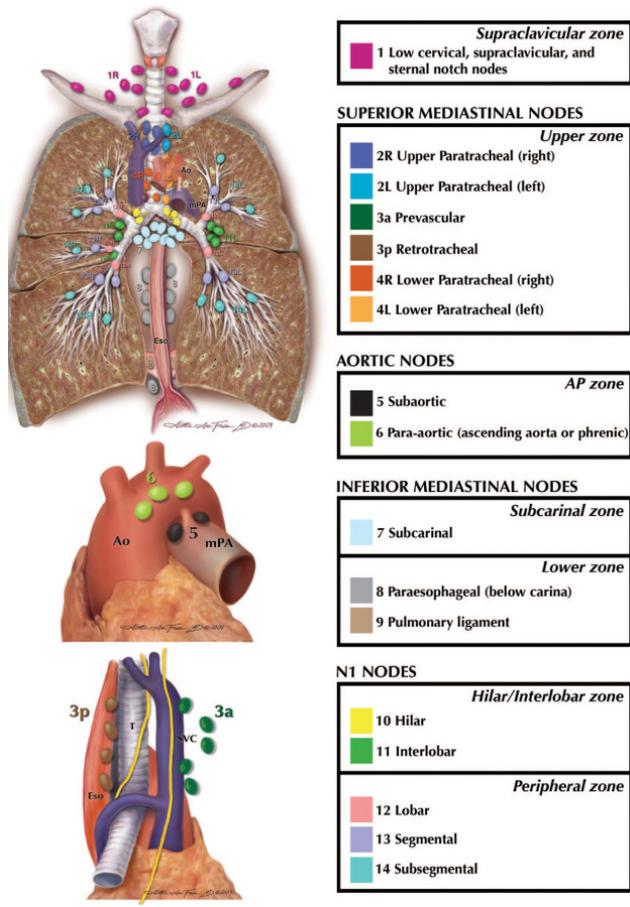


Abbildung 1: [54]

The IASCL Staging Lung Cancer Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 4(5):568 - 577, May 2009

## 1.2 Das Lungenkarzinom

### 1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Im Jahre 2014 wurde in Deutschland bei 34.560 Männern und bei 19.280 Frauen ein Lungenkarzinom neu diagnostiziert. Es ist damit die zweithäufigste Krebserkrankung. Höhere Inzidenzen weisen nur das Prostatakarzinom beim Mann und das Mammakarzinom bei der Frau auf. Insgesamt verstarben im gleichen Jahr 29.560 Männer und 15.524 Frauen am Lungenkarzinom in Deutschland. Mit einem Anteil von 24 % bzw. 15 % ist es die häufigste karzinombedingte Todesursache beim Mann und die zweithäufigste bei der Frau. Das mediane Erkrankungsalter beträgt bei den Männern 70

und bei den Frauen 69 Jahre [27].

Regional betrachtet wurden 2011 in Hessen 2.256 Neuerkrankungen bei den Männern und 1.122 Neuerkrankungen bei den Frauen gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenz von 77,1 bzw. 36,6 pro 100.000 Personen in Hessen (87,8 bzw. 43,9/100.000 in Deutschland) [28].

Weltweit gab es 1,8 Mio. Neuerkrankungen und 1,6 Mio. Sterbefälle im Jahr 2012. Damit lassen sich die deutschen epidemiologischen Daten auf die weltweiten Ergebnisse bzgl. der Todesratio übertragen. Weltweit ist das Lungenkarzinom für 13% der Krebsdiagnosen verantwortlich [63].

Sowohl der aktive als auch der passive Konsum von Zigarettenrauch ist der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms. Weltweit sind 80 % der Lungenkarzinome auf den Konsum von Zigaretten zurückzuführen. Passivraucher haben ebenfalls ein um 26 % erhöhtes Risiko zu erkranken. Alleine durch passiven Konsum sterben jährlich mehr als 260 Nierraucher in Deutschland an Lungenkarzinomen [23, 55, 56]. Der nationale Raucheranteil lag im Jahr 2013 bei 30 % der Männer und bei 20 % der Frauen [11]. In den letzten Jahren ist ein Anstieg der Raucherquote und entsprechend der Erkrankungsrate bei den Frauen und ein Rückgang bei den Männern in Deutschland zu verzeichnen [55, 56].

Weitere bekannte Risikofaktoren sind berufliche Schadstoffbelastungen mit u. a. Asbest, Chrom oder Nickel sowie die natürliche Radonbelastung [17, 25, 33, 57]. Offene Kochstellen und Feinstaubbelastung sind vor allem in Regionen wie China und Ostasien wichtige Risikofaktoren und u. a. für die weltweit steigende Inzidenz verantwortlich [61]. Ein Zusammenhang mit dem humanen Papillomavirus (HPV) oder humanen Immundefizienz-Virus (HIV) wird ebenfalls vermutet [55].

### 1.2.2 Symptomatik, Diagnostik und Staging

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik des Lungenkarzinoms ist im Erkrankungsverlauf meistens lange Zeit unspezifisch. Symptome können durch den Primärtumor und durch seine systemische Ausbreitung entstehen. Circa ein Drittel der Patienten zeigen zusätzlich noch unspezifische Allgemeinsymptome wie z.B. Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Schwächegefühl [4]. Symptome, die durch den Primärtumor verursacht werden, sind u.a. ein persistierender Husten, Belastungsdyspnoe und Hämoptysen. Zentrale Tumore

werden früher symptomatisch als periphere. Durch Ausbreitung des Primärtumors mit Infiltration und Affektion benachbarter Strukturen kann es zu folgenden Symptomen kommen: Bei Befall des Ösophagus treten Schluckstörungen auf; eine Heiserkeit entsteht durch den Befall des N. laryngeus recurrens; eine Infiltration der Thoraxwand und der Pleura parietalis verursacht Brustschmerzen.

Weiterhin können folgende Symptome durch die systemische Ausbreitung des Tumors entstehen: Schmerzen bei Knochenbefall; Übelkeit, Kopfschmerzen und Krampfanfälle durch eine zerebrale Metastasierung; ein Ikterus bei einem Leberbefall [17, 33, 61].

Durch den unspezifischen Charakter der Symptome sind Lungenkarzinome in einem lokalisierten Stadium in der Regel Zufallsbefunde. Eine Studie von McPhail zeigte, dass nur circa 20 % der Tumore in den lokalisierten Stadien diagnostiziert werden. Zwei Drittel der Patienten befanden sich bei Diagnosestellung im fortgeschrittenen, 49 % davon im metastasierten Stadium [39].

### *Diagnostik*

Zuerst erfolgt als Basisuntersuchung eine Röntgenaufnahme des Thorax p.a. und seitlich, folgend eine Spiral-Computertomographie (CT). Dabei zeigt sich das Lungenkarzinom oft als Rundherd, Raumforderung oder durch Atelektasenbildung bzw. durch Mediastinalverbreiterung [17, 33].

Die Probenentnahme zur histologischen Sicherung sollte zunächst über eine Bronchoskopie erfolgen. Eine CT-gesteuerte Feinnadelbiopsie, eine videoassistierte Thorakoskopie (VAT) oder Mediastinoskopie sollte nur durchgeführt werden, wenn weniger invasive Methoden nicht erfolgreich oder nicht durchzuführen waren [17, 33].

### *Staging*

Zur klinischen Stadiierung und Therapieplanung werden folgende Staginguntersuchungen durchgeführt: Die CT-Untersuchung des Thorax erlaubt eine Einschätzung der Operabilität. Zeichen wie eine Infiltration der Thoraxwand (cT3) oder der Mediastinalorgane (cT4) können im CT gut erkannt werden, so dass in über 90 % eine Einschätzung der technischen Resektabilität zutreffend vorausgesagt werden kann (vgl. S. 10, Operabilität) [37].

Für die Beurteilung des Lymphknotenstatus sind die bildgebenden Verfahren allerdings vor allem im Bereich des Mediastinums alleinig ungeeignet [17, 33]. Einerseits können vergrößerte Lymphknoten durch entzündliche Veränderungen der tumortragenden Lunge

oder durch eine zusätzlich bestehende kardiale Dekompensation verursacht sein. Andererseits können bildmorphologisch unauffällige Lymphknoten Mikrometastasen enthalten. Auch eine PET-CT-Untersuchung erbringt keinen ausreichenden Ausschluss einer nodalen Metastasierung. Besonders bei Lymphknotenvergrößerungen im Bereich von 16-20 mm fand sich eine breite Spanne mit malignen Befunden in 19-75 % sowie in 21 % bei zusätzlich durchgeführtem negativen FDG-PET-Scan einer Studie von De Langen et al. [9]. Insgesamt sind Lymphknoten über 10 mm in der kurzen Achse im CT suspekt und sollten vor einer kurativ intendierten Therapie des Primärtumors histologisch evaluiert werden. Zur Bestätigung einer lymphogenen Metastasierung kann eine endobronchiale Ultraschalluntersuchung (EBUS-TBNA) bzw. eine ösophageale Ultraschalluntersuchung mit Nadelaspiration (EUS-FNA) zielführend sein. Bei negativem Befund soll der Ausschluss chirurgisch durch eine Mediastinoskopie oder eine video-assistierte Thorakoskopie (VAT), spätestens jedoch durch die systematische Lymphadenektomie im Rahmen der operativen Tumorthherapie erfolgen [17, 33, 60]. Das systemische Staging wird entsprechend der häufigen Metastasierung in Leber, Nebennieren, Gehirn und Knochen mit einer Schädel-MRT-Untersuchung sowie einer Ganzkörper-PET-CT-Untersuchung durchgeführt. Ersetzt werden kann die PET-CT-Untersuchung durch eine Knochenszintigrafie mit CT und eine Sonographie des Abdomens oder durch eine Ganzkörper-MRT [17, 33].

### 1.2.3 Klassifikation und Stadiierung

#### *Histologie*

Die histopathologische Klassifikation der 4. Auflage der World Health Organisation (WHO) von 2015 unterscheidet über 50 verschiedene Entitäten von Lungentumoren entsprechend ihrer Herkunft in epitheliale, mesenchymale, lymphohistiozytische Tumore und in Tumore ektopischen Ursprungs. Die detaillierte Einteilung ist in Tabelle I im Anhang dargestellt (vgl. S. 83) [64]. Klinisch bedeutsam sind die drei Hauptgruppen der epithelialen Tumore: Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome sowie neuroendokrine Tumore.

Pulmonale Plattenepithelkarzinome werden weiterhin unterteilt in u. a. verhornend, nicht verhornend, basaloid sowie präinvasive Läsionen.

Pulmonale Adenokarzinome werden anhand ihres Infiltrationsverhaltens als präinvasive (Adenokarzinom in situ: AIS), minimalinvasive (minimalinvasives Adenokarzinom: MIA) und invasive Karzinome klassifiziert und in folgende histologische Subtypen

eingeorordnet: lepidische, papilläre, azinäre, mikropapilläre sowie solide Karzinome.

Unter den neuroendokrinen Tumoren der Lunge werden die Subtypen kleinzellige, großzellig-neuroendokrine Karzinome sowie typische und atypische Karzinoidtumore zusammengefasst [64].

Traditionell erfolgt klinisch weiterhin die grobe Klassifikation in kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) und in nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), zu denen die Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und die großzelligen Karzinome gehören. Die kleinzelligen Lungenkarzinome stellen circa 15 % und die Nicht-Kleinzelligen circa 85 % der epithelialen Lungenkarzinome dar [21, 67].

Mit 40 % ist das Adenokarzinom mittlerweile die am häufigsten vorkommende Entität. In 20 % der epithelialen Tumore werden Plattenepithelkarzinome und in 10 % großzellige Tumore nachgewiesen [70].

### *TNM-Klassifikation*

Jedes Lungenkarzinom wird zur prognostischen Einschätzung und Therapieplanung anhand der Ausbreitung des Primärtumors (T- Determinante), des Lymphknotenbefalls (N-Determinante) und des Vorhandenseins von Metastasen (M-Determinante) eingeteilt. Die Klassifikation erfolgt gemäß dem TNM-System der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [19]. Die 7. Version von 2009 wird im Folgenden erläutert [19] (vgl. Anhang, S. 83):

*T-Determinante:* Als T1 werden kleine Tumore bis 3 cm und als T2 Tumore bis 7 cm Durchmesser oder Tumore mit Infiltration der viszerale Pleura bzw. des Hauptbronchus´ klassifiziert. T3-Tumore reichen bis an die Hauptkarina heran oder infiltrieren die umgebenden Strukturen wie die parietale Pleura, das Perikard, das Zwerchfell oder die Brustwand. Bei Infiltration umgebender Organe, z. B. des Ösophagus´, liegt ein T4-Tumor vor.

*N-Determinante:* Ein N1-Stadium definiert den Befall von Lymphknoten im tumortragenden Lungenlappen, am entsprechenden Hilus oder interlobär, ein N2-Stadium den Befall von ipsilateralen mediastinalen Lymphknoten und ein N3-Stadium den Befall von kontralateralen oder subklavikulären Lymphknoten.

*M-Determinante:* Kontralaterale Tumorherde, maligne Pleuraergüsse oder Pleurakarzinosen definieren einen M1a-Status und extrapulmonale Metastasen einen M1b-Status [17].

Seit dem 01.01.2017 ist die 8. Version der TNM-Klassifikation verbindlich [18].

Im Vergleich zur 7. Version wird in der 8. Version u. a. der Tumordurchmesser stärker gewichtet und anhand von Untergruppierungen der T-Determinanten detaillierter unterschieden. Tumore mit einem Durchmesser von 5 cm werden nach der 7. Version als T2a und nach der 8. Version als T3 definiert. Ipsilaterale Lungenmetastasen werden in der 8. Version als T3 bzw. T4 klassifiziert, je nachdem, ob sie im tumortragenden oder in anderen Lappen lokalisiert sind. Pleura- und Perikardkarzinosen sowie kontralaterale Lungenmetastasen werden im Stadium M1a zusammengefasst. Das Ausmaß der extrathorakalen Metastasierung wird anhand der Anzahl vorliegender Organmetastasen in der 8. Version durch die Trennung in M1b (eine solitäre Organmetastase) und M1c (mehrere Metastasen oder Organe) stärker berücksichtigt. Aufgrund der kurzen Gültigkeit der neuen Klassifikation ist die 7. Version immer noch Grundlage für Prognosen und Therapieentscheidungen. Tabelle II im Anhang (vgl. S. 83) zeigt die detaillierte Klassifikation der 7. und 8. Version im Vergleich [18, 19].

### *Stadiierung*

Anhand der TNM-Klassifikation werden die Patienten in die klinischen Stadien nach den Empfehlungen der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) eingeordnet. Der Lymphknotenstatus als wichtigster prognostischer Faktor findet sich in der Stadiierung wieder [17, 18, 19, 33,].

In der 7. Version fasst das klinische Stadium I kleine Tumore ohne Lymphknotenbefall zusammen. Der Befall der hilären oder interlobären Lymphknoten (N1) definiert zumindest das Stadium II und der Befall der ipsilateralen mediastinalen Stationen (N2) das Stadium IIIA. Das Stadium III umfasst insgesamt eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren. Die 7. Version unterteilte technisch operable Patienten in das Stadium IIIA und i. d. R. inoperable Patienten in das Stadium IIIB. Das klinische Stadium IV ist durch den Nachweis von Organmetastasen (M1) definiert [19].

Aufgrund der Weiterentwicklung des Stagings sowie zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten wurde die obengenannte Unterscheidung in operable und nicht-operable Patienten des Stadiums III zunehmend unscharf. Die 8. Version unterteilt deshalb das Stadium III in drei Subklassen: im multimodalen Ansatz i.d.R. operable Patienten (IIIA), i.d.R nicht operable Patienten (IIIB) sowie Patienten mit lokal weit fortgeschrittenen Tumoren ohne chirurgischen Therapieansatz (IIIC). Des Weiteren

wurde das Stadium IA entsprechend des Tumordurchmessers in drei Subklassen sowie das Stadium IV entsprechend der Anzahl der Organmetastasen in zwei Subklassen unterteilt. Tabelle III im Anhang (vgl. S. 83) zeigt die detaillierte Stadieneinteilung der 7. Version und 8. Version [17, 18, 19, 33].

### *Prognose*

Mit 5-Jahres-Überlebensraten von 82 % haben kleine, nodal negative Tumore die beste Prognose. Bei Befall der peribronchialen bzw. hilären Lymphknoten sinkt die 5-Jahresrate auf 52 % - 47 % und bei Befall mediastinaler Lymphknoten auf 36 % - 19 % ab. Tabelle IV im Anhang (vgl. S. 83) zeigt die 5-Jahresüberlebensrate nach klinischer Stadieneinteilung entsprechend der 7. Auflage [19].

### 1.2.4 Stadienadaptierte Therapie

Die Therapie des Lungenkarzinoms ist stadienadaptiert und häufig multimodal. In einer interdisziplinären Tumorkonferenz, bestehend aus den Fachbereichen Onkologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie, Radiologie, Nuklearmedizin sowie Radioonkologie, wird über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten wie z. B. eine Induktionstherapie mit anschließender Resektion, eine definitive Radiochemotherapie, eine alleinige Strahlentherapie oder Chemotherapie entschieden. Grundlage dafür sind insbesondere das klinische Stadium, das Alter, die Komorbiditäten und die kardiopulmonale Funktionalität sowie die tägliche Aktivität des Patienten. Die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin empfehlen in ihrer gemeinsamen Leitlinie folgende Therapiestrategie [17, 33]:

In 25 - 30 % der Fälle werden die frühen Stadien I-II diagnostiziert [17, 61]. In diesen Stadien sowie dem Stadium T3N1 (IIIA) ist die Operation in kurativer Intention die Therapie der Wahl. Diese sollte bei ausreichender kardiopulmonaler Kapazität als Lobektomie mit systematischer Lymphadenektomie durchgeführt werden. Parenchymsparende Resektionen wie Segmentresektionen oder Keilresektionen sollten nur bei eingeschränkter Lungenfunktion oder Komorbiditäten wie z. B. der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) gewählt werden [16, 17, 33]. Bei zentraler oder lappenübergreifender Lokalisation des Tumors kann die Resektion auf eine Manschettenresektion, Bilobektomie oder Pneumonektomie ausgeweitet werden. Im Rahmen jeder kurativ intendierten Resektion wird eine systematische Lymphadenektomie empfohlen [17, 30, 33]. Funktionell inoperable Patienten in

lokalisierten Stadien erhalten eine definitive Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie [53].

Im Stadium IB kann und ab dem Stadium II soll nach der Resektion eine adjuvante Chemotherapie mit einer i. d. R. cisplatinhaltigen Kombination erfolgen. Bei mediastinalem Lymphknotenbefall ist eine adjuvante Radiochemotherapie indiziert [13, 29, 33]. Die Indikation zu adjuvanten Therapien basiert also auf dem Ergebnis der Lymphknotendissektion und hängt somit wesentlich von der Radikalität der Lymphadenektomie ab.

Das Stadium III bildet eine sehr heterogene Gruppe ab. Die i. d. R. noch operablen Patienten mit lokalisiertem Lymphknotenbefall (T3-4 N0-1) werden von den i. d. R. inoperablen Patienten (jedes T N3/ T3-4 N2) unterschieden. Dementsprechend stehen verschiedene Therapieschemata zur Verfügung. Bei Tumoren mit lokalisiertem Lymphknotenbefall kann eine Induktionschemotherapie mit anschließender Resektion erfolgen. Bei disseminiertem Lymphknotenbefall kann eine definitive Radiochemotherapie, eine alleinige Strahlentherapie oder eine alleinige Chemotherapie Therapie der Wahl sein. Die Therapieentscheidung wird entsprechend der Komorbiditäten individuell getroffen [33].

Im Stadium IV wird in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes meist eine palliative Chemotherapie oder eine Best-Supportive-Care-Therapie angewandt [17, 33].

Bei nicht kurativ behandelbaren Patienten mit nicht-plattenepithelialen Tumoren sowie plattenepithelialen Tumoren bei Nierauchern soll das Tumorgewebe molekulargenetisch und immunhistologisch untersucht werden, um die Therapie um neue systemische Therapeutika zu erweitern. Untersucht wird auf EGFR-Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen und BRAF-V600-Mutationen. Eingesetzt werden anschließend u. a. Anti-EGFR-Antikörper wie z. B. Necitumumab, Tyrosinkinasehemmer sowie Anti-VEGF-Antikörper wie Bevacizumab [17, 33]. Des Weiteren soll bei therapie-naiven Patienten die PD-L1-Expression erhoben werden. Patienten ohne o. g. Mutation mit einer PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  sollten als Erstlinie eine Immuntherapie mit Pembrolizumab erhalten [17, 49]. Beträgt die Expression  $< 50\%$ , so wird eine platinhaltige Kombinationstherapie empfohlen [33].

### *Operabilität*

In der onkologischen Thoraxchirurgie unterscheidet man eine technische, eine

onkologische sowie eine funktionelle bzw. allgemeine Dimension der Operabilität. Die technische Operabilität wird präoperativ im Rahmen des Stagings anhand der Bronchoskopie und des Thorax-CT eingeschätzt (vgl. S. 4) [37]. Bei ausgedehntem mediastinalen Befall oder Fernmetastasierung erbringt eine operative Therapie keine Prognoseverbesserung und ist daher aus onkologischen Gründen nicht indiziert (onkologische Inoperabilität) [17, 33].

Die funktionelle Operabilität wird vor Lungenresektionen durch eine Lungenfunktionsuntersuchung und eine Bodyplethysmographie mit Bestimmung der Diffusionskapazität geprüft. Als operabel gelten Patienten mit einer FEV1 >1,5 l für eine Lobektomie bzw. > 2 l für eine Pneumonektomie oder ab einer Diffusionskapazität (DLCO) > 60 % in der Lungenfunktion [15]. Diese Patienten benötigen keine weiteren Untersuchungen. Bei Grenzfällen stehen als weitere Untersuchungen zur Differenzierung der Operabilität eine Blutgasanalyse in Ruhe, die quantitative Lungenperfusionsszintigraphie sowie die Spiroergometrie zur Verfügung [17, 33, 40]. Loewen et al. zeigten in einer Studie, dass bei einer FEV1 bzw. DLCO < 70 % bei einer maximalen Sauerstoffaufnahme > 15ml/min/kg in der Spiromergometrie kein erhöhtes Risiko einer Lungenresektion vorliegt [3, 17, 35]. Neben der pulmonalen Kapazität sind zusätzlich der Allgemeinzustand und die Vorerkrankungen des Patienten entscheidend für die chirurgische und anästhesiologische Freigabe zur Resektion [17, 33].

### 1.2.5 Thoraxchirurgische Techniken

Lungenresektionen können über zwei unterschiedliche Zugangsstrategien durchgeführt werden: Während bis vor einigen Jahren die offene Resektion über eine Thorakotomie als das Standardverfahren galt, gewinnen seit 1992 die minimalinvasiven, videothorakoskopischen Lungenresektionen zunehmend an Bedeutung [41, 43, 50, 52].

In der offenen Thoraxchirurgie ist der am häufigsten verwendete Zugangsweg die anterolaterale Thorakotomie, weil diese eine bessere Übersicht sowie Erreichbarkeit aller bedeutenden Strukturen bei geringerer Traumatisierung der Brustwandmuskulatur im Vergleich zur posterolateralen Thorakotomie ermöglicht. Dabei stellt die vordere Axillarlinie die mediale Begrenzung und die hintere Axillarlinie die laterale Begrenzung dar. Die Inzision wird über einen circa 15 cm großen Hautschnitt entlang des 4. Interkostalraumes durchgeführt. Bei Prozessen im oberen Thoraxbereich kann die Eröffnung kranialer, entsprechend dem 3.-4. Interkostalraum, und bei Prozessen im unteren Thoraxbereich kaudaler in Höhe des 5.-7. Interkostalraumes gewählt werden [43,

65]. Nach Durchtrennung der Haut sowie des subkutanen Fettgewebes wird der M. latissimus dorsi geschont und nach dorsal mobilisiert. Der M. serratus anterior wird in Längsrichtung seiner Fasern gespalten. Besondere Sorgfalt sollte auf die Schonung des N. thoracicus longus sowie der begleitenden Gefäße gelegt werden. Nach Eröffnung des Brustkorbes am Oberrand der jeweiligen Rippe wird ein Rippenspreizer zur Vergrößerung des Interkostalraumes eingebracht.

Bei besonders großen Befunden im Thorax kann die Thorakotomie nach ventral sowie nach dorsal erweitert werden. Bei einem sehr starren Brustkorb oder schmalen Interkostalräumen ermöglicht die gezielte Kostotomie eine verbesserte Übersicht.

Im Vergleich zur anterolateralen werden bei der posterolateralen Thorakotomie sowohl der M. latissimus dorsi als auch der M. serratus anterior durchtrennt. Aufgrund des größeren Zugangstraumas ist dieser Zugangsweg speziellen Indikationen vorbehalten [43].

Unter video-assistierter thorakoskopischer Chirurgie (VAT/VATS) werden in der Thoraxchirurgie Eingriffe unter Sicht einer endoskopischen Kamera mit Staboptik über kleinere Inzisionen ohne Verwendung eines Rippenspreizers zusammengefasst [43, 52]. Hierbei gibt es verschiedene Techniken, die sich vor allem in der Anzahl und Länge der Inzisionen unterscheiden.

Am häufigsten wird der anteriore Zugang gewählt, d. h. der Operateur sowie das Videothorakoskop sind ventral am Patienten platziert. Der Zugang erfolgt über das Einbringen von i. d. R. drei 10 mm durchmessenden Trokare. Der erste ventrokaudale Trokar wird für die Führung der Kamera eingebracht. Die Position ist in der mittleren Axillarlinie zwischen dem 6. bis 8. Interkostalraum abhängig von der angestrebten Resektion sowie des Habitus und des Zwerchfellstandes des Patienten zu wählen. Der dorsokaudale Trokar wird im gleichen Interkostalraum entlang der Linie des Angulus inferior scapulae unter Sicht positioniert. Je nach Resektion kann am Vorderrand des M. latissimus dorsi auf Höhe der oberen Lungenvene ein dritter Trokar oder zur Entfernung größerer Präparate hier eine ca. 3-4 cm große sogenannte Hilfsthorakotomie angelegt werden [43]. Je nach Zentrum werden alternative Zugänge bis hin zur uniportalen Technik mit nur einer Thoraxinzision verwendet.

Die folgenden grundlegenden Schritte zur Resektion eines Lungenlappens sind sowohl beim offenen als auch beim video-thorakoskopischen Verfahren dieselben.

Nach Eröffnung des Brustkorbes werden, falls notwendig, pleurale Adhäsionen gelöst, die Lunge vollständig mobilisiert und der Hemithorax vollständig exploriert, um

klinisches Stadium, Operationsindikation und Resektabilität zu überprüfen. Dann werden das Ligamentum pulmonale und die perihiläre Pleuraumschlagfalte durchtrennt und der Hilus freipräpariert. Hierbei kann bereits die Entfernung von Lymphknoten wie z. B. die Dissektion des Ligamentums pulmonale durchgeführt werden. Die Pulmonalvene, die Pulmonalarterie sowie der entsprechende Bronchus des zu entnehmenden Lappens oder Segmentes werden dargestellt und einzeln abgesetzt. Die Absetzung erfolgt in der Regel mittels Klammernahtgerät. Nach der Präparation des Lappenspaltes und ggf. der Durchtrennung von Parenchymbrücken wird das Resektat in einem geeigneten Beugebeutel über die Thorakotomie bzw. Hilfsthorakotomie entnommen. Anschließend wird die systematische Lymphadenektomie entsprechend der ESTS-Leitlinie (vgl. S. 14) durchgeführt [30]. Nach Ausschluss bzw. Versorgung von Luftfisteln wird in der Regel eine Thoraxdrainage eingebracht und der Brustkorb verschlossen [43].

#### Lymphadenektomie:

Die Lymphadenektomie ist ein unverzichtbarer Schritt der operativen Behandlung von Lungenkarzinomen (vgl. S. 5, S. 9) [8, 30, 33, 46, 59]. Eine Verlängerung des Langzeitüberlebens nach einer akkuraten Lymphadenektomie wurde bereits 1976 von Naruke et al. berichtet [41]. Die Durchführung der systematischen Lymphadenektomie, die bis heute Bestand hat, wurde 1967 ebenfalls durch Naruke et al. beschrieben [42, 51, 17].

Heutzutage werden zwei Vorgehensweisen der Lymphadenektomie unterschieden: das Lymphknotensampling und die Lymphknotendissektion [8, 43, 59].

Das Lymphknotensampling bedeutet die Entfernung von einzelnen Lymphknoten. Bei dem selektiven Sampling werden auffällige Lymphknoten entfernt. Bei dem systematischen Sampling wird ein Lymphknoten jeder Station entnommen und repräsentativ für diese Station untersucht.

Bei der systematischen Lymphknotendissektion werden alle Lymphknoten und -bahnen der jeweiligen Station entlang der anatomischen Landmarken mit dem umgebenden Fettbindegewebe en bloc reseziert [43].

Die systematische Lymphknotendissektion ermöglicht im Gegensatz zum Sampling eine R0-Resektion des Lymphabstromgebietes sowie ein akkurates nodales Staging und basierend darauf die korrekte Indikationsstellung einer adjuvanten Therapie (vgl. S. 9) [42]. Für die Stadiierung und die anschließende Wahl der stadienadaptierten Therapie ist eine sichere Evaluation unverzichtbar (vgl. S. 5). Bei einem Lymphknotenbefall ist

immer eine stratifizierte adjuvante Therapie indiziert: Bei Nachweis eines N1-Befalls erfolgt eine alleinige Chemotherapie. Bei Nachweis eines N2-Befalls wird mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt. Deswegen kann eine nicht ausreichend radikale Lymphadenektomie nicht nur zum Zurücklassen von Tumorgewebe, sondern auch zu einer Unterstadiierung und einer Untertherapie führen und auf diese Weise die Behandlungsaussichten zusätzlich verschlechtern [13, 33, 42, 59, 60].

Tatsächlich zeigte sich in einigen komparativen Studien, dass die systematische Lymphknotendisektion das Langzeitüberleben und die lokale Tumorkontrolle verbessern kann [30, 42, 46, 59]. Dem Lymphknotenstatus und der systematischen Lymphknotendisektion als wichtigste prognostische Faktoren trägt auch die 2006 erschienene Leitlinie der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Rechnung. Diese empfiehlt die systematische Lymphknotendisektion für jede onkologische Lungenresektion unter Dissektion folgender Stationen durchzuführen [30]:

- subkarinal (Station 7)
- paraösophageal (Station 8)
- Ligamentum pulmonale (Station 9)
- zusätzlich bei rechtsseitigen Tumoren: hoch- und tiefparatracheal sowie tracheobronchial rechts (Station 2R/4R)
- zusätzlich bei linksseitigen Tumoren: sub- und paraaortal (Station 5/6) und tiefparatracheal bis tracheobronchial links (Station 4L)

### **1.3 Ist die VATS-Lobektomie eine onkologisch adäquate Operation?**

Seit Einführung der video-thorakoskopischen Lobektomie in 1992 muss sich die VATS-Lobektomie mit der offenen Lobektomie messen lassen [2, 5, 32, 52, 69]. Besonders in Frage gestellt wird die systematische Lymphadenektomie und resultierend daraus die Vergleichbarkeit der Langzeitergebnisse. Niedrigere Upstagingraten (vgl. S. 15) und geringere Anzahlen dissezierter Lymphknotenstationen ließen immer wieder Zweifel an der Radikalität und der Anwendbarkeit als adäquates onkologisches Operationsverfahren aufkommen und verzögerten so die Entwicklung der VATS [2, 32, 34, 38, 69].

Seit Bekanntwerden der klinischen Vorteile video-thorakoskopischer Operationen nimmt der VATS-Anteil stetig zu [41, 50]. Beschrieben sind geringere postoperative Schmerzen, niedrigere Raten an postoperativen Komplikationen, kürzere Verweildauer und Drainagezeiten sowie schnellere Patientenerholung [5, 6, 14, 24, 31, 45, 48, 58]. Handy et al. zeigten in ihrer Studie, dass sich video-thorakoskopisch operierte Patienten im

Vergleich zu offen operierten Patienten schneller physisch und psychisch erholt haben. Die Rate an Krankenhauswiederaufnahmen sowie die Notwendigkeit von schmerzstillender Medikation waren in der VAT-Gruppe geringer [20]. Eine reduzierte Anzahl an postoperativen pulmonalen Komplikationen, ein niedrigerer Bedarf an Physiotherapie sowie schnellere Mobilität bei video-thorakoskopisch operierten Patienten bestätigten Agonstini et al. 2017 [1]. Aus diesen Gründen gewinnt die VAT vor allem in der Therapie der frühen Stadien an Bedeutung [1, 5, 41, 68].

Jedoch werden trotz der gezeigten klinischen Vorteile nur circa 25 % der Lobektomien video-thorakoskopisch durchgeführt [36, 41, 50]. Gründe dafür sind die weiterhin bestehenden Zweifel an der Radikalität der Lymphadenektomie und damit verbunden die Zweifel an einem äquivalenten Langzeitüberleben im Vergleich zur Thorakotomie [2, 10, 34, 69].

Komparative Studien wie z. B. von Ramos et al. zeigten zunächst keine Unterlegenheit der VATS in der Lymphadenektomie und widerlegten anfängliche Zweifel. Ramos et al. untersuchten 296 Patienten, davon 96 video-thorakoskopisch und 200 offen operierte Patienten. Sie fanden höhere Anzahlen insgesamt entnommener Lymphknoten sowie vergleichbare Anzahlen mediastinal entnommener Lymphknoten und dissezierter Lymphknotenstationen über den video-thorakoskopischen Zugang [48]. Ähnliche Ergebnisse waren ebenfalls in einer Studie von Palade et al. nachweisbar. Darüber hinaus wurde eine verbesserte Visualisierung der einzelnen Lymphknotenstationen durch das optische System beschrieben [47].

Dem widersprechend fanden Denlinger et al. in ihrer retrospektiven Studie eine signifikant niedrigere Rate an entnommenen Lymphknoten der subkarinalen Station (0,6 vs. 1,2  $p=0,002$ ), die gemäß der ESTS-Leitlinie in jedem Patienten zu evaluieren ist [10]. Zusätzlich erhoben Zhang et al. 2016 in ihrer Metaanalyse eine verbesserte Lymphadenektomie bei offen operierten Patienten und aktualisierten durch die erneut aufkommenden Zweifel die Kontroverse. Zhang et al. untersuchten 29 Studien mit insgesamt 6.247 Patienten, davon 2.763 video-thorakoskopisch und 3.484 offen operierte Patienten. Insgesamt zeigte sich in ihrer Metaanalyse eine signifikant niedrigere Anzahl an insgesamt und an mediastinal resezierten Lymphknoten sowie eine niedrigere Anzahl dissezierter N1-Stationen über den video-thorakoskopischen Zugang im Vergleich zum offenen Vorgehen [69].

Niedrigere Upstaging-Raten in video-thorakoskopisch resezierten Patienten in Studien von Martin et al. und Licht et al. unterstützten die Zweifel [34, 38]. Der pathologische

Nachweis von nodalen Metastasen bei klinisch unauffälligen Patienten (cN0) wird als nodales Upstaging bezeichnet und ist ein Surrogatparameter für die Radikalität der Lymphknotendissektion. Höhere Raten sprechen für eine akribischere Evaluation, niedrigere Raten lassen Zweifel an der Radikalität aufkommen. Da Patienten mit nodalem Upstaging postoperativ einer adjuvanten Therapie zugeführt werden sollten, kommt den Upstagingraten eine therapeutische und prognostische Bedeutung zu (vgl. S. 9) [13, 17, 29, 42]. Die randomisierte Studie aus Dänemark von Licht et al. untersuchte insgesamt 1.513 Patienten von 2007 bis 2011. Die N1-Upstagingraten (cN0 zu pN1) lagen bei 8,1 % vs. 13,1 % ( $p < 0,001$ ) und die N2-Upstagingraten (cN0 zu pN2) bei 3,8 % vs. 11,5 % ( $p < 0,001$ ) in video-thorakoskopisch im Vergleich zu offen operierten Patienten [34]. Martin et al. untersuchten 797 offen und 187 video-thorakoskopisch operierte Patienten im Zeitraum von 2010 bis 2012. Sie fanden ebenso deutlich niedrigere N1-Upstagingraten (5,9 % vs. 8,2 %) und N2-Upstagingraten (3,2 % zu 5,8 %) bei VAT-Resektionen [38]. Unterstützende Ergebnisse mit niedrigeren N1-Upstagingraten (6,7 % vs. 9,3 %) bei vergleichbaren N2-Upstagingraten (4,9 % vs. 5,0 %) fanden auch Boffa et al. in ihrer retrospektiven Studie mit 11.531 untersuchten Patienten. Sie stellten dadurch die Vollständigkeit der Lymphadenektomie in Frage und forderten mehr Achtsamkeit bei der Evaluation der peribronchialen und hilären Stationen in video-thorakoskopisch operierten Patienten [2].

Zusammenfassend zeigt sich immer noch ein niedriger Anteil an anatomischen VATS-Resektionen in der onkologischen Thoraxchirurgie trotz lange bekannter klinischer Vorteile, denn es bestehen weiterhin starke Zweifel an der Radikalität der VAT-Lymphadenektomie sowie an der Wertigkeit dieser als adäquate onkologische Therapie [10, 34, 38, 50, 69]. Dies beruht auf kontroversen Daten zur Lymphadenektomie und auf unsicheren, spärlichen Daten bezüglich der Auswirkungen auf die Langzeitergebnisse [34, 69]. Die Kontroverse, ob eine radikale Lymphadenektomie im Rahmen einer VATS möglich ist, besteht bis heute, spaltet die Gesellschaft der Thoraxchirurgen und begleitet die aufstrebende roboter-assistierte Thoraxchirurgie [41].

---

## 2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

---

Ist die VATS-Lobektomie eine onkologisch adäquate Operation?

Um die Beantwortung dieser seit Erstbeschreibung der onkologischen VATS-Lobektomie in 1992 offenen und bis heute kontrovers diskutierten Frage voranzubringen, vergleichen wir die onkologische Wertigkeit der video-thorakoskopischen mit der offenen Lymphadenektomie hinsichtlich chirurgischer Radikalität und Langzeitüberleben in primär operativ behandelten Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im klinischen Stadium I.

Dazu wenden wir uns den drei Kernpunkten dieser Kontroverse zu:

Erstens: Sind die Vorbehalte hinsichtlich der Radikalität berechtigt: Welche und wie viele Lymphknotenstationen werden disseziert?

Dann: Manifestieren sich die vorbeschriebenen Vorteile der VATS in der Klinik: Wie gestaltet sich der postoperative Verlauf?

Schließlich: Ist all dieses onkologisch relevant: Welches Langzeitüberleben wird erreicht?

---

### 3. METHODEN

---

#### **3.1 Studiendesign**

In dieser retrospektiven, komparativen, monozentrischen Kohortenstudie wurden alle Lungenkarzinompatienten eingeschlossen, die sich von Januar 2001 bis Dezember 2015 am Universitätsklinikum Gießen einer stadiengerechten, kurativ intendierten anatomischen Lungenresektion mit systematischer Lymphadenektomie zur Behandlung eines Lungenkarzinoms im klinischen Stadium I, entsprechend eines nodal negativen Tumors bis 5 cm Durchmesser gemäß TNM UICC 7. Version 2009, unterzogen haben [19]. Unsere institutionelle Ethikkommission befürwortete am 08. März 2016 die Durchführung der Studie.

Die primären Endpunkte der Studie waren die Anzahl der dissezierten mediastinalen Lymphknotenstationen sowie das Langzeitüberleben. Als sekundärer Endpunkt wurde das klinische Ergebnis anhand der postoperativen Verweil- und Drainagedauern gewählt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit vorangegangenen Thoraxoperationen mit einer durchgeführten Lymphadenektomie sowie Fälle mit einer komplikationsbedingten Konversion von der Thorakoskopie zur Thorakotomie. Eine primär video-thorakoskopische Evaluation einer Raumforderung mit Konversion bei Nachweis eines Karzinoms im Schnellschnitt wurde in die Thorakotomiegruppe aufgenommen.

Weitere Ausschlusskriterien waren Manschettenresektionen, erweiterte Lobektomien mit Bronchusplastik sowie Pneumonektomien, so dass nur Patienten mit video-thorakoskopisch angehbaren Befunden analysiert wurden. Dazu gehören Segmentresektionen, einfache Lobektomien und einfache Bilobektomien.

Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine fehlende Dokumentation (fehlende Pathologiebefunde und Operationsberichte) zum primären Endpunkt der Lymphadenektomie. Unvollständige Daten zu Nebenkriterien waren kein Ausschlusskriterium.

Die Patienten wurden nach der Art des operativen Zugangs entweder der Studiengruppe „Video-assistierte Thorakoskopie“ (kurz: „VAT“) oder der Vergleichsgruppe „Thorakotomie“ (kurz: „TT“) zugeordnet.

Eine Besonderheit des Gießener Kollektivs bestand darin, dass Lungenkarzinome bis 2011 grundsätzlich offen und danach Lungenkarzinome im klinischen Stadium I grundsätzlich video-thorakoskopisch operiert wurden (vgl. S. 26).

### **3.2 Klinisches Vorgehen**

Die Patienten erhielten präoperativ ein lungenkarzinom-spezifisches Initialstaging mit Thorax-CT, Bronchoskopie mit der Möglichkeit zur EBUS-TBNA, FDG-PET-CT und kranialer Schnittbildgebung möglichst mittels MRT sowie eine Lungenfunktionsdiagnostik. Die histologische Sicherung wurde bronchoskopisch, CT-stanzbioptisch oder intraoperativ durch diagnostische Keilresektion und Schnellschnittuntersuchung vorgenommen. Alle Patienten wurden im interdisziplinären Tumorboard unseres universitären onkologischen Zentrums vorgestellt.

Die VATS erfolgte in Dreiloch-Technik über eine circa 5 cm lange anteriore Minithorakotomie ohne Verwendung eines Rippenspreizers und zwei 11 mm-Schraubtrokare. Die Thorakotomie erfolgte über einen ca. 15 cm langen Schnitt unter Verwendung eines Rippenspreizers.

Alle Eingriffe waren kurativ indiziert, so dass eine möglichst radikale Lymphadenektomie angestrebt wurde. Die Lymphadenektomie erfolgte nach den Empfehlungen der ESTS-Leitlinie (vgl. S. 13) [30]. Die Resektionen erfolgten in Intubationsnarkose mit Lungenseparation durch Doppellumenintubation. Die Schmerztherapie erfolgte gemäß WHO-Stufenschema Stufe III. Planmäßig war am ersten Tag die Verlegung aus dem Überwachungsbereich auf Normalstation und die Entlassung einen Tag nach Drainagezug vorgesehen. Kriterien für einen Drainagezug waren die vollständige Wiederausdehnung der Restlunge, das Fehlen relevanter Parenchymfisteln und eine rückläufige Flüssigkeitsexkretion. Die programmierte Tumornachsorge geschah sowohl im Klinikum als auch dezentral im niedergelassenen Bereich. Die entsprechende Zusammenführung aller onkologisch relevanten Befunde inklusive Nachsorge erfolgte durch die Tumordokumentation (GTDS) unseres Zentrums.

### **3.3 Datenerfassung**

Das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) war von 1999 an etabliert, um die Erfassung und Verarbeitung der Daten von Tumorpatienten zu vereinheitlichen. Die in dieser Datenbank routinemäßig ab 2001 gespeicherten thoraxonkologischen Daten bildeten die Grundlage für die Patientenidentifikation.

Ebenfalls hierin enthalten waren demographische Daten wie das Geburtsdatum und das Geschlecht, onkologische Daten wie die Lokalisation des Tumors, die Tumorentität, das Grading, die cTNM- und pTNM-Klassifizierung sowie das Sterbedatum. Das

Langzeitüberleben wurde ausgehend vom Operationsdatum bis zum Sterbedatum berechnet. Des Weiteren enthalten waren chirurgische Daten wie die Art der Resektion, der operative Zugang und das Operationsdatum. Fehlende Daten wurden mit Hilfe der stationären Dokumentation, der Operationsberichte, der Entlassungs- sowie der Pathologieberichte ergänzt. Aus den Pathologie- und den Operationsberichten wurden die Tumorgöße, die Gesamtanzahl der entnommenen Lymphknoten und die Art und Anzahl der dissezierten Lymphknotenstationen extrahiert.

Die Lymphknotenzuordnung in die Lymphknotenstationen wurde anhand der anatomischen Bezeichnungen in den Operations- sowie Pathologieberichten gemäß der Lymphknotenkarte der IASLC von Rusch et al. vorgenommen (Abb. 1, vgl. S. 2) [54]. Fehlte die exakte Anzahl entnommener Lymphknoten pro Station oder wurden keine Lymphknoten im entnommenen Gewebe histologisch nachgewiesen, wurde diese Station als „disseziert“ notiert.

Da die Lymphknotenstationen lobär, segmental und subsegmental (Stationen 12-14) stets mit dem Lungenresektat entnommen wurden, sind diese nicht mit in die Auswertung aufgenommen. Die Lymphknotenstationen interlobär (Station 10) und hilär (Station 11) wurden als N1-Lymphknotenstationen ausgewertet.

Als mediastinale oder N2-Lymphknotenstationen wurden in Übereinstimmung mit den Lymphknotenkarte von Rusch et al. (Abb. 1, vgl. S. 2) folgende Stationen ausgewertet:

- hoch paratracheal (Station 2)
- prä- und paratracheal sowie tracheobronchial (Station 4, überwiegend rechts)
- retrotracheal (Station 3, nur rechts)
- subaortal (Station 5, nur links)
- paraaortal (Station 6, nur links)
- subcarinal (Station 7)
- paraösophageal (Station 8)
- Ligamentum pulmonale (Station 9)

Da die durchzuführende Lymphadenektomie von der Seitenlokalisierung des Tumors abhängig ist, enthält diese Studie auch eine seitengetrennte Auswertung der Lymphadenektomie.

Alle Fälle wurden anhand des Tumordurchmessers unter Berücksichtigung einer Pleurainvasion aus den Pathologieberichten einheitlich gemäß der 7. Version TNM UICC klassifiziert [19].

Aus der stationären Dokumentation, den Befunden der radiologischen Untersuchungen,

den Operationsberichten sowie den Entlassungsberichten wurden die Drainagezeit, die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes, die aufgetretenen Komplikationen und die zusätzlich benötigten Maßnahmen sowie die Krankenhausmortalität erhoben.

Die Drainagezeit gibt die Länge der postoperativen Drainagetherapie in Tagen an, den Operationstag nicht mitgerechnet. Die Drainagezeit umfasst dabei die Therapie mit denjenigen Thoraxdrainage(n), die intraoperativ gelegt wurde(n), bis zum Zug der letzten dieser Drainagen, unabhängig von deren Anzahl. Die erneute Anlage einer Drainage nach vorangegangener kompletter Entfernung aller intraoperativ eingelegten Drainagen wurde nicht zur postoperativen Drainagezeit gezählt, sondern als Re-Intervention ausgewertet. Die postoperative Verweildauer gibt die Länge des postoperativen Aufenthaltes in Tagen an, beginnend am ersten postoperativen Tag.

Die Komplikationen wurden unterteilt in chirurgische-technische und in pulmonale, kardiovaskuläre und sonstige Komplikationen. Es wurden die Art und Anzahl der aufgetretenen Komplikation und die Anzahl der betroffenen Patienten betrachtet. Da bei einem Patienten mehrere Komplikationen auftreten können, übertrifft die Anzahl der Komplikationen die Anzahl der betroffenen Patienten ( $n$  Komplikationen  $>$   $n$  Patienten). Zur Erfassung des Parameters „prolongierte postoperative Schmerzen“ haben wir die Entlassungsberichte herangezogen. Über das normale Maß hinausgehende postoperative Schmerzen wurden angenommen, wenn folgende Hinweise darauf hindeuteten: explizite Erwähnung in den Nebendiagnosen, dem Verlauf oder dem empfohlenen Prozedere, oder eine dokumentierte Abweichung von der analgetischen Standardtherapie (= zwei Analgetika, darunter maximal ein mittelstarkes Opioid).

Zur Erfassung des Parameters „Blutung/Nachblutung“ wurden die Operationsberichte, die Entlassungsberichte sowie die stationäre Dokumentation gesichtet. Eine hämorrhagische Komplikation wurde angenommen, wenn ein Hämatothorax, ein Thoraxwandhämatom, eine intraoperative Blutung mit Maßnahmen zur Blutstillung oder Hämatomausräumung oder ein erhöhter Transfusionsbedarf (von mehr als zwei Erythrozytenkonzentraten) dokumentiert waren.

Die bereits vorhandenen Daten des GTDS wurden hinsichtlich Einschluss- und Ausschlusskriterien gesichtet. Die eingeschlossenen Fälle wurden in einer Excel-Tabelle angelegt. Die darüber hinaus interessierenden Variablen wurden aus den elektronischen Krankenakten extrahiert und der Tabelle zugefügt. Nach Erhebungsabschluss erfolgte die Pseudonymisierung.

### **3.4 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 24 der Firma IBM sowie unter der Beratung des Instituts für Medizinische Informatik der JLU Gießen.

Folgende Tests wurden verwendet:

- der Chi-Quadrat-Test für klassifizierbare Daten
- der exakte Test nach Fisher, wenn der Chi-Quadrat-Test aufgrund zu geringer Erwartungswerte nicht verwendbar war
- der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben, um Unterschiede bezüglich der Verteilung eines Merkmals zwischen den Gruppen zu überprüfen
- die Kaplan-Meier-Methode zur Abschätzung des Langzeitüberlebens
- der Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebensdaten
- die Bonferroni-Methode zur Neutralisierung der Alphafehler-Kumulierung erfolgte mit Hilfe der Bonferroni-Methode.

Um einer Ergebnisverfälschung durch multiples Testen entgegenzuwirken, erfolgte nur die Auswertung der primären Endpunkte confirmatorisch. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als „bedeutsam“ angesehen.

Die Auswertung der übrigen Parameter erfolgte explorativ, dementsprechend wurden diese Unterschiede nicht als „signifikant“ oder „nicht signifikant“ bezeichnet. Eine Normalverteilung der Daten konnte nicht nachgewiesen werden. Dementsprechend erfolgte die deskriptive Auswertung unter Angabe des Medians und des 90% Interquantilintervalls.

---

## 4. ERGEBNISSE

---

Im gesamten Untersuchungszeitraum wurden 948 Patienten mit einem Lungenkarzinom operativ behandelt. Davon wurden 343 Patienten in unsere Studie eingeschlossen und analysiert (n=343). Die Patienten wurden nach dem operativen Zugang stratifiziert und ausgewertet. Die Studiengruppe, Zugang: Video-assistierte Thorakoskopie (kurz: VAT), umfasste 100 Patienten (n=100) und die Vergleichsgruppe, Zugang: Thorakotomie (kurz: TT), 243 Patienten (n=243). Im Folgenden wird an erster Stelle das Ergebnis der VAT-Gruppe und an zweiter Stelle das Ergebnis der TT-Gruppe angegeben (VAT vs. TT).

### **4.1 Demographie**

225 (65,6 %) der Patienten waren männlich und 118 (34,4 %) weiblich. Die Altersspanne erstreckte sich von 23 bis 87 Jahren. Das mediane Alter betrug bei Diagnosestellung 66 Jahre, wobei sich 90 % der Patienten auf einen Altersbereich von 47 bis 79 Jahren verteilten. Das mediane Alter betrug 68 Jahre in der VAT-Gruppe und 65 Jahre in der TT-Gruppe (vgl. Abb. 2). Die Patienten in der VAT-Gruppe waren tendenziell etwas älter. Da die Mediane beider Gruppen jedoch einer Altersklasse entsprechen, sind die Gruppen klinisch vergleichbar.

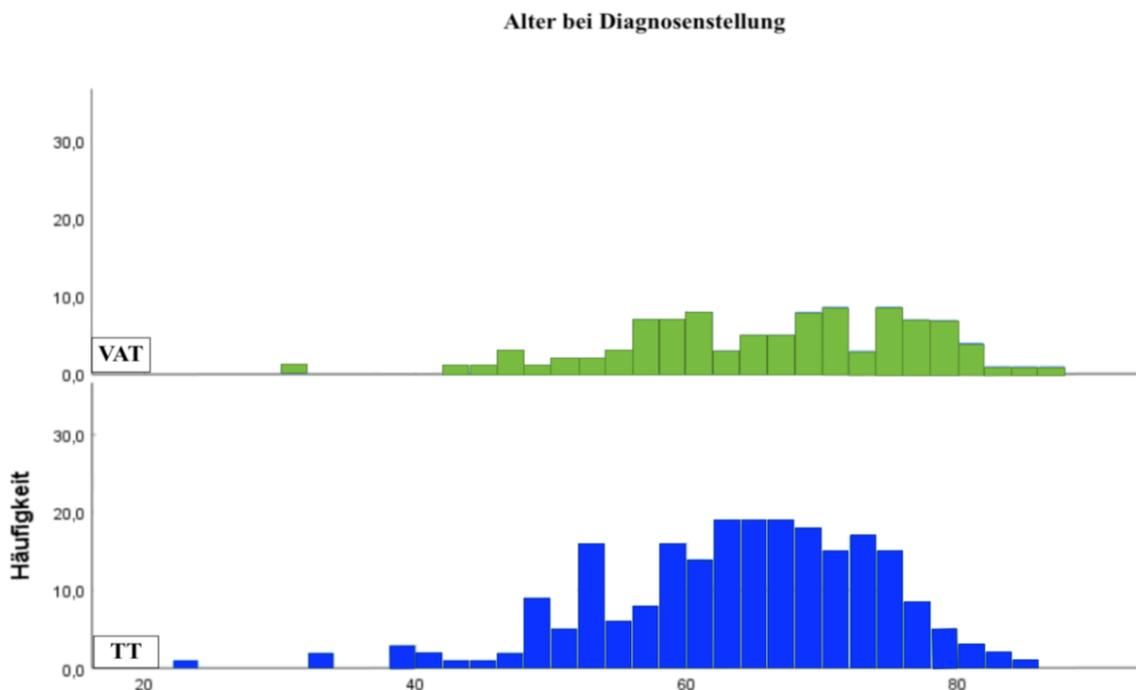


Abbildung 2: Altersverteilung ( $p = 0.022$  im Mann-Whitney-U-Test)

Die Geschlechterverteilung zeigte sich wie folgt: 58 vs. 167 (58 % vs. 68,7 %) der Patienten waren männlich und 42 vs. 76 (42 % vs. 31,3 %) weiblich. Die Gruppen unterschieden sich bezüglich des Geschlechtes nicht ( $p = 0,057$  im Chi-Quadrat-Test).

## **4.2 Tumorcharakterisierung**

### ***Seite und Lokalisation***

Der Primärtumor befand sich im Gesamtkollektiv in 207 (60,3 %) Fällen rechtsseitig und in 136 (39,7 %) Fällen linksseitig. Mit einem Anteil von 39 % vs. 32,5 % zeigten sich die Karzinome am häufigsten im rechten Oberlappen, gefolgt von einer Tumorlokalisation im linken Oberlappen (28 % vs. 22,2 %).

<b>Lokalisation</b>	<b>VAT</b>	<b>TT</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Rechter Oberlappen</b>	39 (39 %)	79 (32,5 %)	118 (34,4 %)
<b>Rechter Mittellappen</b>	5 (5 %)	23 (9,5 %)	28 (8,2 %)
<b>Rechter Unterlappen</b>	17 (17 %)	44 (18,1 %)	61 (17,8 %)
<b>Linker Oberlappen</b>	28 (28 %)	54 (22,2 %)	82 (23,9 %)
<b>Linker Unterlappen</b>	11 (11 %)	43 (17,7 %)	54 (15,7 %)

*Tabelle 1: Lokalisation des Tumors*

*Hinsichtlich der Seite ( $p = 0,875$  im Chi-Quadrat-Test) und der Lokalisation unterschieden sich die Gruppen nicht ( $p = 0,227$  im Chi-Quadrat-Test).*

### ***Primärtumor***

Die Tumore in der TT-Gruppe wiesen im Median einen etwas größeren Durchmesser bei einem vergleichbaren 90 % - Interquartilenintervall auf (2,5 cm vs. 3 cm). In beiden Gruppen wurden die Tumore postoperativ am häufigsten dem Stadium pT2a (46 % vs. 61,3 %) zugeordnet (vgl. Tabelle 3).

<b>Tumordurchmesser</b>	<b>VAT</b>	<b>TT</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Median in cm</b>	2,5	3	2,8
<b>90 %-QI in cm</b>	1,00; 4,80	1,02; 4,78	1,02; 4,80
<b>Minimum cm</b>	0,6	0,3	0,3
<b>Maximum in cm</b>	5	5	5

*Tabelle 2: Tumordurchmesser*

*Bezüglich des Tumordurchmessers ( $p = 0,024$  im Mann-Whitney-U-Test) unterschieden sich die Gruppen. IQI = Interquartilintervall*

pT-Stadium	VAT	TT	Gesamt
pT1a	30 (30 %)	51 (21 %)	81 (23,6 %)
pT1b	24 (24 %)	43 (17,7 %)	67 (19,5 %)
pT2a	46 (46 %)	149 (61,3 %)	195 (56,9 %)

Tabelle 3: pT-Stadium  
 Bezüglich der pT-Klassifikation ( $p=0,033$  im Chi-Quadrat-Test) unterschieden sich die Gruppen.

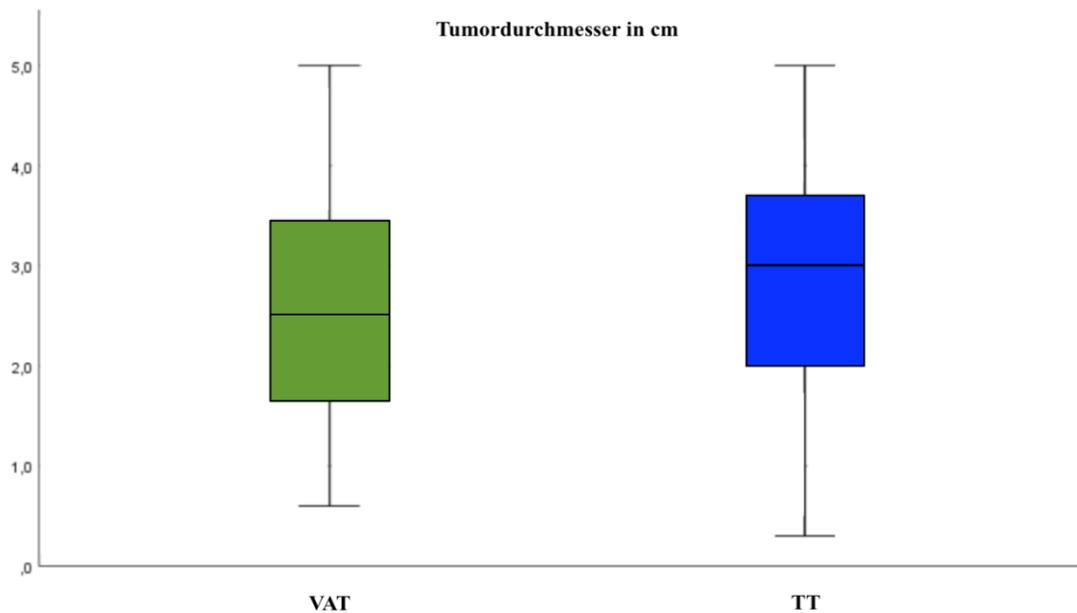


Abbildung 3: Vergleich des Tumordurchmessers

### Nodalstatus

Ein Upstaging zu pN1 wurde in 18 % vs. 17,7 % und zu pN2 in 9 % vs. 9,9 % festgestellt.

pN-Stadium	VAT	TT	Gesamt
pN0	73 (73 %)	176 (72,4 %)	249 (72,6 %)
pN1	18 (18 %)	43 (17,7 %)	61 (17,8 %)
pN2	9 (9 %)	24 (9,9 %)	33 (9,6 %)
pN3	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Tabelle 4: pN-Status  
 Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der pN-Stadien nicht ( $p = 0,969$  im Chi-Quadrat-Test).

### **Pathologisches UICC-Stadium**

In der VAT-Gruppe stellte sich das Stadium IA (42 % vs. 30,4 %) als das häufigste dar. In der TT-Gruppe war das Stadium IB (31 % vs. 42 %) häufiger. Es handelt sich jedoch nicht um statistisch bedeutsame Unterschiede.

Stadium	VAT	TT	Gesamt
IA	42 (42 %)	74 (30,4 %)	116 (33,8 %)
IB	31 (31 %)	102 (42,0 %)	133 (38,8 %)
IIA	18 (18 %)	43 (17,7 %)	61 (17,8 %)
IIIA	9 (9 %)	24 (9,9 %)	33 (9,6 %)

Tabelle 5: Pathologisches UICC- Stadien gemäß der 7. Version der UICC 2009  
Die Gruppen unterschieden sich in der Stadienverteilung nicht ( $p = 0,135$  im Chi-Quadrat-Test).

### **Tumorhistologie**

Unterschieden wurden Adeno- und Plattenepithelkarzinome sowie neuroendokrine Tumore (vgl. S. 5). Es zeigte sich folgende Verteilung: Circa 50 % der Karzinome wurden den Adenokarzinomen (55 % vs. 47,8 %) und circa 34 % den Plattenepithelkarzinomen (29 % vs. 36,2 %) zugeordnet. Mit einem Anteil von circa 11 % stellen die neuroendokrinen Tumore (13 % vs. 10,7 %) die am seltensten vorkommende Entität dar.

Tumorentität	Untergruppierung	VAT	TT	Gesamt
Adenokarzinom		55 (55 %)	116 (47,8 %)	171 (49,9 %)
Plattenepithelkarzinom		29 (29 %)	88 (36,2 %)	117 (34,1 %)
Neuroendokrine Tumore		13 (13 %)	26 (10,7 %)	39 (11,3 %)
	kleinzellig	1 (1 %)	7 (2,9 %)	8 (2,3 %)
	großzellig	10 (10 %)	8 (3,3 %)	18 (5,2 %)
	großzellig neuroendokrin	5 (5 %)	3 (1,2 %)	8 (2,3 %)
Karzinoid Tumore		2 (2 %)	11 (4,5 %)	13 (3,8 %)
	typisches	2 (2 %)	6 (2,5 %)	8 (2,3 %)
	atypisches	/	5 (2,0 %)	5 (1,5 %)
Adenosquamöses Karzinom		3 (3 %)	4 (1,6 %)	7 (2,0 %)
nicht näher bezeichnet		/	9 (3,7 %)	9 (2,6 %)

Tabelle 6: Tumorhistologie  
Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der Tumorentitäten ( $p = 0,005$  im exakten Test nach Fisher).

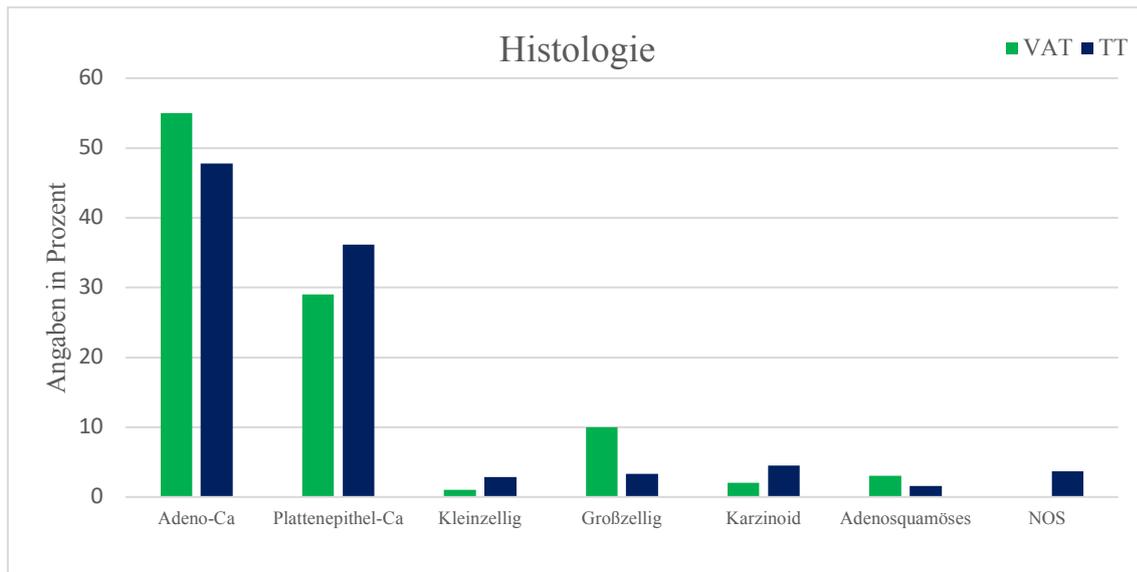


Abbildung 4: Tumorhistologie (NOS= not otherwise specified)

### 4.3 Resektionsart

#### *Zeitliche Verteilung*

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Operationen pro Jahr. Im Gießener Kollektiv zeigte sich eine Besonderheit bei der Auswertung der zeitlichen Verteilung. Bis 2011 wurden alle Lungenkarzinome grundsätzlich, auch im klinischen Stadium I, thorakotomiert. Ab 2011 wurde im klinischen Stadium I standardmäßig video-thorakoskopisch operiert. Eine Phase mit fließendem Übergang von der Thorakotomie zur VAT zeigte sich in Gießen im Gegensatz zu vielen anderen Kliniken nicht. Ursächlich war die Bildung der Sektion Thoraxchirurgie als eigenständige Sektion mit Einführung und direkter Umstellung auf die VATS in 2011. Auf diese Besonderheit des Gießener Kollektives wird auf S. 53 - 55 näher eingegangen und die Auswirkungen auf die Auswertung werden dort diskutiert.

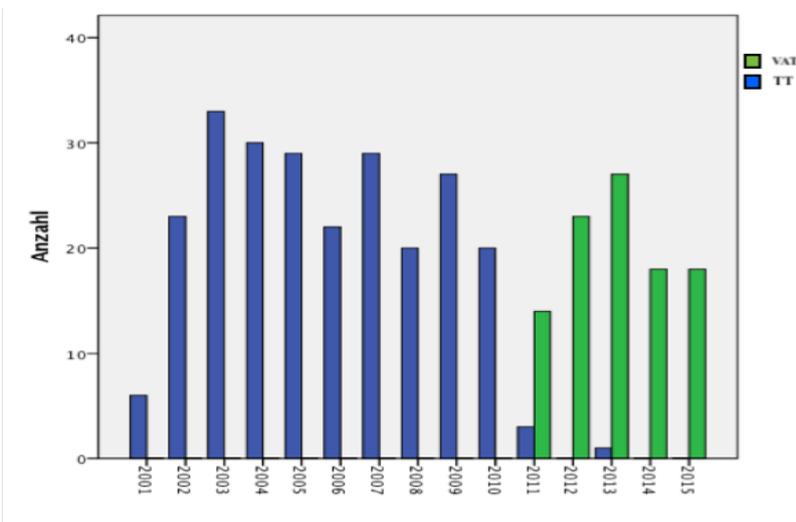


Abbildung 5:  
Verteilung der  
Operationen pro Jahr.  
Zur Interpretation vgl.  
S. 54.

### **Resektionsart**

Die Lobektomie stellte mit einem Anteil von 88 % im Gesamtkollektiv sowie mit 90 % vs. 87,2 % in den Gruppen die häufigste durchgeführte Resektion dar.

<b>Resektion</b>	<b>VAT</b>	<b>TT</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Bilobektomie</b>	3 (3 %)	30 (12,3 %)	33 (9,6 %)
<b>Lobektomie</b>	90 (90 %)	212 (87,2 %)	302 (88 %)
<b>Segmentektomie</b>	7 (7 %)	1 (0,4 %)	8 (2,3 %)

*Tabelle 7: Resektionsart*

*Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der Resektionsart. ( $p < 0,000$  im Chi-Quadrat-Test)*

### **Resektionsstatus**

In 96 % vs. 98,8 % der Fälle wurde der Primärtumor entsprechend eines R0-Status in sano reseziert.

<b>R-Status</b>	<b>VAT</b>	<b>TT</b>	<b>Gesamt</b>
<b>R0</b>	96 (96 %)	240 (98,8 %)	336 (98,0 %)
<b>R1</b>	2 (2 %)	3 (1,2 %)	5 (1,5 %)
<b>Rx</b>	2 (2 %)	0 (0 %)	2 (0,5 %)

*Tabelle 8: Resektionsstatus*

*Die Gruppen unterschieden sich bezüglich des Residual-Status nicht ( $p = 0,628$  im Fischer-Exakt-Test).*

#### **4.4 Systematische Lymphadenektomie**

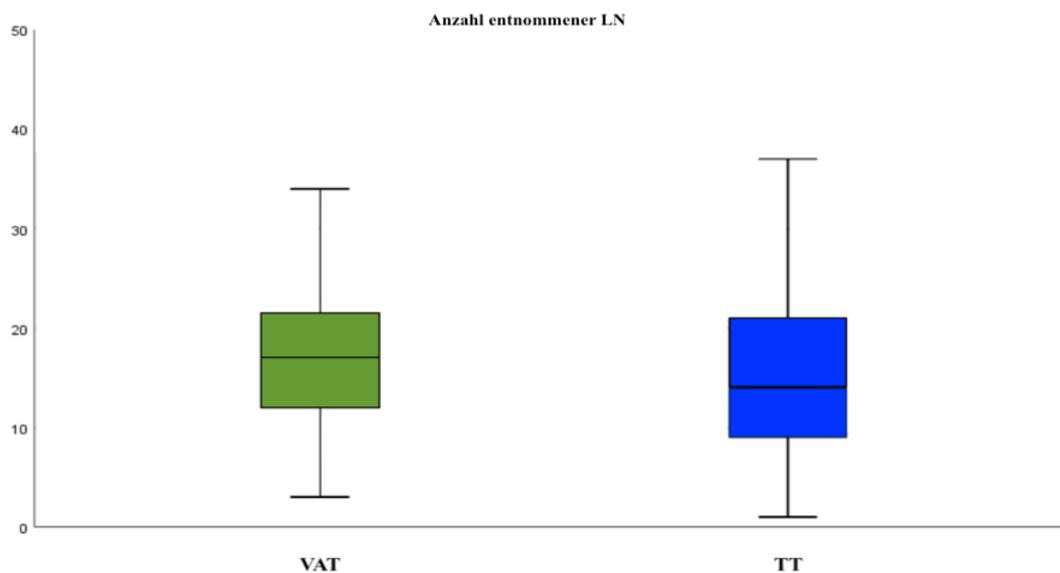
Da eine fehlende Dokumentation zum primären Endpunkt der Lymphadenektomie ein Ausschlusskriterium war (vgl. S. 17), haben wir eine vollständige Erfassung zur Histologie, pTNM, UICC, R-Status sowie Lymphadenektomie erhalten.

#### ***Lymphknoten (LN)***

Es zeigte sich eine höhere Anzahl entnommener Lymphknoten in der VAT-Gruppe (Median 17 vs. 14). Die Spanne erstreckt sich von 3 bis 42 LN vs. 1 bis 49 LN.

<b>Anzahl entnommener LN</b>	<b>VAT</b>	<b>TT</b>
<b>Mediane Anzahl</b>	17	14
<b>90 %-IQI</b>	7; 29,95	3; 30,35
<b>Minimum</b>	3	1
<b>Maximum</b>	42	49

*Tabelle 9: Anzahl entnommener Lymphknoten. IQI = Interquantilintervall*



*Abbildung 6: Anzahl entnommener Lymphknoten*

### **Lymphknotenstationen (LNS)**

Es zeigte sich eine höhere Gesamtanzahl dissezierter LNS in der VAT-Gruppe (im Median 5 vs. 4). Sechs bis acht LNS wurden in der VAT-Gruppe in 33 % und in der TT-Gruppe in 5 % disseziert.

Anzahl dissezierter LNS	VAT	TT
0	1 (1 %)	2 (0,8 %)
1	1 (1 %)	9 (3,7 %)
2	1 (1 %)	27 (11,1 %)
3	13 (13 %)	57 (23,5 %)
4	23 (23 %)	92 (37,9 %)
5	28 (28 %)	44 (18,1 %)
6	18 (18 %)	7 (2,9 %)
7	12 (12 %)	4 (1,6 %)
8	3 (3 %)	1 (0,4 %)

Tabelle 10: Gesamtanzahl dissezierter Lymphknotenstationen

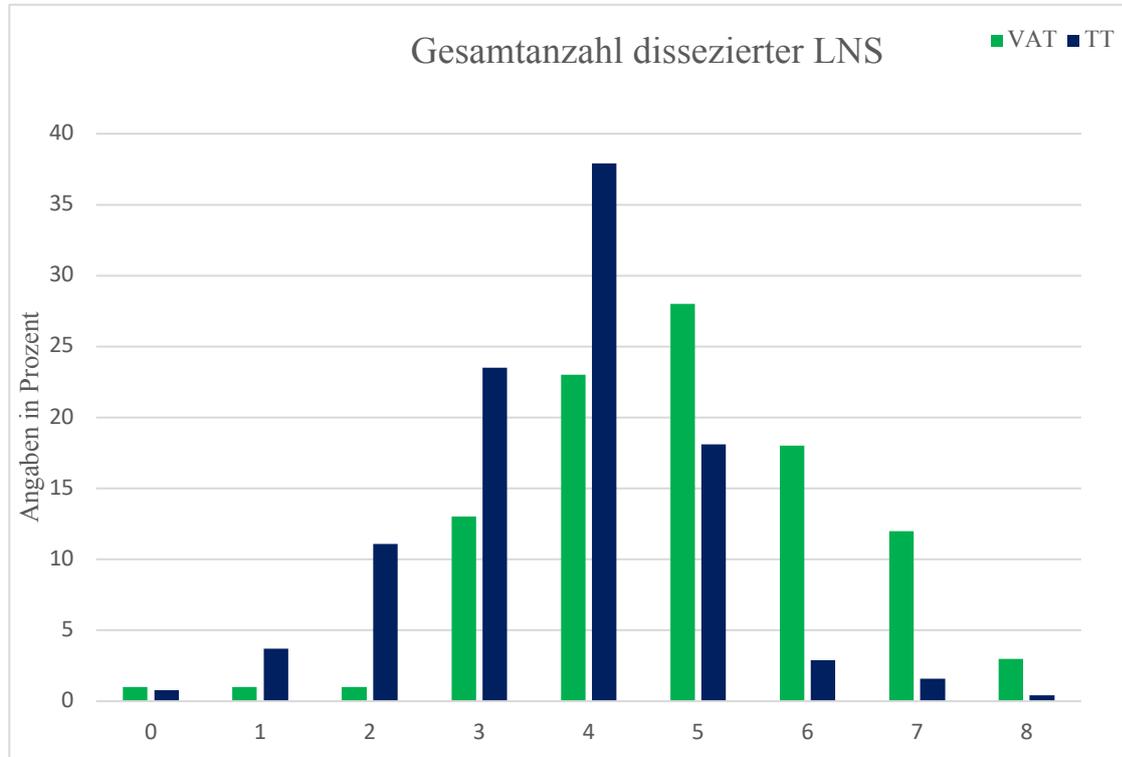


Abbildung 7: Gesamtanzahl dissezierter Lymphknotenstationen

#### 4.5 Lymphadenektomie im Seitenvergleich

Aufgrund von anatomisch bedingten seitenabhängigen Unterschieden der systematischen Lymphadenektomie (vgl. S. 19 - 20) erfolgt die Auswertung der Lymphknotendissektion seitengetrennt.

#### Rechtsseitige Tumore

##### *Anzahl entnommener LN rechts*

Die mediane Anzahl entnommener LN betrug 17 [9; 33,60] vs. 14 [2,05; 30,95]. Die Spanne erstreckte sich von 1 bis 49 vs. 5 bis 42 entnommenen LN.

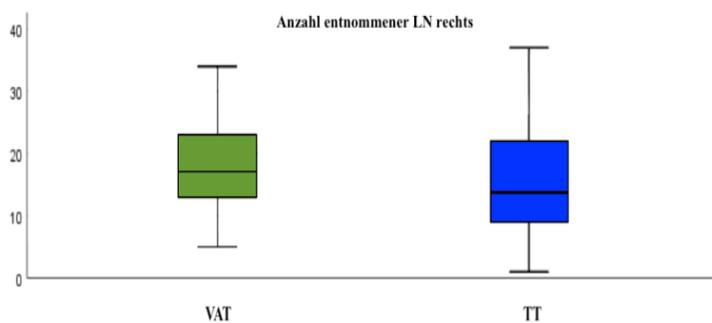


Abbildung 8: Vergleich der Anzahl entnommener LN bei rechtsseitigen Tumoren

##### *Gesamtanzahl dissezierter LNS rechts*

Insgesamt wurden 5 Lymphknotenstationen in der VAT-Gruppe und 4 Lymphknotenstationen in der TT-Gruppe disseziert.

Seitenlokalisierung des Tumors	Anzahl der dissezierter Stationen	VAT	TT
rechts	Median	5	4
	Spanne	0-8	0-8

Tabelle 11: Gesamtanzahl dissezierter LNS bei rechtsseitigen Tumoren

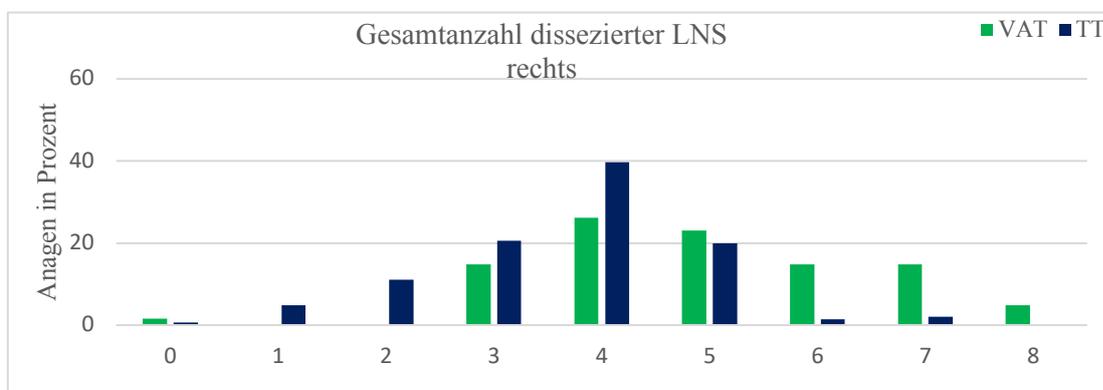


Abbildung 9: Vergleich der Gesamtanzahl dissezierter LNS bei rechtsseitigen Tumoren

### **Dissektionsraten rechts**

Die Dissektionsraten geben die Häufigkeit der Dissektion der jeweiligen Stationen in Prozent an, unabhängig von der Anzahl der entnommenen Lymphknoten.

Die subkarinale Station (Station 7) war in der VAT-Gruppe die am häufigsten dissezierte Station und wurde in 20 % häufiger evaluiert als in der TT-Gruppe. In der TT-Gruppe wurden die Hiluslymphknoten am häufigsten und im Vergleich zur VAT-Gruppe in circa 10 % häufiger disseziert.

Deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich außerdem in der Dissektion der hohen paratrachealen und retrotrachealen Stationen (Station 2R und 4R), die in der VAT-Gruppe in circa 20 % häufiger als in der TT-Gruppe evaluiert wurde, sowie in der paraösophagealen Station, die zu circa 40 % häufiger disseziert wurde (vgl. Abbildung 10).

<b>Name der Lymphknotenstation</b>	<b>VAT</b>	<b>TT</b>
<b>Hoch paratracheal links (2L)</b>	0	0
<b>Hoch paratracheal rechts (2R)</b>	44,3	17,8
<b>Retrotracheal (3p)</b>	24,6	0,7
<b>Paratracheal links (4L)</b>	1,6	0,7
<b>Paratracheal rechts (4R)</b>	85,2	74
<b>Subaortal (5)</b>	0	3,4
<b>Paraaortal (6)</b>	0	0,7
<b>Subcarinal (7)</b>	95,1	76,7
<b>Paraösophageal (8)</b>	65,6	21,2
<b>Lig. Pulmonale (9)</b>	63,9	60,3
<b>Hilär (10)</b>	83,6	94,5
<b>Interlobär (11)</b>	26,2	19,2

*Tabelle 12: Dissektionraten der LNS bei rechtsseitigen Tumoren. Angaben in Prozent.*

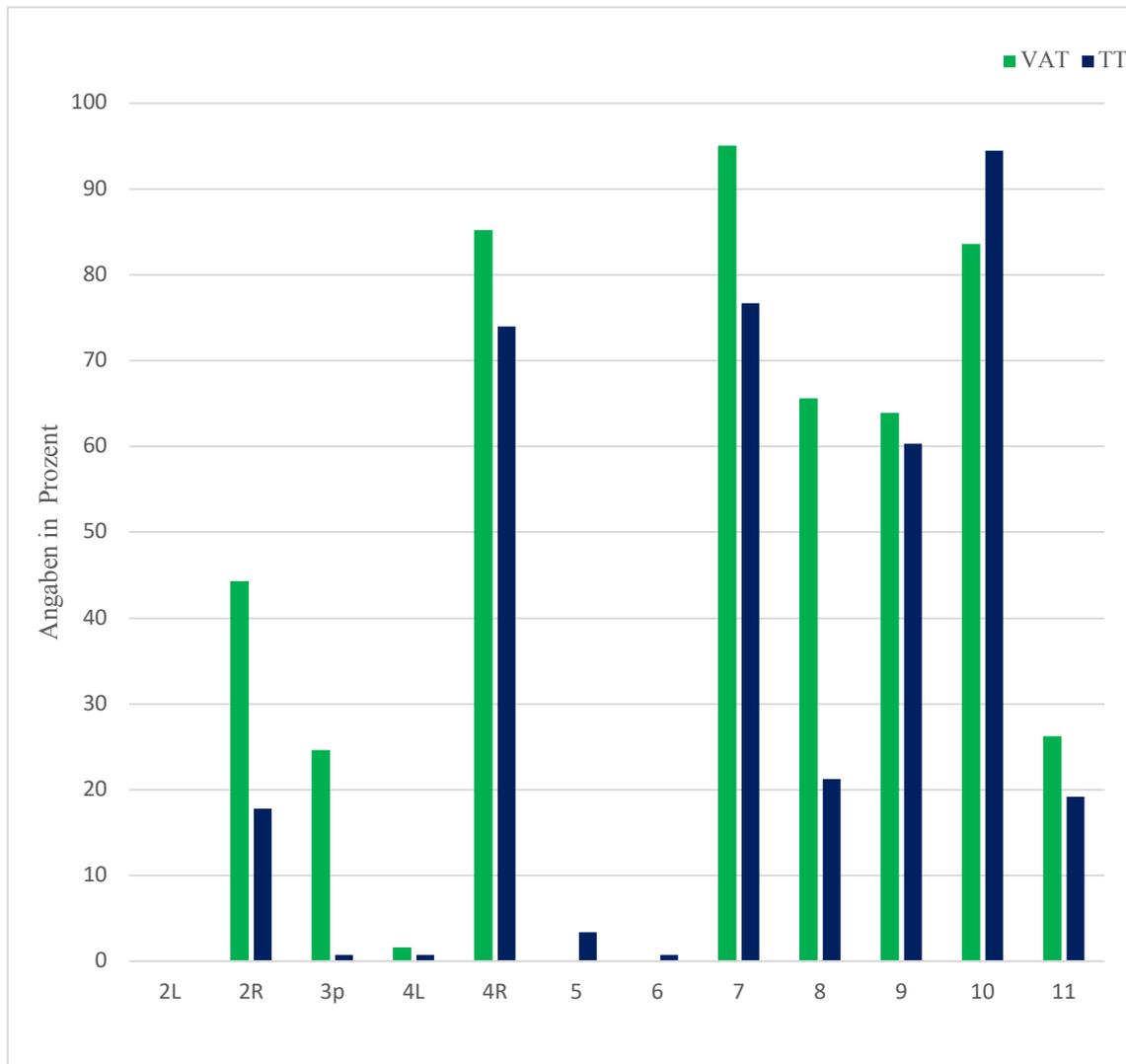


Abbildung 10: Dissektionsraten bei rechtsseitigen Tumoren

### Hiläre und interlobäre Lymphknotenstationen rechts

In beiden Gruppen wurde am häufigsten eine Lymphknotenstation (59 % vs. 76,7 %); in der VAT-Gruppe jedoch in circa 10 % häufiger beide Stationen disseziert.

Hiläre und interlobäre LNS (rechts)	VAT	TT
keine dissezierte Station	9 (14,8 %)	8 (5,5 %)
eine dissezierte Station	36 (59,0 %)	112 (76,7 %)
zwei dissezierte Stationen	16 (26,2 %)	26 (17,8 %)

Tabelle 13: Hiläre und interlobäre LNS bei rechtsseitigen Tumoren

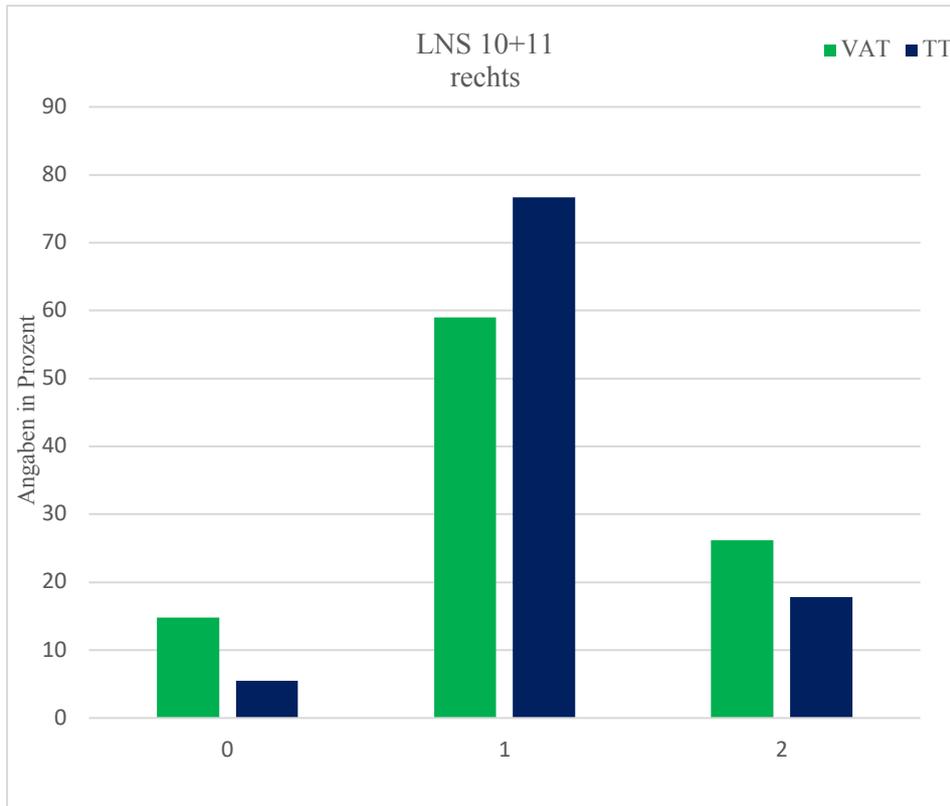


Abbildung 11: Dissektion der hilären und interlobären LNS bei rechtsseitigen Tumoren

### ***N2 – Lymphknotenstationen rechts***

Es zeigte sich eine größere Anzahl dissezierter mediastinaler LNS in der VAT-Gruppe (Median: 4 vs. 3). Der Unterschied der Verteilung ist im Test nach Fisher signifikant ( $p < 0,000$ ).

Ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich vor allem bei der Dissektion von  $\geq 5$  mediastinalen LNS. Dies erfolgte in circa 28 % in der VAT-Gruppe, jedoch nur in circa 3 % in der TT-Gruppe.

Anzahl dissezierter N2 LNS	VAT	TT
keine dissezierte LNS	1 (1,6 %)	10 (6,8 %)
eine dissezierte LNS	1 (1,6 %)	17 (11,6 %)
zwei dissezierte LNS	5 (8,2 %)	29 (19,9 %)
drei dissezierte LNS	22 (36,1 %)	65 (44,5 %)
vier dissezierte LNS	15 (24,6 %)	21 (14,4 %)
fünf dissezierte LNS	6 (9,8 %)	4 (2,7 %)
sechs dissezierte LNS	11 (18,0 %)	0 (0 %)
<b>Median</b>	4	3
<b>Test nach Fisher</b>		$p < 0,000$

Tabelle 14: Anzahl dissezierter N2- LNS bei rechtsseitigen Tumoren

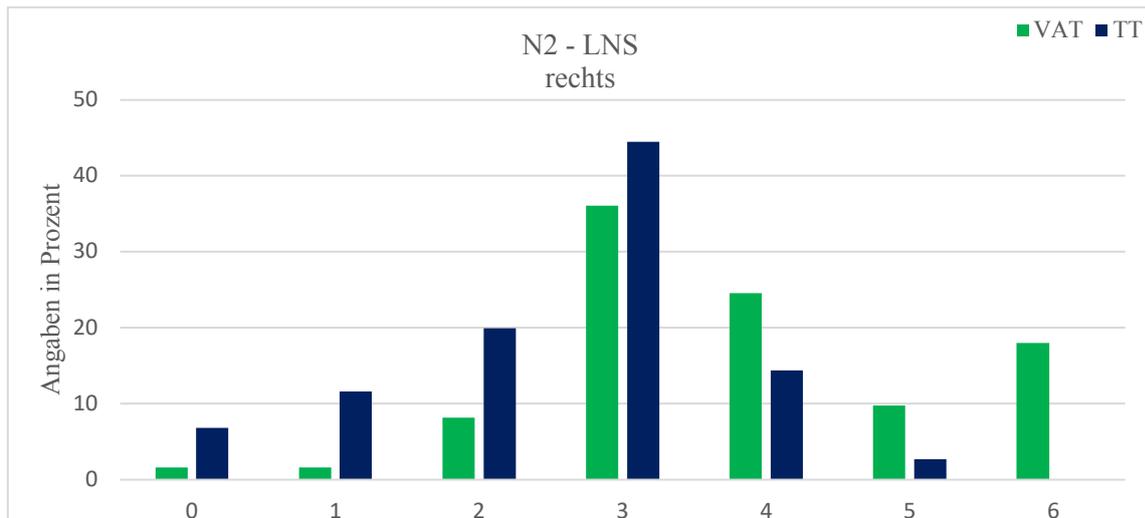


Abbildung 12: Dissezierte N2-LNS bei rechtsseitigen Tumoren

### ***N3-Lymphknotenstationen rechts***

In einem Fall vs. zwei Fällen (1,6 % vs. 1,4 %) bei rechtsseitigen Tumoren wurden Lymphknoten einer der N3-Stationen disseziert.

## Linksseitige Tumore

### *Anzahl entnommener Lymphknoten links*

Die mediane Anzahl entnommener Lymphknoten betrug 17 [4; 28] vs. 13,5 [3; 30,35].

Die Spanne erstreckte sich von 3 bis 32 vs. 1 bis 37 Lymphknoten.

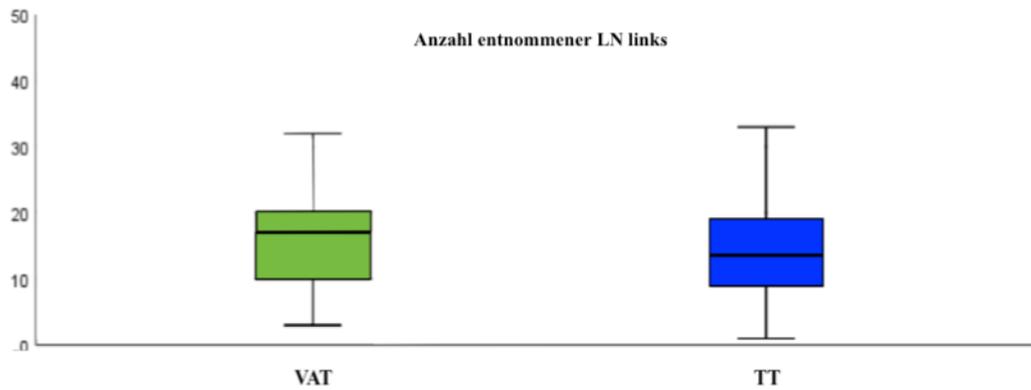


Abbildung 13: Vergleich der Anzahl entnommener LN bei linksseitigen Tumoren

### *Gesamtanzahl dissezierter LNS links*

Insgesamt wurden 5 Lymphknotenstationen in der VAT-Gruppe und 4 Lymphknotenstationen in der TT-Gruppe disseziert.

Seitenlokalisierung des Tumors	Anzahl der dissezierter Stationen	VAT	TT
links	Median	5	4
	Spanne	1-7	0-8

Tabelle 15: Gesamtanzahl dissezierter LNS bei linksseitigen Tumoren

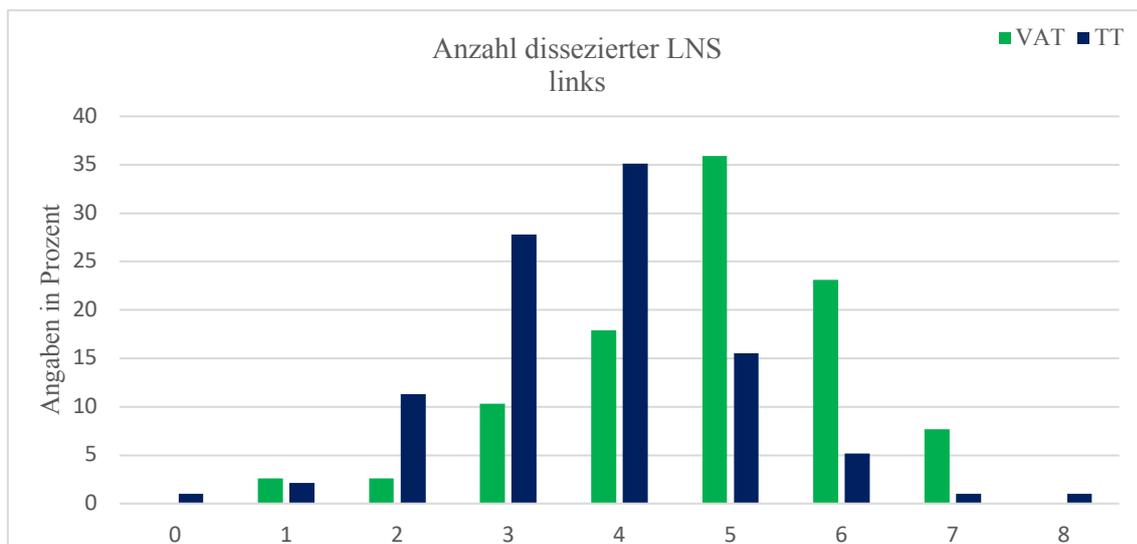


Abbildung 14: Vergleich der Gesamtanzahl dissezierter LNS bei linksseitigen Tumoren

### Dissektionsraten links

Deutliche Unterschiede zugunsten der VAT-Gruppe zeigten sich in den Stationen paraaortal (circa 50 % häufiger), subkarinal (circa 25 % häufiger) und paraösophageal (circa 40 % häufiger). Ähnliche Dissektionsraten fanden sich bei der subaortalen Station. Bessere Dissektionsraten der TT-Gruppe zeigten sich in der hilären Station (circa 10 % häufiger) und in der hohen paratrachealen LNS. Diese wurde in der VAT-Gruppe in keinem Patienten und in der TT-Gruppe in 4 % der Patienten disseziert (vgl. Abbildung 15).

Name der Lymphknotenstation	VAT	TT
Hoch paratracheal links (2L)	0	4,1
Hoch paratracheal rechts (2R)	0	0
Retrotracheal (3P)	0	1
Paratracheal links (4L)	5,1	19,6
Paratracheal rechts (4R)	0	5,2
Subaortal (5)	87,2	84,5
Paraaortal (6)	61,5	5,2
Subcarinal (7)	87,2	62,9
Paraösophageal (8)	43,6	6,2
Lig. Pulmonale (9)	71,8	66
Hilär (10)	87,2	95,9
Interlobär (11)	38,5	20,6

Tabelle 16: Dissektionsraten der LNS bei linksseitigen Tumoren. Angaben in Prozent.

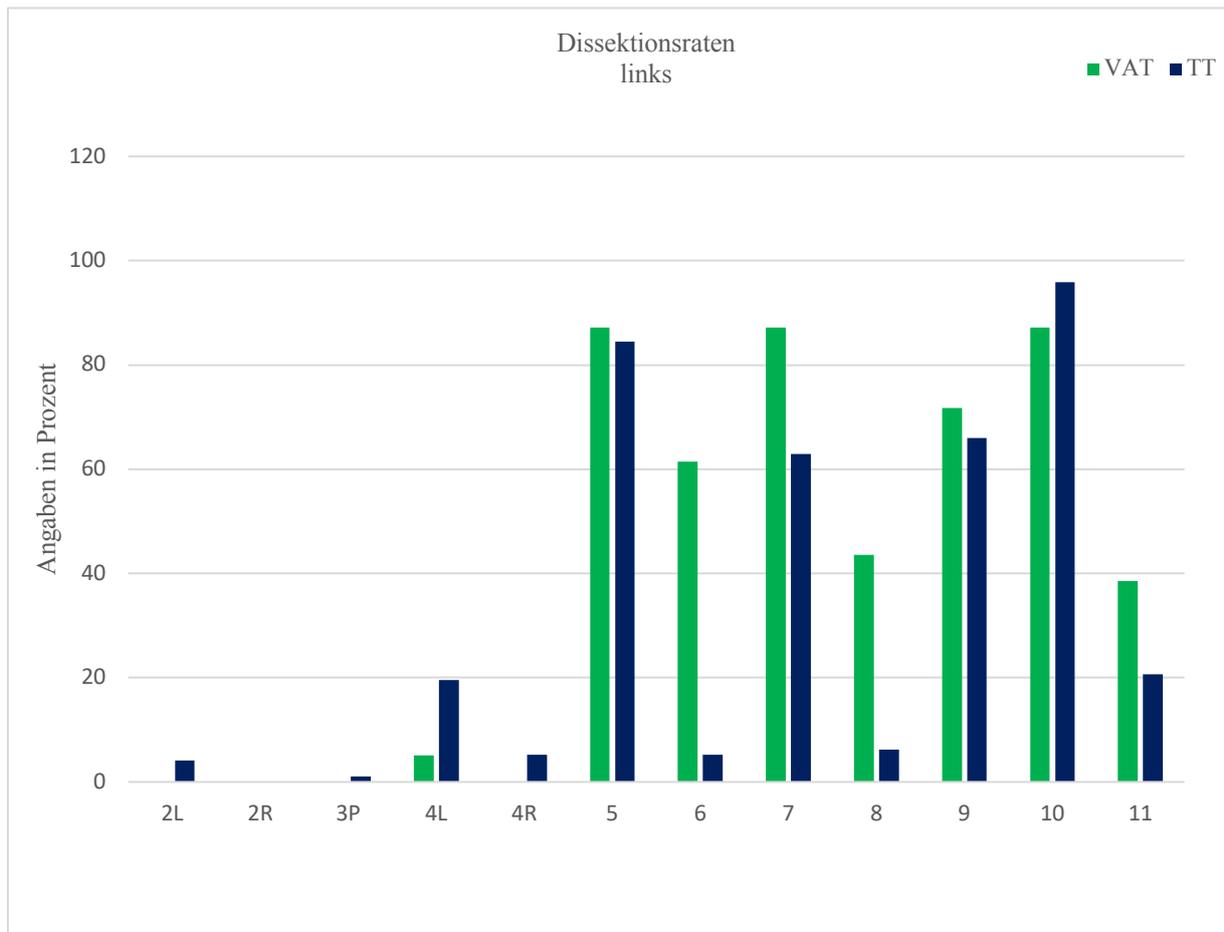


Abbildung 15: Dissektionsraten der LNS bei linksseitigen Tumoren

### **Hiläre und interlobäre Lymphknotenstationen links**

In beiden Gruppen wurde am häufigsten eine der beiden N1-LNS disseziert (53,8 % vs. 75,3 %). In der VAT-Gruppe wurden in circa 15 % häufiger beide LNS evaluiert.

Hiläre und interlobäre LNS	VAT	TT
keine dissezierte LNS	4 (10,3 %)	4 (4,1 %)
eine dissezierte LNS	21 (53,8 %)	73 (75,3 %)
zwei dissezierte LNS	14 (35,9 %)	20 (20,6 %)

Tabelle 17: Hiläre und interlobäre LNS bei linksseitigen Tumoren

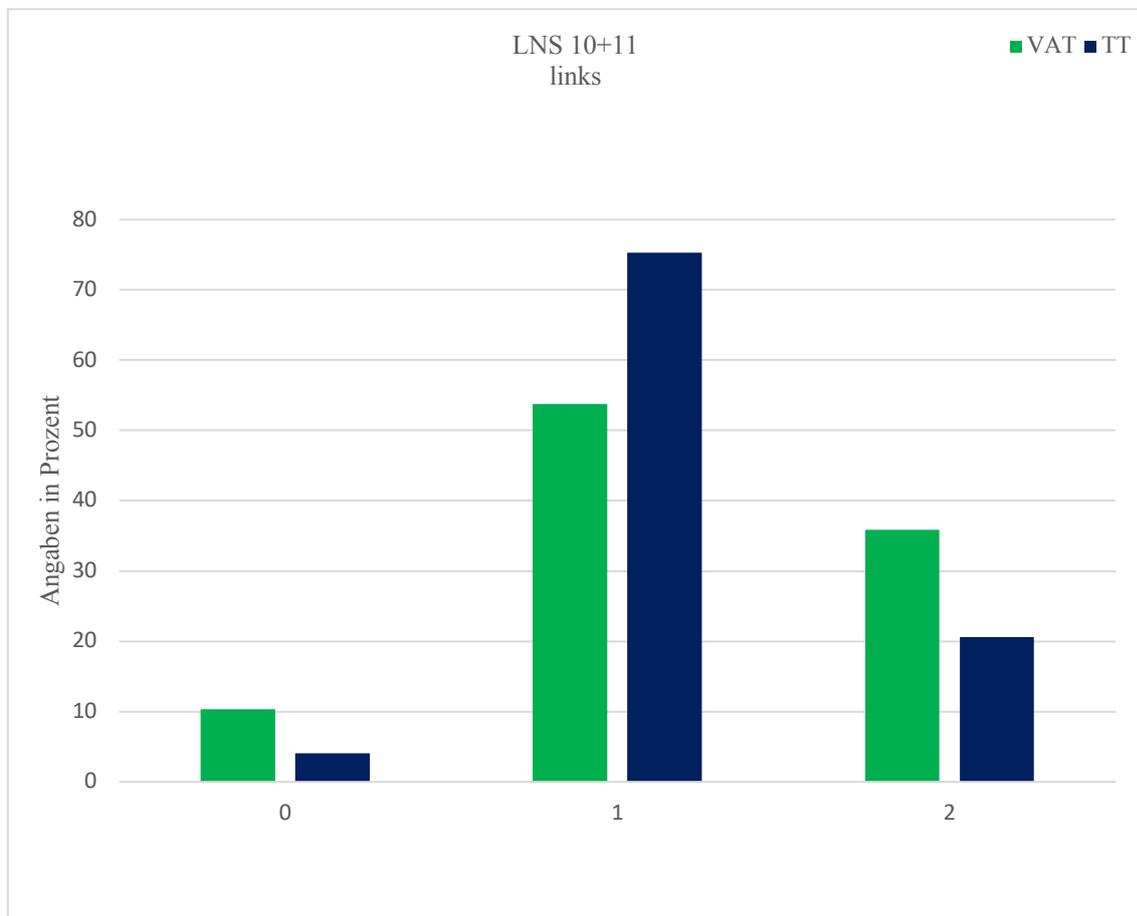


Abbildung 16: Dissektion der hilären und interlobären LNS bei linksseitigen Tumoren

### ***N2- Lymphknotenstationen links***

Auch linksseitig zeigte sich eine größere Anzahl dissezierter mediastinaler LNS in der VAT-Gruppe (Median: 4 vs. 3). Der Unterschied ist im Test nach Fisher signifikant ( $p < 0,000$ ). Am häufigsten wurden vier Stationen vs. drei Stationen disseziert (41 % vs. 34 %). Deutliche Unterschiede zugunsten der VAT-Gruppe fanden sich insbesondere bei vier (ca. 25 % häufiger) und fünf (ca. 17 % häufiger) dissezierten LNS. In 4 vs. 0 Fällen (4,1 % vs. 0 %) wurde keine LNS reseziert.

Anzahl der dissezierter N2-LNS links	VAT	TT
keine entnommene Station	0	4 (4,1 %)
eine entnommene Station	2 (5,1 %)	12 (12,4 %)
zwei entnommene Stationen	4 (10,3 %)	30 (30,9 %)
drei entnommene Stationen	10 (25,6 %)	33 (34 %)
vier entnommene Stationen	16 (41,0 %)	16 (16,5 %)
fünf entnommene Stationen	7 (17,9 %)	1 (1 %)
sechs entnommene Stationen	0	1 (1 %)
Test nach Fisher		$p < 0,000$
Median	4	3

Tabelle 18: Anzahl dissezierter N2-LNS bei linksseitigen Tumoren

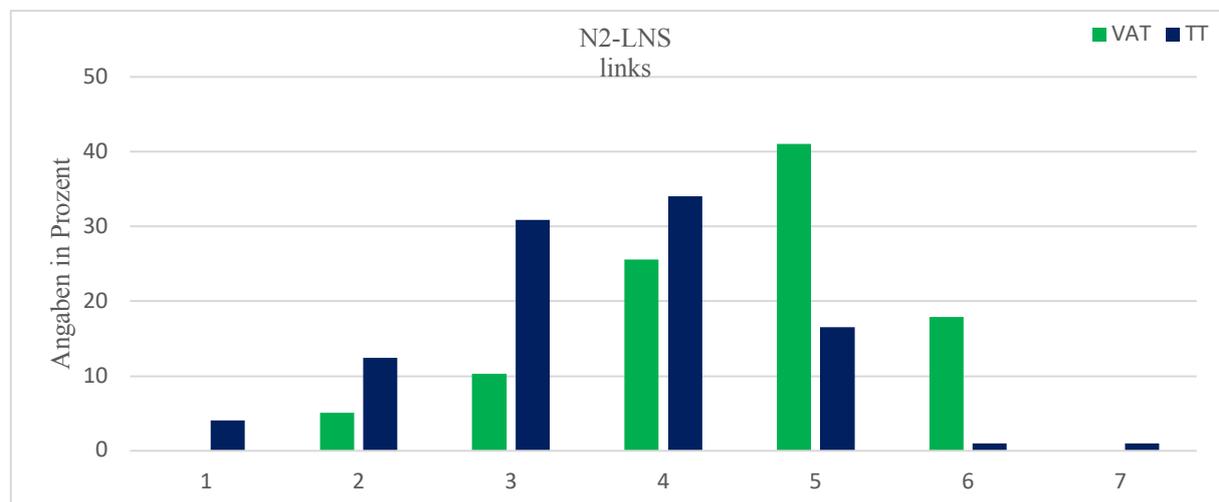


Abbildung 17: Dissezierte N2-LNS bei linksseitigen Tumoren

### ***N3-Lymphknotenstationen links***

Bei linksseitigen Tumoren wurden in 0 vs. 2 Fällen (20 % vs. 1 %) Lymphknoten aus einer N3-LNS disseziert.

## 4.6 Klinischer Verlauf

Da fehlende Daten zu unseren Nebenkriterien kein Ausschlusskriterium (vgl. S. 17) waren, zeigte sich die Datenqualität zur Drainagedauer am stärksten betroffen, so dass wir Angaben zur postoperativen Drainagedauer für 87 Patienten (87 %) in der VAT-Gruppe vs. 138 Patienten (56,8 %) in der TT-Gruppe erhalten haben. Daten bezüglich der postoperativen Verweildauer lagen für 97 vs. 227 (VAT vs. TT: 97 % vs. 93,4 %) Patienten vor (zur Interpretation vgl. S. 62 - 63).

### Postoperative Drainagedauer

Insgesamt zeigte sich eine kürzere Drainagezeit in der VAT-Gruppe mit einer medianen Entfernung am 3. postoperativen Tag. Die Spanne erstreckte sich von 1 bis maximal 23 Tage. In der TT-Gruppe wurde die Drainagetherapie im Median am 5. postoperativen Tag beendet, die Spanne betrug dabei 2 bis 26 Tage (vgl. Abb. 18 und 19).

Drainagezeiten	VAT	TT
Median	3	5
Spanne	1-23	2-26
90% IQI	[1; 13,6]	[3; 11,1]

Tabelle 19: Postoperative Drainagedauer in Tagen

Die Verteilung ist zwischen den Gruppen unterschiedlich ( $p = 0,000$  im Mann-Whitney-U-Test).  
 IQI= Interquartilintervall

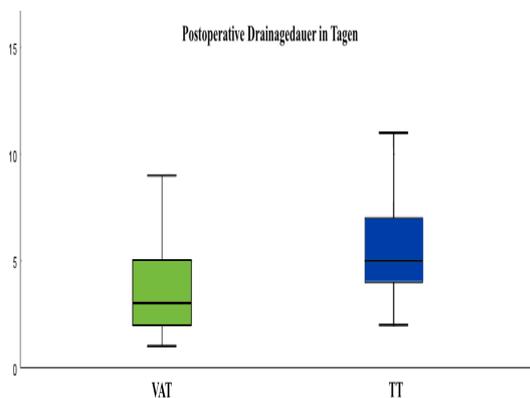


Abbildung 18: Vergleich der postoperativen Drainagedauer in Tagen als Boxplot

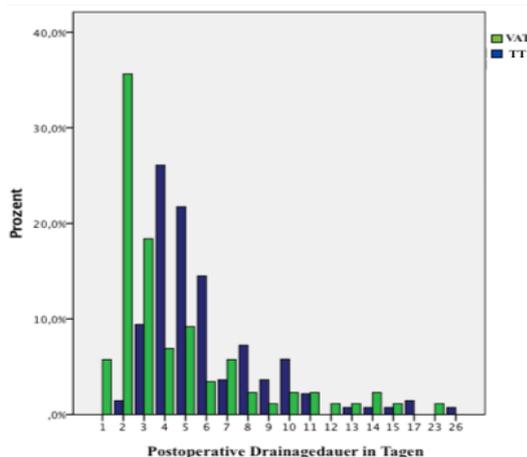


Abbildung 19: Verteilung der postoperativen Drainagedauer in Tagen als Balkendiagramm

### Postoperative Verweildauer

Im Median verbrachten die Patienten postoperativ 8 vs. 12 Tage im Krankenhaus. Die Spanne erstreckte sich von 4 bis 67 Tagen in der VAT-Gruppe und 6 bis 31 in der TT-Gruppe (vgl. Abb. 20 und 21).

Liegezeit postoperativ	VAT	TT
Median	8	12
Spanne	4 - 67	6 - 31
90%-IQI	[4,9; 28,5]	[8; 25,5]

Tabelle 20: Postoperative Verweildauer in Tagen

Die Verteilung ist zwischen den Gruppen unterschiedlich ( $p = 0,000$  im Mann-Whitney-U-Test).  
IQI= Interquartilintervall

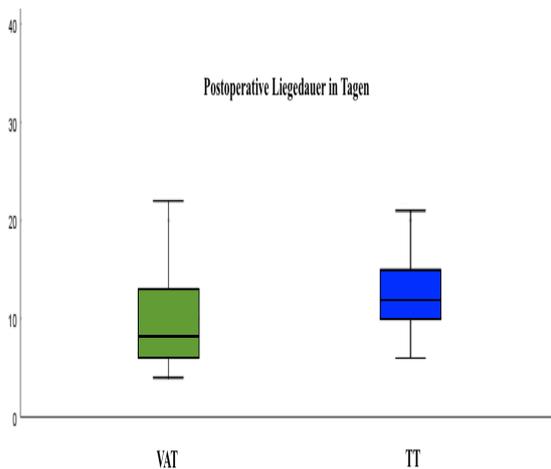


Abbildung 20: Vergleich der postoperativen Verweildauer in Tagen als Boxplot

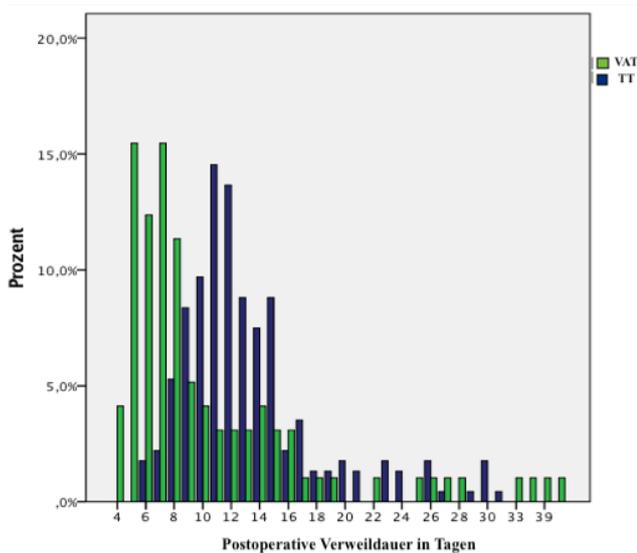


Abbildung 21: Verteilung der postoperativen Verweildauer in Tagen als Balkendiagramm

## Postoperative Komplikationen

### *Chirurgisch-technische Komplikationen*

Insgesamt traten 23 Komplikationen bei 20 Patienten der VAT-Gruppe und 55 Komplikationen bei 49 Patienten der TT-Gruppe auf. Damit waren in beiden Gruppen circa 20 % der Patienten von chirurgisch-technischen Komplikationen betroffen.

Komplikationen der Untergruppe „Pneumo-/Serothorax, Hautemphysem“ waren in beiden Gruppen am häufigsten und traten in der VAT-Gruppe in 5 % häufiger auf (vgl. Abb. 22)

Komplikation	VAT	TT
Blutung/Nachblutung	3 (3 %)	9 (3,7 %)
Rippenfraktur	0 (0 %)	2 (0,8 %)
Pneumo-/Serothorax; Hautemphysem	15 (15%)	26 (10,7 %)
Chylothorax	1 (1 %)	3 (1,2 %)
Prol. Schmerzen	1 (1 %)	5 (2,1 %)
Wundinfektion	1 (1 %)	2 (0,8 %)
Rekurrenzparese	1 (1 %)	6 (2,5 %)
Bronchusstumpfsuffizienz	1 (1 %)	2 (0,8 %)
<b>Anzahl betroff. Patienten</b>	<b>20 (20 %)</b>	<b>49 (20,2 %)</b>
<b>Summe</b>	<b>23</b>	<b>55</b>

Tabelle 21: Chirurgisch-technische Komplikationen

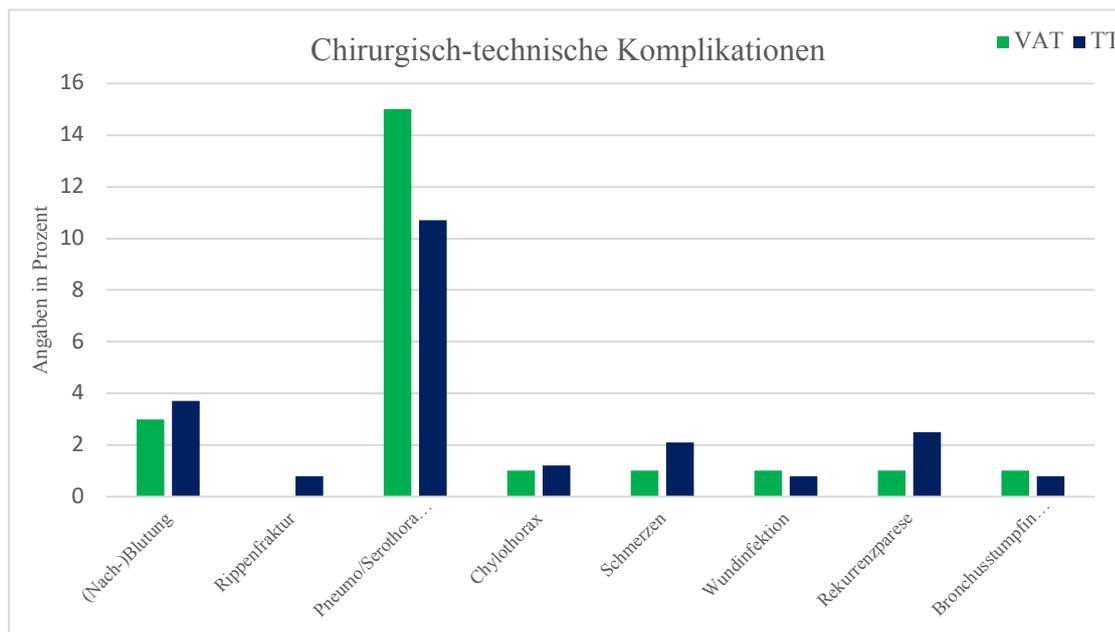


Abbildung 22: Chirurgisch-technische Komplikationen

### ***Pulmonale, Kardiovaskuläre und sonstige Komplikationen***

In der VAT-Gruppe traten bei 13 Patienten insgesamt 17 und in der TT-Gruppe bei 49 Patienten insgesamt 65 Komplikationen auf. Damit waren 13 % vs. 20,2 % der Patienten betroffen. Am häufigsten traten in beiden Gruppen mit 12 % vs. 18,8 % pulmonale Komplikationen auf. Patienten in der TT-Gruppe waren dabei in circa 6 % häufiger von pulmonalen Komplikationen betroffen als Patienten in der VAT-Gruppe (vgl. Abb. 23).

<b>Komplikationen</b>	<b>VAT</b>	<b>TT</b>
<b>Pulmonale</b>	<b>12 (12 %)</b>	<b>44 (18,8 %)</b>
<i>Pneumonie</i>	8 (8 %)	25 (10,3 %)
<i>Atelektase</i>	3 (3 %)	15 (6,9 %)
<i>Pulmonale Überwässerung</i>	1 (1 %)	4 (1,6 %)
<b>Kardiovaskuläre</b>	<b>5 (5 %)</b>	<b>18 (7,3 %)</b>
<i>HRST</i>	2 (2 %)	8 (3,3 %)
<i>(N)-STEMI</i>	3 (3 %)	6 (2,4 %)
<i>Thromboembolie</i>	0 (0 %)	4 (1,6 %)
<b>Sonstige</b>	<b>0 (0 %)</b>	<b>3 (1,2 %)</b>
<i>Delir</i>	0 (0 %)	3 (1,2 %)
<b>Anzahl betrof. Patienten</b>	<b>13 (13 %)</b>	<b>49 (20,2 %)</b>
<b>Summe</b>	<b>17</b>	<b>65</b>

Tabelle 22: Pulmonale, Kardiovaskuläre und sonstige Komplikationen

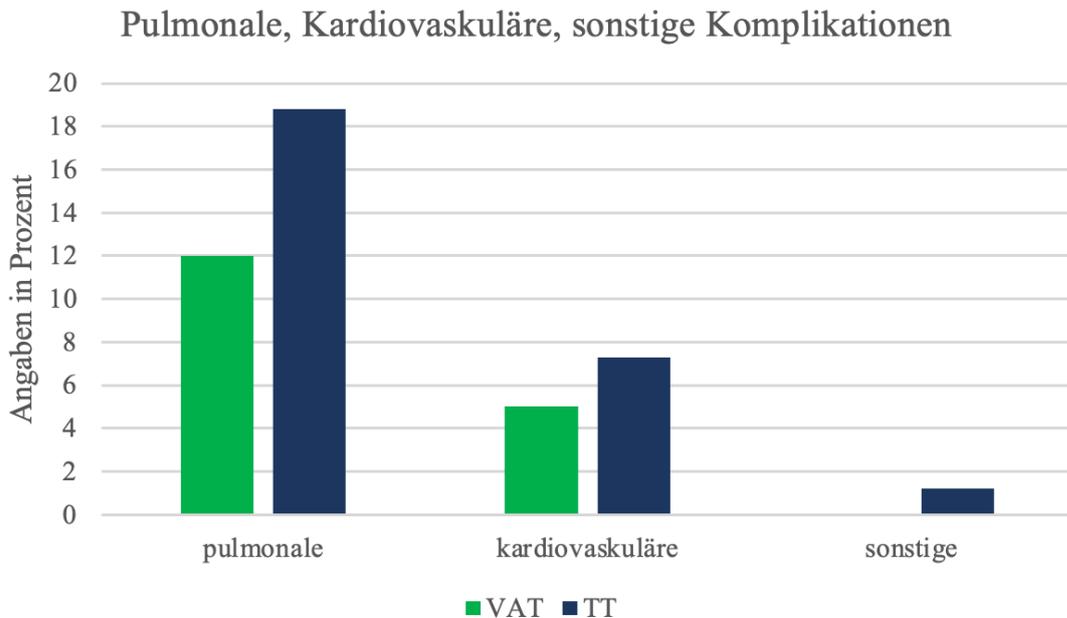


Abbildung 23: Pulmonale, Kardiovaskuläre und sonstige Komplikationen

### ***Postoperative Re-Interventionen***

In der VAT-Gruppe kam es bei 16 Patienten zu 18 Re-Interventionen, in der TT-Gruppe bei 37 Patienten zu 39 Re-Interventionen. Die erneute Drainageanlage war in 14 vs. 27 Fällen (14 % vs. 11,1 %) die am häufigsten durchgeführte Maßnahme in beiden Gruppen. Bei 3 vs. 10 (3 % vs. 4,1 %) Patienten war eine Re-Operation notwendig.

In der VAT-Gruppe war mit jeweils einem Fall eine Nachblutung bzw. Fistel und in der TT-Gruppe mit 6 Fällen die Nachblutung der häufigste Grund für die Re-Operation.

	VAT	TT
<b>Anzahl der betroffenen Patienten</b>	<b>16 (16 %)</b>	<b>37 (15,2 %)</b>
<b>Re-Operation</b>	<b>3 (3 %)</b>	<b>10 (4,1 %)</b>
<i>Grund: Blutung</i>	1 (1 %)	6 (2,5 %)
<i>Grund: Fistel</i>	1 (1 %)	2 (0,8 %)
<i>Grund: Bronchusstumpfsuff.</i>	0(0 %)	1 (0,4 %)
<i>Grund: Anderes</i>	1 (1 %)	1 (0,4 %)
<b>Drainage</b>	<b>14 (14 %)</b>	<b>27 (11,1 %)</b>
<b>Re-Intubation</b>	<b>1 (1 %)</b>	<b>2 (0,8 %)</b>
<b>Anzahl der Maßnahmen</b>	<b>18</b>	<b>39</b>

*Tabelle 23: Postoperative Re-Interventionen*

### ***Krankenhausmortalität***

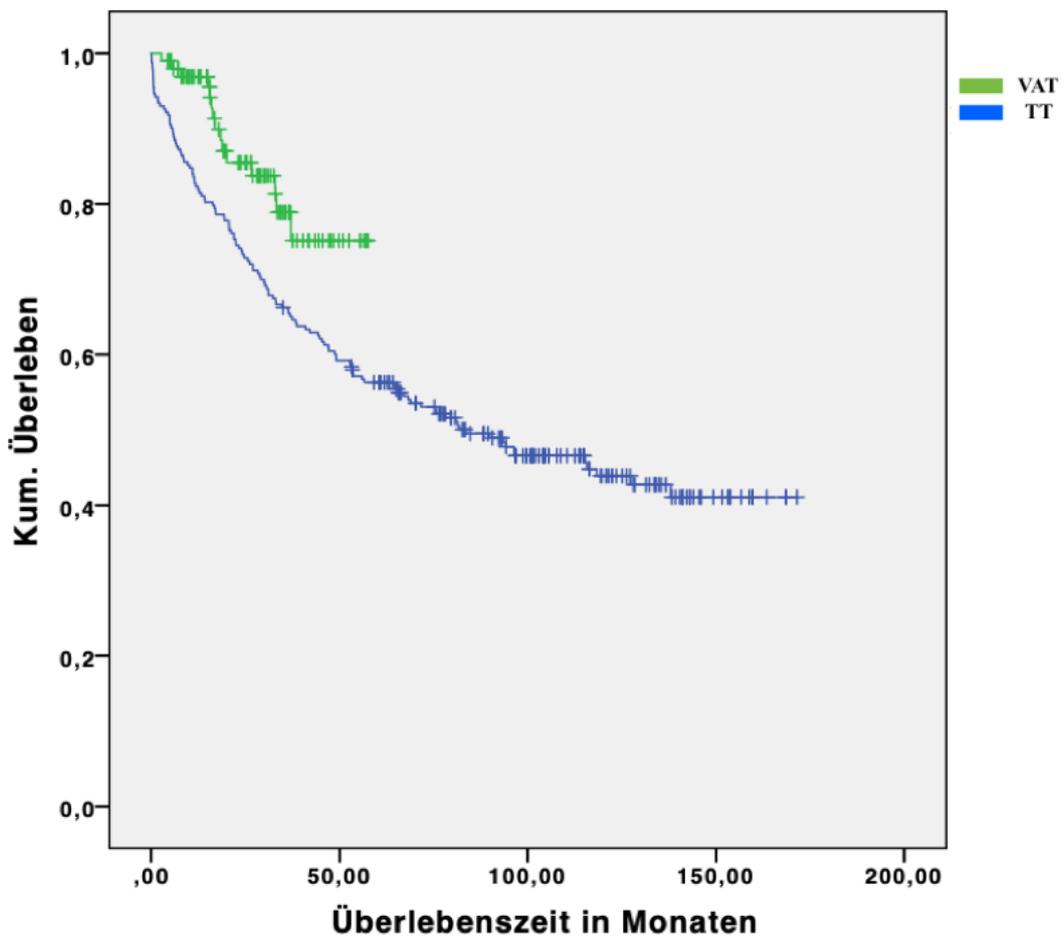
Die Krankenhausmortalität lag bei 1 % vs. 1,6 % (1 vs. 4 Patienten).

In der VAT-Gruppe verstarb ein Patient in Folge einer pneumogenen Sepsis. Im Vergleich dazu verstarben in der TT-Gruppe vier Patienten; zwei Patienten an einer pneumogenen Sepsis, ein Patient an kardialem Versagen nach prolongiertem Verlauf sowie ein Patient an einer Lungenarterienembolie.

#### 4.7 Überlebensdaten

In der VAT-Gruppe sind 15 (15 %) der 100 Patienten und in der TT-Gruppe 130 (53,5 %) der 243 Patienten während des Beobachtungszeitraumes verstorben. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 26,5 vs. 65,6 Monate. Das mediane Überleben betrug in der TT-Gruppe 83,6 Monate, in der VAT-Gruppe wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht.

Die Gruppen unterschieden sich im Log-Rank-Test signifikant ( $p = 0,024$ ).



*Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve-Überlebenskurve über den gesamten Beobachtungszeitraum*

### 5-Jahres-Überlebensdaten

Die Abbildung 25 zeigt die Überlebenskurven für einen Zeitraum von 60 Monaten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug in der VAT-Gruppe 75,1 % und in der TT-Gruppe 56,3 %.

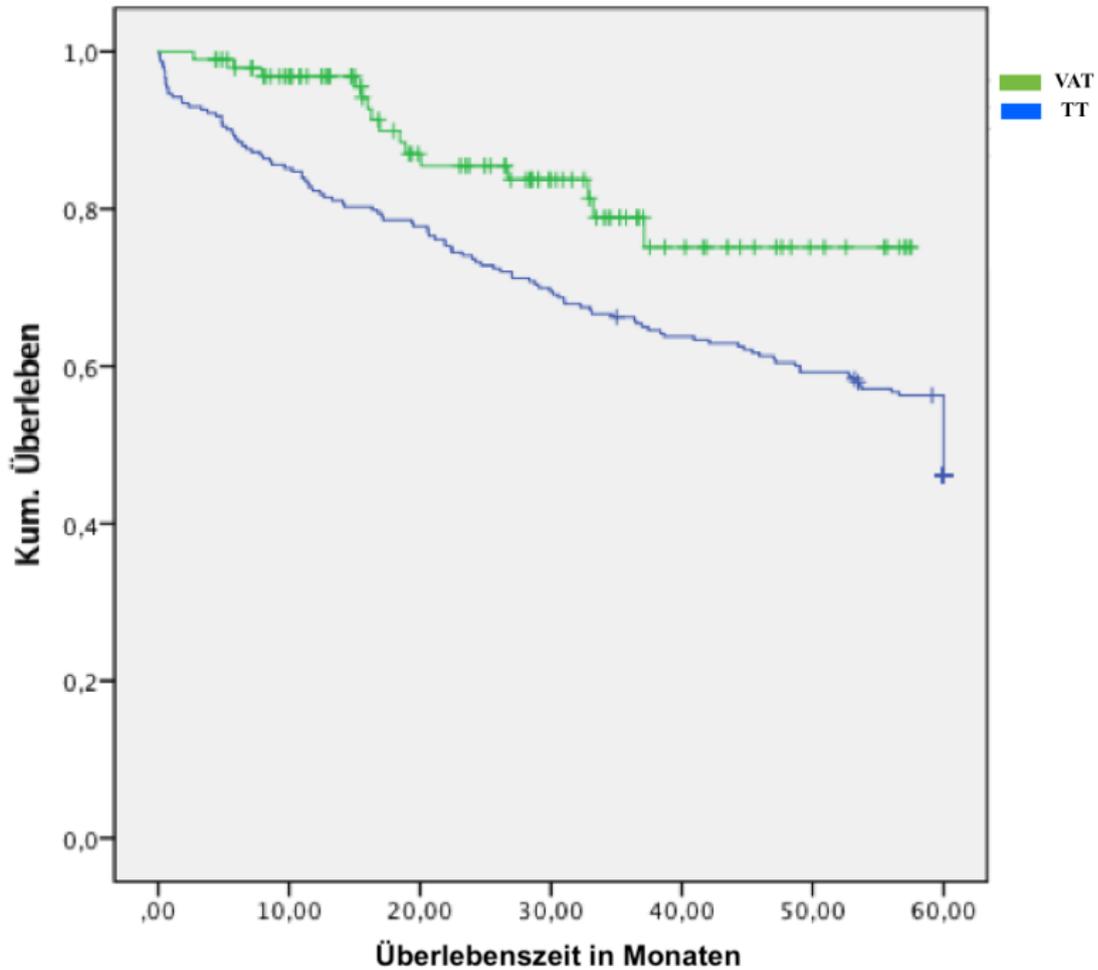
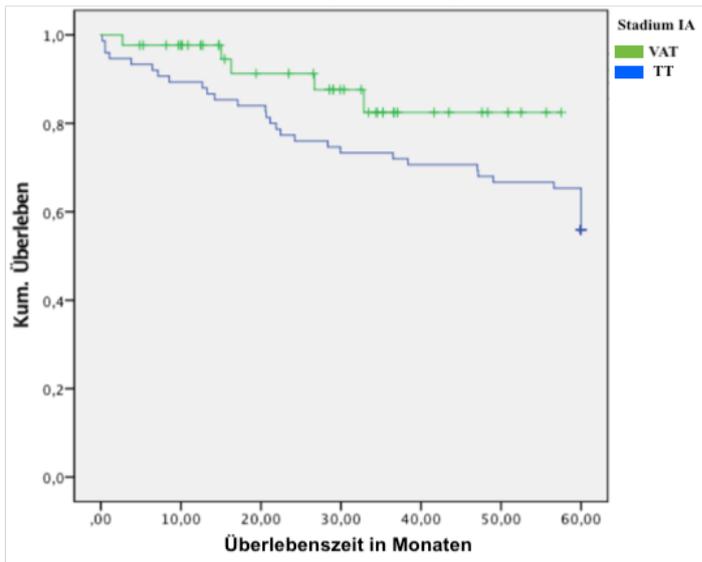


Abbildung 25: Kaplan-Meier 5-Jahres-Überlebenskurven

## *Überlebensdaten stratifiziert nach Stadium*

### Stadium IA

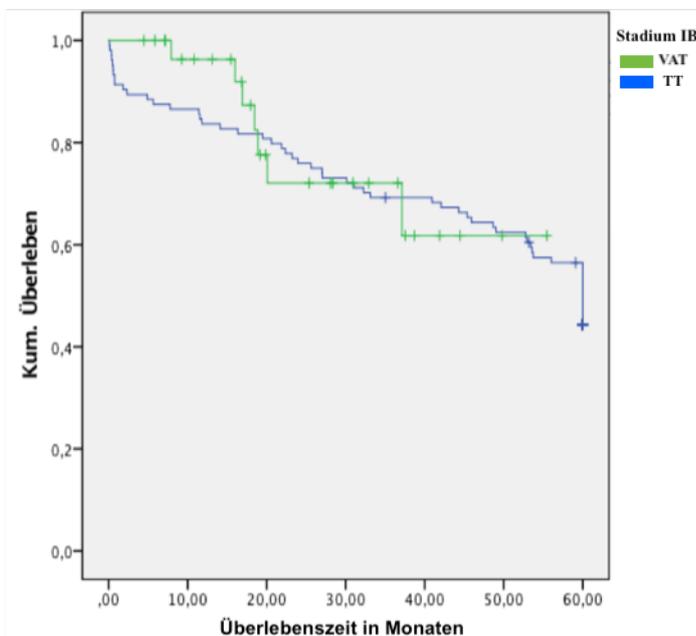
Abbildung 26 stellt die Überlebenskurven für Patienten im Stadium IA dar. 118 Patienten wurden dem pathologischen Stadium IA zugeordnet. Dabei befanden sich 45 Patienten in der VAT-Gruppe und 75 Patienten in der TT-Gruppe. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 82,5 % vs. 65,5 %.



*Abbildung 26:  
Kaplan-Meier-Überlebenskurve,  
pathologisches Stadium IA*

### Stadium IB

Abbildung 27 zeigt die Überlebenskurven für Patienten im Stadium IB. 135 Patienten wurden pathologisch als Stadium IB klassifiziert; 31 Patienten in der VAT-Gruppe und 104 Patienten in der TT-Gruppe. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 61,8 % vs. 56,5 %.



*Abbildung 27:  
Kaplan-Meier-Überlebenskurve,  
pathologisches Stadium IB*

## Stadium IIA

Abbildung 28 stellt die Überlebenskurven für Patienten im Stadium IIA dar. 58 Patienten wurden dem pathologischen Stadium IIA zugeordnet; 17 Patienten der VAT-Gruppe und 41 Patienten der TT-Gruppe. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 81,3 % vs. 43,9%.

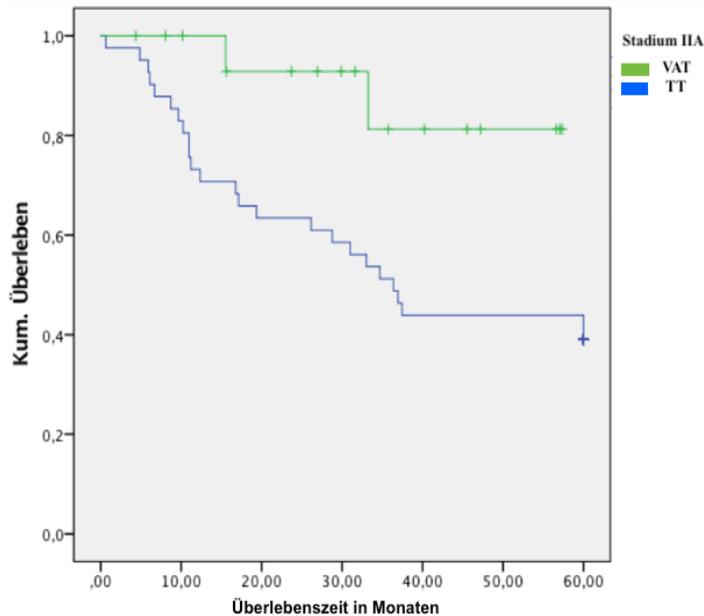


Abbildung 28:  
Kaplan-Meier-Überlebenskurve,  
pathologisches Stadium IIA

## Stadium IIIA

Abbildung 29 zeigt die Überlebenskurven für Patienten im Stadium IIIA. 32 Patienten wurden als IIIA klassifiziert; 9 in der VAT-Gruppe und 23 Patienten in der TT-Gruppe. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 88,9 % vs. 47,8 %.

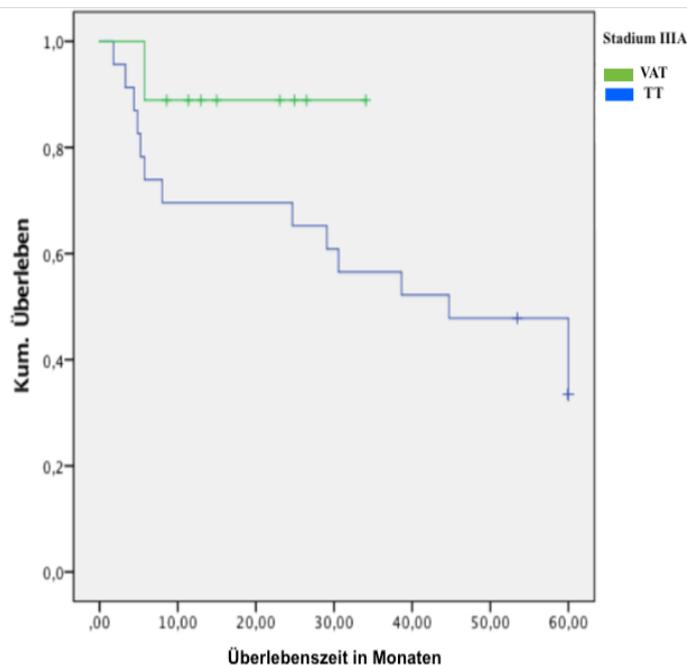


Abbildung 29:  
Kaplan Meier-Überlebenskurve,  
pathologische Stadium IIIA

### 5-Jahres-Überleben nach Thorakoskopie

Abbildung 30 stellt den Überblick der Überlebenskurven der video-thorakoskopisch operierten Patienten, stratifiziert nach dem pathologischen UICC-Stadium, dar. Als Stadium IA wurden 43 Patienten, als Stadium IB 31, als Stadium IIA 17 und als Stadium IIIA 9 Patienten klassifiziert. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei:

82,5 % im Stadium IA,

61,8 % im Stadium IB,

81,3 % im Stadium IIA,

88,9 % im Stadium IIIA.

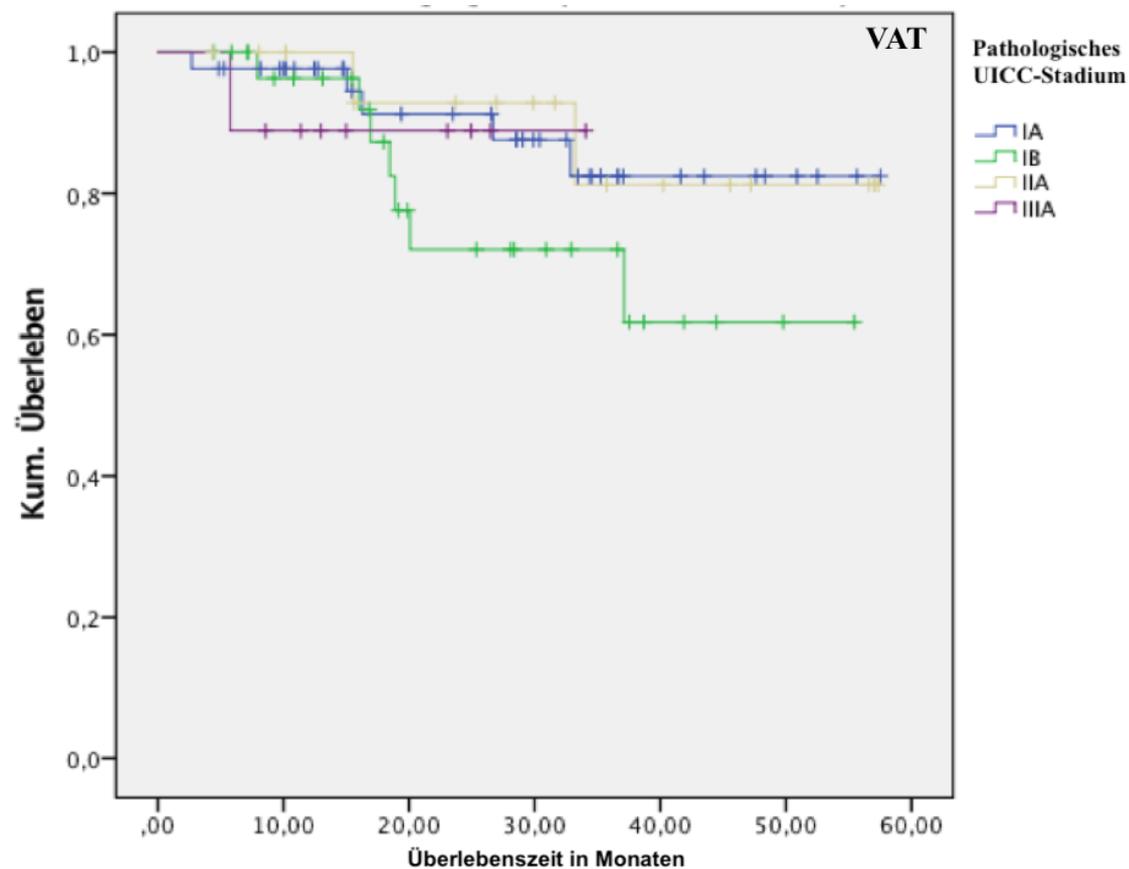


Abbildung 30: VAT: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, stratifiziert nach Stadien gemäß der 7. Version UICC 2009 [19]

### 5-Jahres-Überleben nach Thorakotomie

Abbildung 31 zeigt den Überblick der Überlebenskurven der offen operierten Patienten, stratifiziert nach dem pathologischen UICC-Stadium.

75 Patienten befanden sich im pathologischen Stadium IA, 104 im pathologischen Stadium IB, 41 im pathologischen Stadium IIA und 23 im pathologischen Stadium IIIA.

Die mediane Überlebensdauer betrug für das Stadium IA 138 Monate, für IB 90 Monate, für IIA 36,4 Monate und für IIIA 44,7 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei:

65,5 % im Stadium IA,

56,5 % im Stadium IB,

43,9 % im Stadium IIA,

47,8 % im Stadium IIIA.

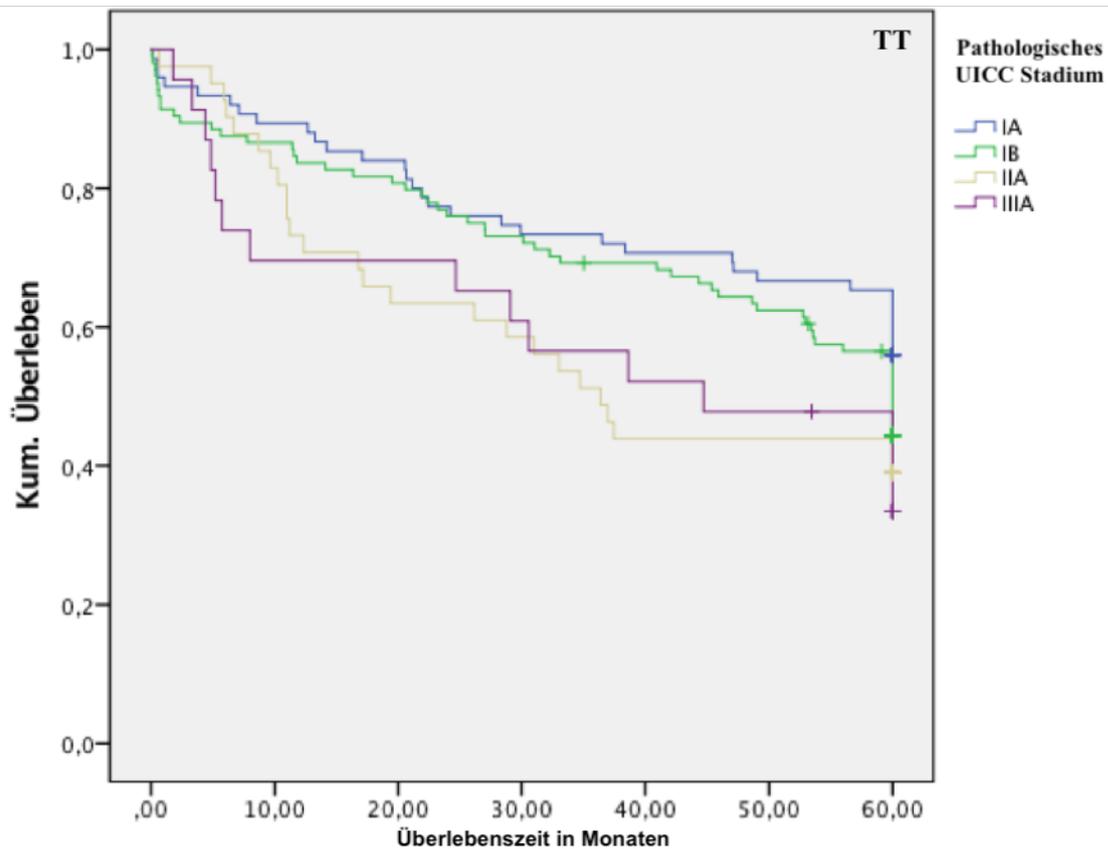


Abbildung 31: TT: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, stratifiziert nach Stadien gemäß der 7. Version UICC 2009 [19]

### ***Überleben nach Lymphknotenstationen stratifiziert***

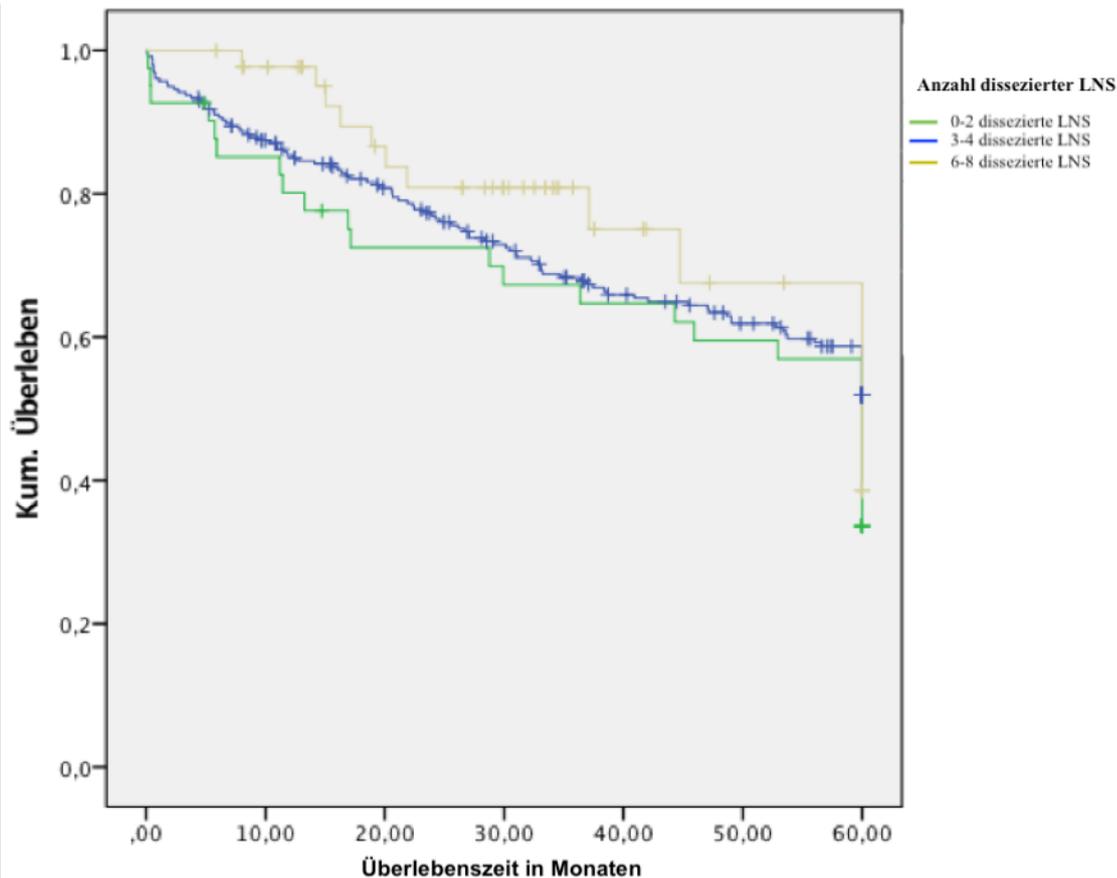
Stratifiziert nach der Anzahl insgesamt dissezierter Lymphknotenstationen wurden drei Gruppen gebildet:

- 0-2 dissezierte Lymphknotenstationen,
- 3-5 dissezierte Lymphknotenstationen,
- 6-8 dissezierte Lymphknotenstationen.

Die Abbildung 32 zeigt die Überlebenskurven für die oben gebildeten Gruppen.

Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei:

- 0-2 dissezierte Stationen: 56,9 % (grüne Kurve),
- 3-5 dissezierte Stationen: 58,7 % (blaue Kurve),
- 6-8 dissezierte Stationen: 67,6 % (gelbe Kurve).



*Abbildung 32: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, stratifiziert nach Anzahl dissezierter LNS*

---

## 5. DISKUSSION

---

Der Lymphknotenstatus ist der wichtigste prognostische Faktor in der Therapie des Lungenkarzinoms [8, 17, 26, 30, 42, 59]. Einzig die systematische Lymphadenektomie ermöglicht ein onkologisch akkurates Staging und darauf basierend die Durchführung einer stadienadaptierten adjuvanten Therapie zur Verbesserung des Langzeitüberlebens (vgl. S. 5, S. 9, S. 12 - 13) [8, 30, 59]. Diese wird für jede onkologische Lungenresektion empfohlen [30, 33]. Seit Beginn der video-thorakoskopischen Durchführung onkologischer Lungenresektion muss sich die VAT-Lymphadenektomie mit der Thorakotomie messen. Geringere Anzahlen dissezierter Lymphknotenstationen sowie niedrigere Upstagingraten sprechen für eine weniger akribische Dissektion und verstärken die Zweifel an der Radikalität und somit an der Anwendung als onkologisch adäquate Therapie [10, 34, 38, 69] (vgl. S. 13 - 15).

Diese retrospektive, komparative, monozentrische Kohortenstudie vergleicht die Radikalität der Lymphadenektomie anhand der Anzahl dissezierter Lymphknotenstationen sowie das onkologische Ergebnis anhand des Langzeitüberlebens video-thorakoskopisch mit offen operierten Lungenkarzinomen im klinischen Stadium I. Von insgesamt 948 Patienten, die von 2001 bis 2015 am Universitätsklinikum Gießen operiert wurden, erfüllten 343 Patienten die Einschlusskriterien. 100 Patienten wurden video-thorakoskopisch und 243 Patienten offen operiert.

Das mediane Erkrankungsalter von 68 Jahren in der VAT-Gruppe versus 65 Jahren in der TT-Gruppe lag in unserem Kollektiv etwas unterhalb des deutschen Durchschnitts von 70 Jahren (vgl. S. 22, Abb. 2) [27]. Im gesamtdeutschen medianen Erkrankungsalter fließen alle Stadien des Lungenkarzinoms ein. Unsere Studie analysiert nur Patienten im klinischen Stadium I. Patienten in frühen Stadien und Patienten, die einer chirurgischen Therapie zugeführt werden, sind in der Regel jünger als der Gesamtdurchschnitt.

Die Verteilung der histologischen Entitäten in unserer Studie (vgl. S. 26, Abb. 4) zeigt sich ähnlich zu der Verteilung in Deutschland und zur Literatur. In Deutschland werden circa die Hälfte der Lungenkarzinome den Adenokarzinomen und circa ein Viertel den Plattenepithelkarzinomen zugeordnet [27]. Palade et al. verglichen in ihrer deutschen, prospektiven und randomisierten Studie die mediastinale Lymphadenektomie video-

thorakoskopisch mit offen operierten Lungenkarzinomen im klinischen Stadium I. Eingeschlossen wurden im Zeitraum von 2008 bis 2011 insgesamt 66 Patienten, 34 videothorakoskopisch und 32 offen operierte. In ihrer Studie war mit 62,5 % vs. 65,5 % das Adenokarzinom etwas häufiger und das Plattenepithelkarzinom mit 18,8 % vs. 28,1 % etwas seltener vertreten im Vergleich zu unserer Studie und zum deutschen Durchschnitt [47]. In unserer Studie waren 55 % vs. 47,9 % der Tumore Adenokarzinome. Mit 29 % vs. 36,2 % waren die Plattenepithelkarzinome etwas zahlreicher. Der etwas höhere Anteil an Plattenepithelkarzinomen insgesamt und in der TT-Gruppe erklärt sich durch den langen Untersuchungszeitraum sowie durch den Wechsel des Zugangsweges in 2011 (vgl. S. 26, Abb. 5; S. 53): In den letzten Jahren zeigte sich eine Zunahme der Adenokarzinome mit gleichzeitigem Rückgang der Plattenepithelkarzinome (vgl. S. 67) [17, 64].

Die Verteilung des operativen Zugangsweges ergab bei uns eine Besonderheit des Gießener Kollektives im Vergleich zu den Studienkollektiven in der Literatur, die wir erst bei der Auswertung entdeckten (vgl. Abb. 5, S. 26). Überraschenderweise zeigte sich im Jahr 2011 ein direkter Wechsel von der Thorakotomie zur VATS als Standardzugang für Lungenkarzinome im klinischen Stadium I. Überraschend war ebenfalls, dass vor 2011 keine einzige VATS-Resektion durchgeführt wurde, obwohl dieser Zugang seit 1992 bekannt ist und u. a. in einer Metanalyse in 2007 als überlegen im Stadium I angesehen wird [5, 52, 68]. Dies lässt sich durch eine klinikinterne Umstrukturierung erklären. Bis 2011 wurden im Gießener Institut alle Lungenresektionen offen und durch Operateure der Allgemein- und Viszeralchirurgie mit thoraxchirurgischer Weiterbildung durchgeführt. Ab 2011 erfolgte die Trennung der Thoraxchirurgie als eigenständige Sektion unter thoraxchirurgischer Leitung mit Einführung der VATS. Die thoraxchirurgische Leitung war bereits erfahren in der VATS und implementierte diesen Zugang in der Klinik, so dass nun alle Lungenkarzinome im klinischen Stadium I videothorakoskopisch reseziert wurden. In vergleichbaren Fallserien wie z. B. bei Licht et al. ist der Übergang von der Thorakotomie zur VATS fließend [34].

Der konsequente Wechsel des Zugangsweges führte jedoch nicht zu einem vollständigen Wechsel der Operateure. Denn trotz der Bildung der Sektion erfolgten die Resektionen nach 2011 auch weiterhin durch die Chirurgen der Allgemein- und Viszeralchirurgie, nun jedoch unter der Supervision der thoraxchirurgischen Leitung. Durch die Neueinführung

einer thoraxchirurgischen Leitung mit Besetzung von extern änderte sich die Zusammensetzung des bestehenden Teams nicht, so dass es sich in beiden Kollektiven nicht um grundsätzlich unterschiedliche Operateure handelt. Generell ist ein Wechsel der Operateure durch den langen Untersuchungszeitraum nicht unwahrscheinlich, da durch den ständigen Wechsel des Personals in einer Uniklinik kein konstantes Team über > 10 Jahre zu erwarten ist. Dies betrifft jedoch beide Kollektive zu gleichen Maßen.

Unterschiede zwischen den Gruppen durch eine unterschiedliche Fokussierung der Operateure bei der Lymphadenektomie, insbesondere in Folge der Supervision des thoraxchirurgischen Leiters, lassen sich in dieser Studie nicht ausschließen und müssen bei der Interpretation berücksichtigt werden. Andererseits ist die Durchführung einer adäquaten Lymphknotendissektion seit 1951 bekannt und darauf basierend beschrieb Naruke et al. die systematische Dissektion und entwickelte die erste Lymphknotenkarte in 1967 (vgl. S. 1) [17, 42, 50, 54]. Im Rahmen der VATS-Einführung wurde der Stellenwert einer radikalen Dissektion erneut hervorgehoben und in der aktuellen Leitlinie zur Lymphadenektomie von 2006 noch einmal aufgegriffen und festgehalten [17, 33].

Durch den Wechsel des Zugangsweges in Jahr 2011 werden in dieser Studie zwei Kollektive unterschiedlicher Zeiträume verglichen: TT-Gruppe 2001 bis 2011; VAT-Gruppe 2011 bis 2015. Dies zeigt sich auch an dem höheren Anteil der Plattenepithelkarzinome in der TT-Gruppe (vgl. S. 53). Dieser Unterschied muss insbesondere bei der Interpretation der Überlebensdaten aufgrund von Veränderungen und Innovationen im Bereich der adjuvanten Therapie beachtet werden (vgl. S. 67). Veränderungen in der Durchführung der Lymphadenektomie sind eher nicht zu erwarten, da diese seit der Beschreibung von Naruke et al. aus dem Jahr 1967 bekannt ist und entsprechend durchgeführt wird [17, 42, 30, 33]. Die Durchführung der Lymphadenektomie nach Naruke et al. ist ebenfalls in der deutschen Leitlinie verankert [17, 33].

Die Besonderheit des Gießener Kollektives bietet andererseits aufgrund des konsequenten Wechsels des Zugangsweges im klinischen Stadium I den großen Vorteil, dass ein Indikationsbias entfällt. Vor 2011 wurden alle Lungenkarzinome im klinischen Stadium I offen und ab 2011 video-thorakoskopisch operiert. Einflussfaktoren wie die Erreichbarkeit und Lage des Tumors, Komorbiditäten des Patienten oder chirurgische Erfahrung des Operateurs waren dementsprechend keine Entscheidungskriterien für oder gegen den video-thorakoskopischen Zugang, so dass es sich bei unserer VAT-Gruppe

nicht um eine hochselektive Gruppe mit kleinen peripheren Tumoren und somit nicht um grundsätzlich gesündere Patienten im Vergleich handelt. Des Weiteren entfällt in unserer Studie der Einfluss der Lernkurve auf die Lymphknotendissektion, so dass eine geringe Erfahrung der Operateure keinen Grund für eine weniger radikale Lymphadenektomie darstellte. Boffa et al., Denlinger et al. und D'Amico et al. hatten in ihren Studien Hinweise gezeigt, dass eine weniger radikale Lymphknotendissektion aufgrund der noch geringen Erfahrung der Operateure im Rahmen der Lernkurve erfolgte (vgl. S. 56) [2, 7, 10]. Ebenfalls hatten Denlinger et al. eine akribischere Fokussierung auf die Lymphadenektomie im Rahmen der VATS gefordert [10].

Zusammenfassend zeigte sich in unserer Studie ein konsequenter Wechsel von der Thorakotomie zur VATS für das klinische Stadium I des Lungenkarzinoms, bedingt durch eine klinikinterne Umstrukturierung im Jahr 2011. Ein Wechsel der Operateure erfolgte dabei nicht, jedoch eine Supervision der VATS durch die neue thoraxchirurgische Leitung. Unterschiede in der Lymphadenektomie aufgrund einer unterschiedlichen Fokussierung sind nicht ausgeschlossen und ebenfalls in anderen Studien berichtet (vgl. Denlinger et al. [10]). Die Durchführung einer systematischen Lymphadenektomie ist jedoch seit 1951 bekannt und unverändert [17, 33, 42]. Durch den Wechsel wird ein älteres mit einem jüngeren Kollektiv verglichen. Dies muss insbesondere bei der Interpretation der Überlebensdaten beachten werden (vgl. S. 63 - 66). Durch den konsequenten Wechsel bietet das Gießener Kollektiv den Vorteil, dass ein Indikationsbias und Einflüsse aufgrund der Lernkurve entfallen.

Die mediane Anzahl entnommener Lymphknoten betrug in unserer Studie 17 vs. 14. Die Spanne erstreckte sich von 3 bis 42 in der VAT-Gruppe vs. 1 bis 49 Lymphknoten in der TT-Gruppe (vgl. S. 28, Tbl. 9). Ähnliche Ergebnisse wurden in vergleichbaren europäischen Studien zur Lymphadenektomie veröffentlicht:

Darling et al. untersuchten die mediastinale Lymphadenektomie von 524 Patienten im Zeitraum von 1999 bis 2004 in einer randomisierten prospektiven Multicenter-Studie ACOSOG Z0030. Im Median wurden in diesem Kollektiv 18 Lymphknoten mit einer Spanne von 1 bis 72 von den Operateuren entnommen. Ein N2-Upstaging fand sich in 4 % der Patienten [8]. In einer zweiten Analyse wurde das Kollektiv der ACOSOG Z0030 Studie nach dem Zugang stratifiziert. Im Median wurden in der VAT-Gruppe 15

Lymphknoten und in der Thorakotomie-Gruppe 19 Lymphknoten entnommen. Die Spanne erstreckte sich hier von 5 bis 48 vs. 2 bis 83 [58].

Für ein onkologisch akkurates Staging empfiehlt die ESTS-Leitlinie die Entnahme von mindestens sechs, Krantz et al. in ihrer Studie die Entfernung von 14 Lymphknoten [17, 26, 30, 33].

Neben der Anzahl der entnommenen Lymphknoten ist insbesondere die Anzahl der dissezierten Lymphknotenstationen von Bedeutung. Die onkologisch adäquate mediastinale Lymphknotendissektion ist gemäß der europäischen Leitlinie definiert als die Dissektion von mindestens drei mediastinalen Stationen, dabei immer eingeschlossen die subkarinale Station [30].

In unserer Studie wurde für beide Seiten in der VAT-Gruppe eine signifikant höhere Anzahl mediastinaler Lymphknotenstationen (5 vs. 4,  $p < 0,001$ ) disseziert (vgl. Tbl. 14, S. 33, Tbl. 18, S. 39).

Studien von Ramos et al. und D'Amico et al. unterstützen unsere Ergebnisse und beschrieben die VAT-Lymphadenektomie als gleichwertig zur Thorakotomie [7, 48]. Ramos et al. untersuchten 96 video-thorakoskopisch und 200 offen operierte Patienten von 2007 bis 2009. Eingeschlossen wurden nur nodal negative Patienten. Die mittlere Anzahl dissezierter N2-Lymphknotenstationen war in beiden Gruppen gleich (3,2 vs. 3,4;  $p < 0,937$ ) [48]. D'Amico et al. schlossen 388 Patienten im Zeitraum von 2007 bis 2010 ein; 199 VAT und 189 Thorakotomien. Die mediane Anzahl zeigte sich mit einer Anzahl von 3 dissezierten Lymphknotenstationen in beiden Gruppen gleich ( $p = 0,12$ ) [7].

Höhere Dissektionsraten der Thorakotomie und damit kontroverse Ergebnisse zu unserer Studie fanden sich u. a. in Studien von Zhang et al. und Lee et al. [32, 69]. Zhang et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse 29 Studien mit insgesamt 6.247 Patienten, davon 2.763 video-thorakoskopisch und 3.484 offen operierte Patienten. Sie fanden eine signifikant geringere Anzahl an insgesamt sowie mediastinal entnommenen Lymphknoten und eine geringe Anzahl an dissezierten N1-Lymphknotenstationen [69]. Unterstützend fanden Lee et al. in ihrer retrospektiven, propensity-score matched Studie eine geringere Anzahl dissezierter Lymphknotenstationen in der VAT-Gruppe (3,8 vs. 3,1;  $p < 0,001$ ). Eingeschlossen wurden von 1990 bis 2011 jeweils 208 Patienten pro Gruppe [32].

Gemäß der ESTS-Leitlinie sind für eine onkologisch akkurate Lymphadenektomie die Dissektion der hilären und interlobären Station sowie die Dissektion von zumindest drei

mediastinalen Stationen notwendig (vgl. S. 13). Insbesondere die subkarinale Station soll bei jeder onkologischen Lungenresektion evaluiert werden. Diese Station stellt eine der häufigsten Metastasierungswege dar und ist deshalb zumeist verantwortlich für ein pathologisches Upstaging [30, 47]. Eine Studie von Denlinger et al. zeigte eine signifikant geringere Anzahl an entnommenen subkarinalen Lymphknoten in der VAT-Gruppe im Vergleich zur Thorakotomie-Gruppe ( $p = 0,002$ ). Untersucht wurden 79 VAT-Resektionen und 497 offene Lungenresektionen bei Tumoren im klinischen Stadium I im Zeitraum von 2000 bis 2008. Eine signifikant niedrigere Anzahl subkarinaler Lymphknoten fand sich bei linksseitigen Tumoren ( $p < 0,001$ ). Niedrigere Anzahlen, jedoch nicht signifikant, waren auch bei rechtsseitigen und bei Tumoren im Oberlappen zu verzeichnen. Keinen Unterschied zeigten sich bei Denlinger et al. bei Tumoren im Unterlappen [10]. Im Rahmen der Mobilisation des Unterlappen ist die Darstellung der subkarinalen Region unumgänglich. Zur Resektion des Oberlappens ist dies nicht zwingend notwendig und die Dissektion der subkarinalen Station muss zusätzlich erfolgen. Die geringere Anzahl in der VAT-Gruppe erklärten Denlinger et al. durch die mangelnde Fokussierung auf eine systematische Präparation und Dissektion während der ersten Jahre nach Einführung der VAT-Operationen [10].

Palade et al. führten eine prospektive Studie zur VAT-Lymphadenektomie im Vergleich zum offenen Vorgehen durch. Analysiert wurde u. a. die Anzahl der pro einzelner Station entnommenen Lymphknoten. Es zeigte sich hier, dass bei klinischer Erfahrung die Lymphadenektomie über beide Zugänge äquivalent ist. Die mittlere Anzahl entnommener subkarinaler Lymphknoten pro Patienten stellte sich in beiden Gruppen vergleichbar dar (6,3 vs. 5,6  $p = 0,64$ ) [47].

Die Studien von Palade et al. und Denlinger et al. analysierten die Radikalität der Lymphadenektomie u. a. über die Anzahl der entnommenen Lymphknoten pro Station [10, 47]. Studien zu den Dissektionsraten der einzelnen Stationen finden sich jedoch wenig. So lassen sich keine Aussagen darüber tätigen, in wie viel Prozent der Fälle die Evaluierung der einzelnen Stationen im klinischen Alltag tatsächlich erfolgte. In der Studie von D'Amico et al. finden sich Angaben zur Häufigkeit der Dissektion von mindestens drei mediastinalen Stationen. Mit 66 % vs. 58 % wurden nur in etwa der Hälfte der Patienten die in der Leitlinie geforderte Anzahl mediastinaler Lymphknotenstationen disseziert. In wie vielen Patienten die subkarinale Station dabei disseziert wurde, ist nicht angegeben [7].

Im Vergleich zu den Ergebnissen von D'Amico et al. erhoben wir höhere Dissektionsraten der empfohlenen Anzahl mediastinaler Lymphknotenstationen in der VAT-Gruppe sowie vergleichbare Dissektionsraten in der TT-Gruppe (vgl. Tbl. 14, S. 33 Tbl. 18, S. 39). In der VAT-Gruppe wurde in 30 % häufiger die Dissektion zumindest dreier mediastinaler Stationen (rechts: 88,5 % vs. 61,6 % und links: 84,5 % vs. 52,5 %) und in 20 % häufiger die Dissektion der subkarinalen Station durchgeführt (rechts: 95,1 % vs. 76,7 % und links: 87,2 % vs. 62,9 %). Vorteile der Thorakotomie erhoben wir bezüglich der Dissektion der hilären Station (LNS 10). Diese wurde in 10 % häufiger in der TT-Gruppe disseziert (rechts: 83,6 % vs. 94,5 % / links: 87,2 % vs. 95,9 %). Insgesamt niedrige Dissektionsraten mit einem leichten Vorteil in der VAT- Gruppe fanden sich bei der interlobären Station (LNS 11) (rechts: 26,2 % vs. 19,2 %; links: 38,5 % vs. 20,6 %) (vgl. Tbl. 12, S. 31, Tbl. 16, S. 36). Bei der Mobilisierung und Präparation des Interlobärspaltes verbleiben die interlobären Lymphknoten vermehrt am Lungenresektat und werden mit diesem entfernt. Werden die Lymphknoten nicht separat gekennzeichnet, können diese in der pathologischen Aufarbeitung nicht dem Interlobärspalt zugeordnet werden und werden schließlich fälschlicherweise als intrapulmonal (LNS 12-14) bezeichnet. Somit fehlt die Dissektion der interlobären Station (LNS 11) in den Pathologieberichten.

Zusammenfassend zeigt sich, dass eine onkologische Lymphadenektomie über beide Zugänge zu gleichen Maßen adäquat durchzuführen ist. Niedrigere Dissektionsraten bei video-thorakoskopischen Resektionen sind nicht selten auf eine mangelnde Fokussierung sowie auf Unsicherheit zu Beginn der VAT-Einführung zurückzuführen. Hinweise hierfür finden sich in den Studien von Boffa et al., Denlinger et al. und D'Amico et al. [2, 7, 10]. Die video-thorakoskopische Dissektion des Mediastinums verlangt ein hohes Maß an operativer Erfahrung und kann aufgrund der Nähe zu den zentralen Gefäßen zu schwerwiegenden Komplikationen führen, die thorakoskopisch schwieriger zu kontrollieren sind. Im Rahmen der Einführung der VAT-Lobektomien und zu Beginn der Lernkurve wird aus diesem Grund oftmals die Dissektion im reduzierten Maße durchgeführt [2, 7, 10].

Unsere Studie zeigte eine tendenziell radikalere Lymphadenektomie in der video-thorakoskopischen Gruppe und bestätigt damit die Ergebnisse von z. B. Palade et al. [47], die zeigten, dass bei klinischer Erfahrung sowie notwendiger Fokussierung eine im Vergleich zur Thorakotomie gleichwertig radikale Lymphadenektomie über den video-

thorakoskopischen Zugang technisch möglich ist. Eine vermehrte Fokussierung insbesondere bei der Dissektion der interlobären Lymphknoten ist dennoch zu fordern.

Als primäres Einschlusskriterium unserer Studie galt das klinische Stadium I, d. h. im klinischen Staging nodal negative Patienten mit Tumoren bis 5 cm gemäß der 7. Version UICC [19]. Durch den pathologischen Nachweis von Lymphknotenmetastasen erfolgte ein Upstaging in das Stadium IIA bei einem pN1-Befall oder in das Stadium IIIA bei einem pN2-Befall [19]. In unserer Studie zeigten sich die Upstagingraten für beide Gruppen vergleichbar (vgl. Tbl. 4, S. 24). Wir fanden ein N1-Upstaging in 18 % vs. 17,7 % und ein N2-Upstaging in 9 % vs. 9,9 %. Dabei war die Verteilung der Anzahl befallener Lymphknoten sehr variabel von nur einem einzigen bis hin zu allen 12 entnommenen Lymphknoten. Die insgesamt höchste Anzahl befallener Lymphknoten betrug 17 von 27 resezierten Lymphknoten.

Damit lagen unsere Upstagingraten insgesamt höher als die in den Studien von u. a. Licht et al. und Martin et al. [34, 38]. Im Vergleich zur Thorakotomie signifikant niedrigere VAT-Upstagingraten fanden Licht et al. in ihrer Studie mit insgesamt 1.513 Patienten und Martin et al. mit insgesamt 984 untersuchten Patienten. Die N1-Upstagingraten betrugen bei Licht 8,1 % vs. 13,1 % ( $p < 0,001$ ), bei Martin 5,9 % vs. 8,2 %. Die N2-Upstagingraten waren bei Licht et al. 3,8 % vs. 11,5 % ( $p < 0,001$ ) und bei Martin et al. 3,2 % zu 5,8 % [34, 38].

Insgesamt zeigte sich bei uns trotz tendenziell radikalerer Lymphadenektomie der VATS-Gruppe vergleichbare Upstagingraten beider Kollektive. Eine mögliche Erklärung wäre, dass durch eine höhere Auflösung durch eine im Verlauf des Untersuchungszeitraumes verbesserte Computertomographie die präoperative Einschätzung des nodalen Status in der VAT-Gruppe im Vergleich zu TT-Gruppe genauer war. Dies könnte zu einer geringeren falsch nodal negativen Rate in der VAT-Gruppe im Vergleich zur TT-Gruppe geführt haben und so zu vergleichbaren Upstagingraten trotz radikalerer Lymphadenektomie der VAT. Eine abschließende Erklärung fanden wir jedoch nicht. Licht et al. fanden niedrigere Upstagingraten nach VATS in Vergleich zur Thorakotomie trotz einer höheren Anzahl entnommener Lymphknotenstationen (5 vs. 4 Lymphknotenstationen) bei der VATS. Trotz geringerer Upstagingraten zeigte sich bei Licht et al. das Langzeitüberleben in der VATS-Gruppe nicht unterlegen. Eine mögliche

Erklärung könnte in der Patientenselektion liegen, eine abschließende Erklärung wurde jedoch nicht gefunden [34].

Klinische Vorteile der VAT-Resektionen sind niedrigere Raten an pulmonalen Komplikationen, niedrigeren Drainagezeiten sowie postoperativen Verweildauern [1, 5, 6, 14, 20, 24, 31, 45, 48, 62, 68]. Nwugo et al. verglichen in ihrer multizentrischen Studie die Krankenhausverweildauer und die postoperativen Komplikationen videothorakoskopisch mit offen operierten Lungenkarzinomen im Stadium I und II. Es wurden 519 Patienten (282 VAT vs. 237 Thorakotomie) von 2002 bis 2010 eingeschlossen, dabei wurden 350 Patienten durch den Propensity-Scores gematchet und analysiert. In dieser Studie traten in der VAT-Gruppe signifikant weniger Komplikationen auf (14,9 % vs. 25,1 %,  $p < 0.0001$ ). Die häufigsten Komplikationen waren Herzrhythmusstörungen (9,4 %), transfusionsbedürftige Blutungen (4 %), Pneumonien (2,9 %) und Atelektasen (1,7 %) [45].

Stephans et al. untersuchten in ihrer Studie die Kurz- sowie Langzeitergebnisse videothorakoskopisch im Vergleich zu offen operierten Lungenkarzinomen im klinischen Stadium I. Untersucht wurden von 2002 bis 2011 insgesamt 963 Patienten, 307 in der VAT-Gruppe und 656 in der TT-Gruppe. Nach Propensity-Score-Match wurden in beiden Gruppen jeweils 307 Patienten eingeschlossen. Der videothorakoskopische Zugang war assoziiert mit geringeren pulmonalen Komplikationen, kürzeren Drainage- und Verweildauern [62].

In unserer Studie zeigten sich im postoperativen Verlauf ebenfalls Vorteile zu Gunsten der VATS:

Patienten der VAT-Gruppe waren mit 12 % vs. 18,8 % seltener von pulmonalen Komplikationen betroffen (vgl. Tbl. 21, S. 42). Die Anzahl chirurgisch-technischer Komplikationen (vgl. Tbl. 22, S. 43) stellte sich in beiden Gruppen ähnlich dar (20 % vs. 20,2 %). Die einzige Komplikation, die in der VAT-Gruppe häufiger vorkam, war das Auftreten eines Sero-/Pneumothorax nach Entfernung der intraoperativ angelegten Thoraxdrainagen (15 % vs. 10,7 %). Die Therapie erfolgte in beiden Gruppen gleich, d. h. konservativ durch erneute Einlage einer Thoraxdrainage, was in 14 % vs. 11,1 % notwendig wurde. Nach Entlastung des Pneumothorax kann diese zumeist schnell wieder entfernt werden.

Vergleichbare Ergebnisse finden sich bei Palade et al. In dieser Studie trat der Pneumothorax ebenfalls häufiger in der VAT-Gruppe auf (12,5 % vs. 0 %) [47].

Geringere postoperative Schmerzen nach VATS sind bereits 1993 beschrieben worden [5, 20, 31, 65]. Mit 1 vs. 5 betroffenen Patienten sind prolongierte postoperative Schmerzen in unserer Studie im VAT-Kollektiv seltener vorgekommen (vgl. Tbl. 22, S. 43). Insgesamt ist unsere Rate im Vergleich zur Literatur jedoch sehr niedrig und lässt daher keine Bewertung hinsichtlich dieses Parameters zu [5, 20, 31, 65]. Die geringe Rate kann durch den retrospektiven Charakter der Studie erklärt werden. Das Vorhandensein prolongierter postoperativer Schmerzen wurde anhand festgelegter Kriterien angenommen (vgl. S. 20), die jedoch abhängig von einer genauen stationären Dokumentation sind. Für einen validen Vergleich der postoperativen Schmerzen nach beiden Zugängen wäre eine prospektive Erfassung mittels Schmerzskalen oder Quality-of-Life-Erfassungsbögen notwendig. Tsubokawa et al. verglichen in ihrer Studie das Auftreten postoperativer Schmerzen in VATS, Hybrid-VATS und Thorakotomie mit Hilfe einer numerischen Rating-Skala (NRS) und eines Pain-Scores. In dieser Studie zeigte sich der Zugang als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Schmerzen mit dem größten Risiko nach Thorakotomie. Die VATS war assoziiert mit dem geringsten Level an postoperativen Schmerzen [65]. Geringere postoperative Schmerzen werden in der Literatur zumeist als Begründung für die Reduktion der pulmonalen Komplikationen angesehen [1, 5, 20, 31]. Pneumonien und Atelektasen sind vielmals darauf zurückzuführen, dass die Patienten schmerzbedingt nicht suffizient durchatmen und abhusten. Ein Sekretstau mit konsekutiver Infektion kann die Folge sein. Aufgrund der lediglich circa 1 cm bzw. 5 cm großen Inzisionen sowie des Verzichtes auf einen Rippenspreizer sind video-thorakoskopische Resektionen mit deutlich geringeren postoperativen Schmerzen verbunden als die durch einen 15 cm langen Schnitt durchgeführte Thorakotomie (vgl. S.18). Dies führt zu geringeren pulmonalen Komplikationen sowie zu einer schnelleren Rekonvaleszenz mit schnellerer Zuführung der Patienten zu adjuvanten Therapien nach VAT-Resektionen [1, 5, 24, 38, 68].

Die Krankenhausmortalität (vgl. S. 44) war in unserer Studie in beiden Gruppen vergleichbar niedrig (1 % vs. 1,6 %). Ähnliche Ergebnisse zeigten auch die Studien von Nwugo et al. mit jeweils 1,7 % und Palade et al. mit 3 % vs. 0 % [45, 47]. Eine Re-Operation wurde in unserer Studie bei 3 % vs. 4,1 % notwendig (vgl. S. 44). Die häufigste Ursache war eine Nachblutung. Eine niedrigere Re-Operationsrate der VAT-Gruppe im

Vergleich fand sich bei Palade et al. (0 % vs. 6,3 %). Bei Stephens et al. war die Re-Operationsrate in der Thorakotomiegruppe geringer (3 % vs. 1 %) [47, 62].

Geringere Drainage- (3 vs. 5 Tage) und postoperative Verweildauern (8 vs. 12 Tage) zeigten sich in unserer Analyse in der VAT-Gruppe (vgl. Tbl. 19, S. 40, Tb. 20, S. 41). Daten über die Drainagedauer lagen für 87 % vs. 56,8 % der Patienten vor, so dass dies bei der Interpretation beachtet werden muss. Daten über die postoperative Verweildauer lagen für 97 % vs. 93,4 % vor. Die Datenqualität ist bei retrospektiven Studien deutlich geringer als bei prospektiven Studien. Eine fehlende Dokumentation zu den primären Endpunkten war ein Ausschlusskriterium, so dass hier eine vollständige Erfassung vorliegt (vgl. S. 17). Unvollständige Daten zu den Nebenkriterien stellten jedoch kein Ausschlusskriterium dar. Der Parameter „Drainagedauer“ war hiervon am stärksten betroffen (vgl. S. 40). Die Dokumentation der Drainagedauer zeigte sich insbesondere zu Beginn des Untersuchungszeitraums als gering. Dies ist dadurch erklärbar, dass zum einen die Dokumentation im Verlauf der Zeit aufgrund der juristischen Bedeutung zugenommen hat und zum anderen die Digitalisierung die Nachverfolgung deutlich erleichterte.

Die Verweildauer ist unmittelbar von der Zeit der einliegenden Drainagen abhängig, da eine ambulante Führung von Patienten mit Thoraxdrainagen in Deutschland nicht üblich ist. Ebenfalls wirken sich postoperative Komplikationen auf die Verweildauer aus. Während die Rate der chirurgisch-technischen Komplikationen in beiden Gruppen vergleichbar war, traten in der VAT-Gruppe weniger pulmonale Komplikationen auf (vgl. Abb. S. 22 - 23, S. 42 - 43).

Geringere Drainage- und postoperative Verweildauern nach VATS sind in der Literatur vielfach beschrieben [5, 6, 45, 47, 48, 58, 68]. Ein Vorteil der VATS mit im Vergleich zu unseren Ergebnissen deutlich kürzeren Drainagedauern zeigte sich bei Stephens et al. in ihrer Studie (mediane Drainagedauer: 2 vs. 3 Tage; mediane Verweildauer: 4 vs. 6 Tage). Vergleichbare Ergebnisse zu unserer Studie fanden sich bei Ramos et al. (Drainagedauer: 4 vs. 5,7 Tage; Verweildauer: 7 vs. 10,3 Tage) [48, 62]. Kürzere Drainage- und Verweildauern der VATS führten auch Cho et al. in ihrer Studie zum Kostenvergleich der beiden Zugänge als Vorteil auf [6].

Zusammenfassend zeigten sich trotz vergleichbar radikaler Lymphknotendissektion beider Zugänge niedrigere Komplikationsraten bei ähnlichen Re-Operations, Re-

Interventions- und Mortalitätsraten in der VAT-Gruppe. Geringere pulmonale Komplikationen, tendenziell kürzere Drainagezeiten sowie niedrigere Verweildauern sprechen für eine geringere Traumatisierung durch den video-thorakoskopischen Zugang, wobei die Drainagezeiten unter Beachtung der Datenqualität bewertet werden müssen.

Das Langzeitüberleben (vgl. S. 45 - 46) war in der VAT-Gruppe mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 75,1 % vs. 56,3 % tendenziell besser. Der Unterschied zeigte sich als signifikant ( $p=0.024$ ). In unserem Untersuchungszeitraum sind 15 % vs. 53,5 % der Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit zeigte sich in der TT-Gruppe bei 83,6 Monaten; in der VAT-Gruppe wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht.

Die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume mit einer medianen Beobachtungsdauer von 26,5 vs. 65,6 Monaten sind darin begründet, dass die Lobektomien erst seit 2011 video-thorakoskopisch an unserem Institut durchgeführt werden (vgl. Abb. 5, S. 26, vgl. S. 53). Hierdurch wurde ein jüngeres mit einem älteren Kollektiv verglichen, so dass sich Veränderungen in der adjuvanten Therapie auf das Überleben ausgewirkt haben kann und bei der Interpretation beachtet werden sollte (vgl. S. 66).

Lee et al. untersuchten in ihrer retrospektiven propensity-score matched Studie das progressfreie Überleben sowie das Langzeitüberleben nach onkologischen VAT-Lungenresektionen im Vergleich zur Thorakotomie. Eingeschlossen wurden Lungenkarzinome im klinischen Stadium I im Zeitraum von 1990 bis 2011. Nach Matching wurden von insgesamt 849 Patienten jeweils 208 Patienten in beiden Gruppen analysiert. Davon wurden 70 % der TT-Patienten bis 2007 und 70% der VAT-Patienten nach 2007 operiert. Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigte sich in beiden Gruppen vergleichbar (77,5 % vs. 76,5 %,  $p = 0,672$ ), obwohl in der TT-Gruppe eine höhere Anzahl an Lymphknoten ( $p = 0,001$ ) entnommen und eine höhere Anzahl an Lymphknotenstationen ( $p < 0,001$ ) disseziert wurden. Die mediane Beobachtungszeit betrug 36 Monate. Die Upstagingraten in das pathologische Stadium II und III lagen bei 13,8 % vs. 23 % der Patienten [32].

Vergleichbare Ergebnisse sowie ein tendenziell besseres 5-Jahres-Überleben in der VAT-Gruppe (78 % vs. 68 %,  $p = 0,007$ ) stellten ebenfalls Stephens et al. dar, trotz niedrigerer Upstagingraten der VAT-Gruppe im Vergleich zur Thorakotomie (zu pN1: 9 % vs. 12 % und zu pN2: 6 % vs. 8 %) [62].

Insgesamt niedrigere 5-Jahres-Überlebensraten erhoben Watanabe et al. in ihrer retrospektiven Studie bei Patienten im Stadium pN2 (41,1 % vs. 45,4 %). Von insgesamt

683 klinisch cN0-Patienten wurden 37 vs. 32 Patienten ausgewählt und retrospektiv untersucht, die postoperativ pN2 zugeordnet wurden. Davon wurden 33 vs. 29 Patienten dem Stadium IIIA zugeordnet. Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten ( $p = 0,65$ ) und dissezierter Lymphknotenstationen ( $p = 0,87$ ) zeigten sich in beiden Gruppen ähnlich [66].

In unserer Studie betragen die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten im Stadium IIIA 88,9 % vs. 47,8 %. Aufgrund der kürzeren Durchführung video-thorakoskopischer Resektionen in unserem Institut zeigten sich deutlich kürzere Nachbeobachtungszeiten. Diese kann ebenfalls das Ergebnis der Auswertung und des Langzeitüberlebens der VAT-Gruppe beeinflussen und die Ergebnisse sollten deswegen als Trend interpretiert werden. Eine längere Nachbeobachtung in der VAT-Gruppe ist notwendig, um die tendenziell besseren Werte zu bestätigen.

Im Rahmen des IASLC Staging Projects erhoben Goldstraw et al. 5-Jahres-Überlebensraten, stratifiziert nach dem klinischen Stadium im Zeitraum von 1990 bis 2000 [19]:

- Stadium IA: 82 %
- Stadium IB: 66 %,
- Stadium IIA: 52 %,
- Stadium IIIA: 36 %

Im internationalen Vergleich mit den Langzeitüberleben aus dem IASLC Staging Project zeigen sich insbesondere für die Stadien IA und IB in unserer VAT-Gruppe vergleichbare, jedoch in der TT-Gruppe deutlich niedrigere 5-Jahres-Überlebensraten (vgl. Abb. 26 - 29, Abb. 31, S. 47 - 55).

Die deutlich niedrigeren Überlebensdaten der TT-Gruppe sind nicht allein durch das Ausmaß der Lymphadenektomie erklärbar. Zwar wurden mehr mediastinale Lymphknotenstationen in der VAT-Gruppe disseziert, jedoch ist dies als einzige Ursache für die deutlich niedrigeren Überlebensraten nicht plausibel, zumal sich die Upstagingraten nicht wesentlich unterscheiden. Unterschiede in der Fokussierung auf die Lymphadenektomie sind im Rahmen der Umstrukturierung der Sektion möglich, jedoch wurde die Durchführung einer systematischen Lymphadenektomie bereits 1976 durch Naruke et al. [17, 33, 42] beschrieben (vgl. S. 54). Eine abschließende Ursache lässt sich

in der Analyse des Datensatzes nicht finden. Ein Bias ist nicht auszuschließen. Inwiefern Vorerkrankungen, ein vermehrtes Aufkommen von Komplikationen gerade in diesem Stadium oder eine bessere Nachsorge und konsequentere Therapie von Rezidiven oder Zweitkarzinomen in der VATS-Gruppe Einflussfaktoren waren, ließ sich nicht mehr nachvollziehen. Die Patienten in der TT-Gruppe waren im Median etwas jünger als in der VAT-Gruppe, so dass zumindest das Alter keine Erklärung bietet (vgl. Abb.2, S. 23). Eine Erklärung könnte sich in graduellen Unterschieden des Tumordurchmessers oder der Histologie finden, die mit anderen adjuvanten Therapieansätzen durch z. B. neuere Immuntherapeutika therapiert worden sein könnten. Dies betrifft jedoch nur Patienten mit einem nodalen Upstaging, wobei die Upstagingraten in unserer Studie vergleichbar waren.

Die kürzere Nachbeobachtungszeit ebenso wie die geringen Fallzahlen führen ebenfalls zu einer Verzerrung und zu nicht plausibel hohen 5-Jahres-Überlebensraten der VAT-Gruppe im Stadium IIA und IIIA. Im Stadium IIA der VAT-Gruppe befanden sich lediglich 17 und im Stadium IIIA 9 Patienten, so dass eine Schlussfolgerung aus diesen Überlebensraten für diese Stadien nicht sinnvoll erscheint (vgl. Abb. 28-29, S. 48).

Möglicherweise kommt der Lymphadenektomie selbst ein therapeutischer Wert zu, so dass wir in unserer Studie zusätzlich die Auswertung der 5-Jahres-Überlebensrate, stratifiziert nach Anzahl dissezierter Lymphknotenstationen unabhängig des Zuganges (vgl. Abb. 32, S. 51), durchführten. Eine höhere Anzahl dissezierter Lymphknotenstationen war assoziiert mit einem verbesserten Langzeitüberleben.

- Dissektion von keiner bis zwei LNS: 56,9 %
- Dissektion von drei bis fünf LNS: 58,7 %
- Dissektion von sechs bis acht LNS: 67,6 %

Ou et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie die Auswirkung der Anzahl entnommener Lymphknoten auf das Langzeitüberleben bei Patienten im Stadium IA. Insgesamt wurden 2.545 Patienten von 1989 bis 2003 analysiert. Ou et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine größere Anzahl entnommener Lymphknoten mit einem verbesserten Langzeitüberleben assoziiert ist. Die höchste 5-Jahres-Überlebensrate von 75,9 % erhoben Ou et al. bei der Entnahme von mehr als 15 Lymphknoten und die niedrigste Rate von 44,9 % bei der Entnahme von keinem Lymphknoten [46].

Zusammenfassend zeigte sich in unserer Studie ein tendenziell besseres Langzeitüberleben nach VATS. Diese Ergebnisse müssen jedoch als Trend interpretiert werden, da zum einen aufgrund des langen Untersuchungszeitraumes und aufgrund des Wechsels des Zuganges in 2011 der Nachbeobachtungszeitraum der VATS deutlich kürzer ist und zum anderen durch den Vergleich eines älteren mit einem jüngeren Kollektivs Einflüsse aufgrund veränderter adjuvanter Therapien nicht auszuschließen sind (vgl. S. 66). Eine abschließende Erklärung für die niedrige Überlebensrate im Stadium IB der TT-Gruppe konnte nicht gefunden werden. Eine Schlussfolgerung ist aufgrund der geringen Patientenzahlen für die Stadien IIA (n = 17) und IIIA (n = 9) der VATS nicht sinnvoll.

#### Limitationen der Studie:

Auf unsere Studie treffen die bekannten Nachteile einer retrospektiven Analyse zu. Die Ergebnisse sind abhängig von der Qualität der Daten. Einflussfaktoren wie z. B. Heterogenität der Gruppen können nicht ausgeschlossen werden, so dass Kausalzusammenhänge nicht endgültig bewiesen werden können. Da eine fehlende Dokumentation zu dem primären Endpunkt Lymphadenektomie ein Ausschlusskriterium war, haben wir eine vollständige Erfassung zu diesem Parameter erhalten (vgl. S. 7). Eine fehlende Dokumentation zu den Nebenkriterien war kein Ausschlusskriterium. Hiervon war der Parameter „Drainagedauer“ am stärksten betroffen und kürzere Drainagedauern nach VATS sind unter Berücksichtigung der Datenqualität zu bewerten (vgl. S. 41, S. 62).

Als wichtiger Bias ist der lange Untersuchungszeitraum zu nennen. Durch diesen sowie durch den konsequenten Wechsel des Zugangsweges im Jahr 2011 wird in dieser Studie ein älteres mit einem jüngeren Kollektiv verglichen (vgl. S. 53 - 55). Dies muss insbesondere bei der Interpretation der Überlebensdaten beachtet werden. Die Überlebensraten sind als Trend zu interpretieren (vgl. S. 63 - 66). Eine deutlich kürzere Nachbeobachtungszeit (26,5 vs. 65,6 Monate) sowie eine niedrigere Ereignisanzahl (15 % vs. 53,5 %) in der VAT-Gruppe beeinflussen die Überlebensdaten. Fortschritte in der Diagnostik und in der Therapie im Verlauf des Untersuchungszeitraumes wie z. B. die Weiterentwicklung von Chemotherapeutika und Entdeckung neuer Therapeutika mit Einführung von z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren wirken sich zusätzlich auf das Langzeitüberleben aus. Neue Therapeutika sind zwar insbesondere in den

fortgeschrittenen Stadien, die nicht mehr einer chirurgischen Therapie zugeführt werden können, von Bedeutung. Die adjuvante Chemotherapie nach Resektion besteht bis heute zumeist unverändert aus einem Platin-basierten Protokoll. Allerdings sind Unterschiede in den Überlebensraten dennoch nicht auszuschließen [17, 33].

Diese Studie beschränkt sich auf die operative Therapie des Lungenkarzinoms. Inwiefern eine adjuvante Therapie, die bei einem Lymphknotenbefall, d. h. mindestens einem Stadium II, empfohlen ist, durchgeführt wurde und inwiefern sich diese auf das Langzeitüberleben auswirkt, war nicht Bestandteil dieser Analyse. Die Upstagingraten und somit die Indikation zu einer adjuvanten Therapie zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbar, sodass sich die Gruppen nicht in der Häufigkeit der Durchführung unterscheiden sollten. Ein früherer Therapiebeginn der adjuvanten Therapie aufgrund einer schnelleren Rekonvaleszenz der Patienten in der VAT-Gruppe könnte sich jedoch positiv auf das Langzeitüberleben der davon Betroffenen ausgewirkt haben. Bedeutende Unterschiede durch Weiterentwicklung in der Behandlung postoperativer Komplikationen durch den langen Untersuchungszeitraum, die eine Auswirkung auf die Verweildauer haben könnten, sind nicht auszuschließen, jedoch auch nicht zu erwarten. Die Behandlung der typischen Komplikationen hat sich über den Untersuchungszeitraum nicht wesentlich verändert. Eine Pneumonie wird mit antibiotischer Therapie behandelt, eine Atelektase mittels Physiotherapie und eine chirurgisch-technische Komplikation chirurgisch behoben [17, 33, 47].

Durch die Umstrukturierung mit Implementation der VATS kam es nicht zum Wechsel der Operateure. Jedoch ist eine unterschiedliche Fokussierung der Operateure im Rahmen der Lymphadenektomie nicht ausgeschlossen, auch wenn die Durchführung der systematischen Lymphadenektomie seit 1967 bekannt und unverändert ist [42] (vgl.S. 53 - 55).

Weiterhin sind Unterschiede in der pathologischen Aufarbeitung wichtige Einflussfaktoren. Alle Präparate der Lymphadenektomie sowohl der VAT- als auch der TT-Gruppe wurden unter anatomischen Bezeichnungen dokumentiert. Im Rahmen dieser Studie wurden alle Lymphknotenpräparate anhand der anatomischen Bezeichnung den Lymphknotenstationen gemäß der Lymphknotenkarte nach Rusch et al. (vgl. Abb. 1, S. 2) zugeordnet, so dass Änderungen der Bezeichnung der Stationen bzw. der Karte keinen Einfluss auf die Zuordnung hatten [54]. Verschiedene Operateure mit unterschiedlichen

Erfahrungen sowie unterschiedliche anatomische Verhältnisse können allerdings zu abweichenden anatomischen Bezeichnungen geführt haben.

Bei der Interpretation der Anzahl entnommener Lymphknoten sollte beachtet werden, dass die Präparation der Stationen zur Fragmentierung der Lymphknoten und dadurch zu abweichenden Angaben bezüglich der Anzahl führen kann. Die pathologische Auswertung erfolgte in beiden Gruppen durch dasselbe Institut.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die systematische Lymphadenektomie im Rahmen onkologischer Lungenresektion im klinischen Stadium I thorakoskopisch adäquat unter Beibehaltung der klinischen Vorteile durchführbar ist und möglicherweise zu einem tendenziell besseren Langzeitüberleben führt. Aus unserer Studie abgeleitet können wir keine Empfehlung für eine offene Resektion lokal begrenzter Karzinome aussprechen. Vielmehr sollte die operative Therapie bei nodal-negativen Tumoren bis 5 cm in video-thorakoskopischer Technik angestrebt werden. Des Weiteren zeigt unsere Studie einen Zusammenhang zwischen Anzahl der entnommenen Lymphknoten und dem Langzeitüberleben und unterstützt damit die Empfehlung zur systematischen Lymphknotendisektion im klinischen Stadium I.

Um unsere Ergebnisse zu bestätigen sowie die bestehende Kontroverse evidenzbasiert zu klären, wäre eine prospektive multizentrische Studie notwendig. Aufgrund der klinisch allgemein bekannten Vorteile ist die Bereitschaft der Patienten, sich offen operieren zu lassen, jedoch zum einen sehr gering, zu anderen ethisch fraglich. Dies macht eine Rekrutierung schwierig. Ein Kompromiss in diesem Dilemma wäre eine Metaanalyse der bereits vorliegenden Studien mit anschließender Langzeit-Nachbeobachtung sowie daraus abgeleitet eine allgemeingültige Empfehlung.

---

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

---

Das Lungenkarzinom stellt mit weltweit 1,6 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr 13 % aller Krebsdiagnosen dar und ist die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung [63].

Die kurative intendierte Therapie der Wahl in lokalisierten Stadien ist die anatomische Resektion mit systematischer Lymphadenektomie. Diese kann offen über eine Thorakotomie oder video-thorakoskopisch durchgeführt werden [17, 33].

Bekannte klinische Vorteile video-thorakoskopischer Lungenresektionen sind vor allem geringere postoperative Komplikationsraten, kürzere Krankenhausverweil- und Drainagedauer sowie eine raschere Rekonvaleszenz [5, 6, 68]. Die Radikalität der VATS-Lymphadenektomie sowie die Anwendung der VATS als onkologisch adäquate Therapie wird jedoch von Beginn an in Frage gestellt [69].

Diese retrospektive, komparative, monozentrische Kohorten-Studie vergleicht die systematische Lymphadenektomie anhand der Anzahl der dissezierten Lymphknotenstationen, das klinische Ergebnis anhand der postoperativen Drainage- und Verweildauer sowie das Langzeitüberleben video-thorakoskopisch mit offen operierten Lungenkarzinomen.

Eingeschlossen wurden Patienten mit Lungenkarzinomen im klinischen Stadium I gemäß der 7. Auflage UICC, die von 2001 bis 2015 am Universitätsklinikum Gießen durch anatomische Resektionen behandelt wurden [19].

343 Patienten erfüllten sämtliche Einschlusskriterien. Davon wurden 100 video-thorakoskopisch und 243 offen operiert.

In der VAT-Gruppe wurde eine signifikant höhere Anzahl an mediastinalen Lymphknotenstationen disseziert (4 vs. 3  $p < 0,001$ ).

Des Weiteren war der VAT-Zugang mit einem tendenziell besseren Langzeitüberleben (75,1 % vs. 56,3 %;  $p = 0,024$ ), einer kürzeren postoperativen Drainagedauer (3 vs. 5 Tage) sowie Verweildauer (8 vs. 12 Tage) assoziiert.

Die Studie bestätigt die klinischen Vorteile des video-thorakoskopischen Zuganges und konnte eine onkologisch adäquate Lymphadenektomie sowie ein tendenziell besseres Langzeitüberleben des VAT-Zuganges aufzeigen.

Um die bessere 5-Jahres-Überlebensrate zu bestätigen, bedarf es einer größeren Menge kontrollierter Daten.

---

## 7. SUMMARY

---

Lung cancer is the leading cause of cancer death in the world. With annual global incidence of 1,6 mil. it is responsible for 13 % of all cancer diagnoses [63]. Lobectomy with systematic lymph node dissection is the primary curative therapy for clinical stage I lung cancer [17, 33].

Since 25 years, lung resections are performed video-thoroscopically (VATS). Clinical advantages of VAT lung resection are well-documented: reduction of pain, pulmonary complications and hospital stay [5,6, 68]. However, there are still concerns about the feasibility of an oncological adequate lymph node dissection by VAT-approach [69].

We conducted a comparative retrospective single center study of all lung carcinoma treated by anatomical resection with lymphadenectomy between 2001 and 2015 in our institution.

All patients had a tumor confined to the lung, which was clinically staged I according to the 7<sup>th</sup> Edition of the Union for International Cancer Control (UICC) staging system [19]. Patients were stratified by surgical approach; 343 patients met our inclusion criteria. 100 lung resections were performed by VAT and 243 by thoracotomy.

Yield of mediastinal lymph node dissection (4 vs. 3 dissected mediastinal stations,  $p < 0.001$ ) and overall 5-year survival rate (75.1 % vs 56.3 %,  $p = 0.024$ ) were in favor of the VAT approach. VATS approach was also associated with a reduced postoperative duration of drainage therapy (3 vs 5 days) and a reduced time of hospital stay (8 vs 12 days).

In our study VAT approach in clinical stage I lung cancer was found to be associated with shorter drainage time and hospital stay, adequate mediastinal dissection and improved 5-year overall survival by trend. To prove our findings a greater number of prospective controlled data are essential.

---

## 8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

Abb.	Abbildung
AIS	Adenokarzinom in situ
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATS	American Thoracic Society
Ca	Cancer (Karzinom)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
EBUS	Endobronchialer Untraschall
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktoren-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ESTS	European Society of Thoracic Surgeons
EUS	Endoösophagealer Untraschall
FEV1	Forcierte Ein-Sekunden-Kapazität
FDG	Fluordesoxyglucose
FNA	Feinnadelaspiration
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papilloma-Virus
HRST	Herzrhythmusstörung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
LK/ LN	Lymphknoten/ Lymph nodes
LKS/LNS	Lymphknotenstation/ Lymph node station
MIA	Minimalinvasives Adenokarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
MD-ATS	Mountain-Dresler-Karte nach der American Thoracic Society
NOS	Not other specified (nicht näher bezeichnet)
NSCLC	Non-Small-Cell-Lung-Cancer (Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
NSTEMI	Non-ST-Elevation-Myocardial-Infarction (Nicht-ST-Hebungs-Infarkt)
PD-L1	Programmierter Todesligand 1 (Programmed Death-Ligand 1)
PET	Positronenemissionstomographie
SCLC	Small-Cell-Lung-Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
STEMI	ST-Elevations-Myocardial-Infarction (ST-Hebungs-Infarkt)
Tbl.	Tabelle

TBNA	Transbronchiale Nadelaspiration
TT	Thorakotomie
TTNA	Transthorakale Nadelaspiration
UICC	Union Internationale Contre le Cancer/ Union for International Cancer Control
VAT/VATS	video-assistierte Thorakoskopie (video assistent thoracoscopic surgery)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Endothelwachstumsfaktor)
WHO	World Health Organization

---

## 9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

		Seite
Abbildung 1	IASLC Lymphknotenkarte nach Rusch [54] <u>Lizenz:</u> License Number 4274720185967 License date Jan 23, 2018 Licensed Content Publisher Elsevier Licensed Content Publication Journal of Thoracic Oncology Licensed Content Title The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer Licensed Content Author Valerie W. Rusch, Hisao Asamura, Hirokazu Watanabe, Dorothy J. Giroux, Ramon Rami-Porta, Peter Goldstraw Licensed Content Date May 1, 2009	2
Abbildung 2	Altersverteilung	22
Abbildung 3	Vergleich des Tumordurchmessers	24
Abbildung 4	Tumorhistologie	26
Abbildung 5	Verteilung der Operationen pro Jahr	26
Abbildung 6	Anzahl entnommener Lymphknoten	28
Abbildung 7	Gesamtanzahl dissezierter Lymphknotenstationen	29
Abbildung 8	Vergleich der Anzahl entnommener LN bei rechtsseitigen Tumoren	30
Abbildung 9	Vergleich der Gesamtanzahl dissezierter LNS bei rechtsseitigen Tumoren	30
Abbildung 10	Dissektionsraten bei rechtsseitigen Tumoren	32
Abbildung 11	Dissektion der hilären und interlobären LNS bei rechtsseitigen Tumoren	33
Abbildung 12	Dissezierte N2-LNS bei rechtsseitigen Tumoren	34
Abbildung 13	Vergleich der Anzahl entnommener LN bei linksseitigen Tumoren	35
Abbildung 14	Vergleich der Gesamtanzahl dissezierter LNS bei linksseitigen Tumoren	37
Abbildung 15	Dissektionsraten der LNS bei linksseitigen Tumoren	38
Abbildung 16	Dissektion der hilären und interlobären LNS bei linksseitigen Tumoren	39
Abbildung 17	Dissezierte N2-LNS bei linksseitigen Tumoren	40
Abbildung 18	Vergleich der postoperativen Drainagedauer in Tagen als Boxplot	40
Abbildung 19	Verteilung der postoperativen Drainagedauer in Tagen als Balkendiagramm	40
Abbildung 20	Vergleich der postoperativen Verweildauer in Tage als Boxplot	41

Abbildung 21	Verteilung der postoperativen Verweildauer in Tagen als Balkendiagramm	41
Abbildung 22	Chirurgisch-technische Komplikationen	42
Abbildung 23	Pulmonale, Kardiovaskuläre, sonstige Komplikationen	43
Abbildung 24	Kaplan-Meier-Überlebenskurve über den gesamten Beobachtungszeitraum	45
Abbildung 25	Kaplan-Meier 5-Jahres-Überlebenskurven	46
Abbildung 26	Kaplan-Meier-Überlebenskurve, pathologisches Stadium IA	47
Abbildung 27	Kaplan-Meier-Überlebenskurve, pathologisches Stadium IB	47
Abbildung 28	Kaplan-Meier-Überlebenskurve, pathologisches Stadium IIA	48
Abbildung 29	Kaplan Meier-Überlebenskurve, pathologisches Stadium IIIA	48
Abbildung 30	VAT: Kaplan-Meier-Überlebenskurve stratifiziert nach Stadien gemäß der 7. Version UICC 2009	49
Abbildung 31	TT: Kaplan-Meier-Überlebenskurve stratifiziert nach Stadien gemäß der 7. Version UICC 2009	50
Abbildung 32	Kaplan-Meier-Überlebenskurve stratifiziert nach Anzahl dissezierter LNS	51

---

## 10. TABELLENVERZEICHNIS

---

		Seite
Tabelle 1	Lokalisation des Tumors	23
Tabelle 2	Tumordurchmesser	23
Tabelle 3	pT-Stadium gemäß der 7. Version UICC [19] und Tumordurchmesser	24
Tabelle 4	pN-Status gemäß 7. Version UICC [19]	24
Tabelle 5	Pathologisches UICC- Stadien gemäß der 7. Version UICC 2009 [19]	25
Tabelle 6	Tumorhistologie gemäß 4. Auflage WHO [64]	25
Tabelle 7	Resektionsart	27
Tabelle 8	Residualstatus	27
Tabelle 9	Anzahl entnommener Lymphknoten	28
Tabelle 10	Gesamtanzahl dissezierter Lymphknotenstationen	29
Tabelle 11	Gesamtanzahl dissezierter LNS bei rechtsseitigen Tumoren	30
Tabelle 12	Dissektionsraten der LNS bei rechtsseitigen Tumoren	31
Tabelle 13	Hiläre und interlobäre LNS bei rechtsseitigen Tumoren	32
Tabelle 14	Anzahl dissezierter N2-LNS bei rechtsseitigen Tumoren	33
Tabelle 15	Gesamtanzahl dissezierter LNS bei linksseitigen Tumoren	35
Tabelle 16	Dissektionsraten der LNS bei linksseitigen Tumoren	36
Tabelle 17	Hiläre und interlobäre LNS bei linksseitigen Tumoren	38
Tabelle 18	Anzahl dissezierter N2-LNS bei linksseitigen Tumoren	39
Tabelle 19	Postoperative Drainagedauer in Tagen	40
Tabelle 20	Postoperative Verweildauer in Tagen	41
Tabelle 21	Chirurgisch-technische Komplikationen	42
Tabelle 22	Pulmonale, kardiovaskuläre und sonstige Komplikationen	43
Tabelle 23	Postoperative Reinterventionen	44

---

## 11. LITERATURVERZEICHNIS

---

1. AGOSTINI, P. et al. Postoperative pulmonary complications and rehabilitation requirements following lobectomy: a propensity score matched study of patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, v. 24, n. 6, p. 931-937, 06 2017. ISSN 1569-9285. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28329213> >.
2. BOFFA, D. J. et al. Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections. *Ann Thorac Surg*, v. 94, n. 2, p. 347-53; discussion 353, Aug 2012. ISSN 1552-6259. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742843> >.
3. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*, v. 56, n. 2, p. 89-108, Feb 2001. ISSN 0040-6376.: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11209097> >.
4. CARBONE, P.P. and et al., Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern.Med*, 1970. 73: p. 1003-1024.
5. CHENG, D et al. ‘Video-Assisted Thoracic Surgery in Lung Cancer Resection: A Meta-Analysis and Systematic Review of Controlled Trials’, *Innovations (Philadelphia, Pa.)*, 2.6 (2007), 261–92  
<<https://doi.org/10.1097/IMI.0b013e3181662c6a>>
6. CHO, S.; DO, Y. W.; LEE, E. B. Comparison of costs for video-assisted thoracic surgery lobectomy and open lobectomy for non-small cell lung cancer. *Surg Endosc*, v. 25, n. 4, p. 1054-61, Apr 2011. ISSN 1432-2218. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20835729> >.
7. D'AMICO, T. A. et al. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. *Ann Thorac Surg*, v. 92, n. 1, p. 226-31; discussion 231-2, Jul 2011. ISSN 0003-4975.: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718849>>.
8. DARLING, G. E. et al. Number of Lymph Nodes Harvested From a Mediastinal Lymphadenectomy: Results of the Randomized, Prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 Trial. In: (Ed.). *Chest*, v.139, 2011. p.1124-9. ISBN 0012-3692 (Print)  
[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(11\)60237-7/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(11)60237-7/fulltext)
9. DE LANGEN, A. J. et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, v. 29, n. 1, p. 26-9, Jan 2006. ISSN 1010-7940 (Print)1010-7940.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337397>

10. DENLINGER, C. E. et al. Lymph node evaluation in video-assisted thoracoscopic lobectomy versus lobectomy by thoracotomy. *Ann Thorac Surg*, v. 89, n. 6, p. 1730-5; discussion 1736, Jun 2010. ISSN 1552-6259.: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494019> >.
11. DEUTSCHES-KREBSFORSCHUNGSZENTRUM, D. *Tabakatlas Deutschland 2015*. 1. Auflage 2015. Pabst Science Publisher, 2015. ISBN 978-3-95853-123-9.
12. DIVISI, D. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy learning curve: what program should be offered in a residency course? *J Vis Surg*, v. 3, p. 143, 2017. ISSN 2221-2965. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29302419> >.
13. DOUILLARD, J. Y. Adjuvant chemotherapy of non-small-cell lung cancer. *EJC Suppl*, v. 11, n. 2, p. 131-6, Sep 2013. ISSN 1359-6349. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26217122> >.
14. ERUS, S. et al. The comparison of complication, pain, quality of life and performance after lung resections with thoracoscopy and axillary thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*, v. 46, n. 4, p. 614-9, Oct 2014. ISSN 1873-734X. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574451> >.
15. FERGUSON, M.K., et al., Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1988. 96(6): p. 894-900.
16. GINSBERG, R.J. and L.V. Rubinstein, Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann.Thorac Surg*, 1995. 60(3): p. 615-622.
17. GOECKENJAN, G. et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie*, v. 65, n. 1, p. 39-59, Jan 2011. ISSN 1438-8790. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157688> >.
18. GOLDSTRAW, P. 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*, v. 11, n. 1, p. 39-51, Jan 2016. ISSN 1556-1380. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762738> >.
19. GOLDSTRAW, P. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, v. 2, n. 8, p. 706-14, Aug 2007. ISSN 1556-1380. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336> >.
20. HANDY, J. R. et al. Does video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer provide improved functional outcomes compared with open lobectomy?

- Eur J Cardiothorac Surg, v. 37, n. 2, p. 451-5, Feb 2010. ISSN 1873-734X. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747837> >.
21. INAMURA, K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol*, v. 7, p. 193, 2017. ISSN 2234-943X. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894699> >.
  22. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON, C., Monographs Volume 35: Polynuclear Aromatic Compounds Part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots. Lyon. World Health Organization, 1985.
  23. JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2011 Mar-Apr 2011. ISSN 1542-4863. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296855> >.
  24. KAMEL, M. K. et al. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy Is the Preferred Approach Following Induction Chemotherapy. *J Laparosc Adv Surg Tech A*, v. 27, n. 5, p. 495-500, May 2017. ISSN 1557-9034. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27996367> >.
  25. KETTUNEN, E. et al. Asbestos-associated genome-wide DNA methylation changes in lung cancer. *Int J Cancer*, v. 141, n. 10, p. 2014-2029, Nov 2017. ISSN 1097-0215. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722770> >.
  26. KRANTZ, S. B. et al. Improved Lymph Node Staging in Early-Stage Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg*, v. 104, n. 6, p. 1805-1814, Dec 2017. ISSN 1552-6259. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102039> >.
  27. KREBS IN DEUTSCHLAND für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017
  28. KREBS IN HESSEN, Inzidenz- und Mortalitätsdaten Jahresbericht 2011. Herausgeber Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (letzte Aktualisierung: 12.05.2017) [https://www.laekh.de/images/Die\\_Kammer/Hessisches\\_Krebsregister/Krebs\\_in\\_Hessen\\_2015.pdf](https://www.laekh.de/images/Die_Kammer/Hessisches_Krebsregister/Krebs_in_Hessen_2015.pdf)
  29. LALLY, B.E., 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): p. 2998- 3006.
  30. LARDINOIS, D. et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, v. 30, n. 5, p. 787-92, Nov 2006. ISSN 1010-7940. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971134> >.
  31. LANDRENEAU, R. J., et al., 'Postoperative Pain-Related Morbidity: Video-Assisted Thoracic Surgery versus Thoracotomy', *The Annals of Thoracic Surgery*, 56.6 (1993), 1285–89 [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90667-7](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90667-7)

32. LEE, P. C. et al. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg*, v. 96, n. 3, p. 951-60; discussion 960-1, Sep 2013. ISSN 0003-4975. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866808> >.
33. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>
34. LICHT, P. B. et al. A national study of nodal upstaging after thoracoscopic versus open lobectomy for clinical stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg*, v. 96, n. 3, p. 943-9; discussion 949-50, Sep 2013. ISSN 1552-6259. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684159> >.
35. LOEWEN, G. M. et al. Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol*, v. 2, n. 7, p. 619-25, Jul 2007. ISSN 1556-1380. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607117> >.
36. LUO, Q. Q. et al. Analysis of clinical application of thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *World J Surg Oncol*, v. 12, p. 157, May 2014. ISSN 1477-7819. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24886331> >.
37. MACDONALD, S. L.; HANSELL, D. M. Staging of non-small cell lung cancer: imaging of intrathoracic disease. *Eur J Radiol*, v. 45, n. 1, p. 18-30, Jan 2003. ISSN 0720-048X (Print)0720-048x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12499061>
38. MARTIN, J. T. et al. Nodal Upstaging During Lung Cancer Resection Is Associated With Surgical Approach. *Ann Thorac Surg*, v. 101, n. 1, p. 238-44; discussion 44-5, Jan 2016. ISSN 1552-6259. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428690> >.
39. MCPHAIL, S. et al. Stage at diagnosis and early mortality from cancer in England. *Br J Cancer*, v. 112 Suppl 1, p. S108-15, Mar 31 2015. ISSN 0007-0920. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734389>
40. MILLER, J.I., Jr., Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1993. 105(2): p. 347-351.
41. MÖLLER T, Egberts J-H, Eichhorn M, Hofmann H-S, Krüger I, Rückert J-C, u. a. Current status and evolution of robotic-assisted thoracic surgery in Germany—results from a nationwide survey. *J Thorac Dis*. November 2019;11(11):4807–15. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903271/>
42. NARUKE, T, Suemasu K, und Ishikawa S, „Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer“, *J. Thorac.*

*Cardiovasc. Surg.*, Bd. 76, Nr. 6, S. 832–839, Dez. 1978. <  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/713589/>>

43. MÜLLER, M. R.; WATZKA, S. B. Expertise Thoraxchirurgie. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, 2016. ISBN 978-3-13-175021-1, Kapitel 3.3, S.104-116, Kapitel 3.5. S.123-131
44. NOHL-OSER, H. C. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*, v. 51, n. 3, p. 157-76, Sep 1972. ISSN 0035-8843. <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5086056>>.
45. NWOGU, C. E. et al. VATS lobectomy has better perioperative outcomes than open lobectomy: CALGB 31001, an ancillary analysis of CALGB 140202 (Alliance). *Ann Thorac Surg*, v. 99, n. 2, p. 399-405, Feb 2015. ISSN 0003-4975. <  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.018>>.
46. OU, S. H.; ZELL, J. A. Prognostic significance of the number of lymph nodes removed at lobectomy in stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, v. 3, n. 8, p. 880-6, Aug 2008. ISSN 1556-0864. <  
<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31817dfced>>
47. PALADE, E. et al. Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, v. 44, n. 2, p. 244-9; discussion 249, Aug 2013. ISSN 1873-734X.: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295451>>.
48. RAMOS, R. et al. Mediastinal lymph node dissection in early-stage non-small cell lung cancer: totally thoracoscopic vs thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*, v. 41, n. 6, p. 1342-8; discussion 1348, Jun 2012. ISSN 1873-734X. <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228841>>.
49. RECK, M., et. al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. KEYNOTE-024 Investigators, 2016. *N. Engl. J. Med.* 375, 1823–1833. <  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>>
50. REICHERT M, et.al. Video-assisted thoracoscopic anatomic lung resections in Germany-a nationwide survey. *Langenbecks Arch Surg*. September 2016;401(6):877–84.<  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27448662/>>
51. RIQUET, M., et al. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:623—32.<  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2927166/>>
52. ROVIARO, G. C. et al. State of the art in thoracoscopic surgery: a personal experience of 2000 videothoracoscopic procedures and an overview of the literature. *Surg Endosc*, v. 16, n. 6, p. 881-92, Jun 2002. ISSN 0930-2794. <  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00464-001-8153-3>>.

53. ROWELL, N. P.; WILLIAMS, C. J. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev*, n. 2, p. Cd002935, 2001. ISSN 1361-6137. < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd002935> >.
54. RUSCH, V. W. et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*, v. 4, n. 5, p. 568-77, May 2009. ISSN 1556-1380. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357537> >.
55. SAMET, J. M. et al. Lung Cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res*, v. 15, n. 18, p. 5626-45, Sep 15 2009. ISSN 1078-0432 (Print). < <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0376> >.
56. SATEIA, H. F. et al. Screening for lung cancer. *Semin Oncol*, v. 44, n. 1, p. 74-82, Feb 2017. ISSN 1532-8708. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395767> >.
57. SCHMID, K.; KUWERT, T.; DREXLER, H. Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine. *Dtsch Arztebl Int*, v. 107, n. 11, p. 181-6, Mar 2010. ISSN 1866-0452. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20386676> >.
58. SCOTT, W. J. et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, v. 139, n. 4, p. 976-81; discussion 981-3, Apr 2010. ISSN 0022-5223.: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172539>>.
59. SHEN-TU, Y. et al. Lymph node dissection and survival in patients with early stage nonsmall cell lung cancer: A 10-year cohort study. *Medicine (Baltimore)*, v. 96, n. 43, p. e8356, Oct 2017. ISSN 1536-5964. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29069017> >.
60. SILVESTRI, G. A. et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, v. 143, n. 5 Suppl, p. e211S-e250S, May 2013. ISSN 0012-3692.: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649440>>.
61. SPIRO, S. G. et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, v. 132, n. 3 Suppl, p. 149S-160S, Sep 2007. ISSN 0012-3692. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873166> >.
62. STEPHENS, N. et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with improved short-term and equivalent oncological outcomes compared with open lobectomy for clinical Stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of

- 963 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*, v. 46, n. 4, p. 607-13, Oct 2014. ISSN 1010-7940. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603446> >.
63. TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, v. 65, n. 2, p. 87-108, Mar 2015. ISSN 1542-4863. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>>.
64. TRAVIS, W. D. 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*, v. 10, n. 9, p. 1243-1260, Sep 2015. ISSN 1556-1380. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291008> >.
65. TSUBOKAWA, N. et al. Comparison of Postoperative Pain after Different Thoracic Surgery Approaches as Measured by Electrical Stimulation. *Thorac Cardiovasc Surg*, v. 63, n. 6, p. 519-25, Sep 2015. ISSN 0171-6425. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25768027>>.
66. WATANABE, A. et al. Is video-assisted thoracoscopic surgery a feasible approach for clinical N0 and postoperatively pathological N2 non-small cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg*, v. 33, n. 5, p. 812-8, May 2008. ISSN 1010-7940 (Print)1010-7940. < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.01.064> >.
67. XIA, W. et al. Improvement of survival for non-small cell lung cancer over time. *Onco Targets Ther*, v. 10, p. 4295-4303, 2017. ISSN 1178-6930. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919778> >.
68. YAMAMOTO, K. et al. Long-term survival after video-assisted thoracic surgery lobectomy for primary lung cancer. *Ann Thorac Surg*, v. 89, n. 2, p. 353-9, Feb 2010. ISSN 1552-6259. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20103297> >.
69. ZHANG, W. et al. Thoracotomy is better than thoracoscopic lobectomy in the lymph node dissection of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, v. 14, n. 1, p. 290, Nov 2016. ISSN 1477-7819. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27855709> >.
70. ZEYBEK, A. et al. Clinical and pathologic prognostic factors that are influential in the survival and prognosis of lung adenocarcinomas and invasive predominant subtypes. *Int Surg*, v. 98, n. 3, p. 191-9, 2013 Jul-Sep 2013. ISSN 2520-2456.: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23971769> >.

## 12. ANHANG

**Tabelle I:** Histopathologische Klassifikation des Lungenkarzinoms anhand der 4. Auflage der WHO [33, 64]

Epitheliale Tumore	Subtypen
Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lepidisches Adenokarzinom</li> <li>- Azinäres Adenokarzinom</li> <li>- Papilläres Adenokarzinom</li> <li>- Mikropapilläres Adenokarzinom</li> <li>- Solides Adenokarzinom</li> <li>- Invasives muzinöses Adenokarzinom               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Gemischtes invasives muzinöses und nicht-muzinöses Adenokarzinom</li> </ul> </li> <li>- Kolloides Adenokarzinom</li> <li>- Fetales Adenokarzinom</li> <li>- Enterales Adenokarzinom</li> <li>- Minimal invasives Adenokarzinom               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Nicht-muzinös</li> <li>o Muzinös</li> </ul> </li> <li>- Präinvasive Läsionen               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Atypische adenomatöse Hyperplasie</li> <li>o Adenocarcinoma in situ                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht-muzinös</li> <li>Muzinös</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Plattenepithelkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verhornendes Plattenepithelkarzinom</li> <li>- Nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom</li> <li>- Basaloides Plattenepithelkarzinom</li> <li>- Präinvasive Läsion               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Plattenepitheliales Carcinoma in situ</li> </ul> </li> </ul>
Neuroendokrine Tumore	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kleinzelliges Karzinom               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Kombiniertes kleinzelliges Karzinom</li> </ul> </li> <li>- Großzelliges neuroendokrines Karzinom               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom</li> </ul> </li> <li>- Karzinoide               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Typisches Karzinoid</li> <li>o Atypisches Karzinoid</li> </ul> </li> <li>- Präinvasive Läsion               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Diffuse idiopathische Hyperplasie</li> </ul> </li> </ul>
seltene	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Großzelliges Karzinom</li> <li>- Adenosquamöses Karzinom</li> <li>- Pleomorphes Karzinom</li> <li>- Spindelzelliges Karzinom</li> <li>- Riesenzelliges Karzinom</li> <li>- Karzinosarkom</li> <li>- Pulmonales Blastom</li> <li>- Andere und unklassifizierte Karzinome               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphoepitheliom-artiges Karzinom</li> <li>- NUT Karzinom</li> </ul> </li> <li>- Tumoren vom Speicheldrüsentyp               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mukoepidermoides Karzinom</li> <li>- Adenoidzystisches Karzinom</li> <li>- Epitheliales-myoepitheliales Karzinom</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pleomorphes Adenom</li> <li>- Papillome</li> <li>- Adenome</li> </ul>
<b>Metastatische Tumoren</b>	
<b>Mesenchymale Tumoren</b>	
<b>Lymphohistiozytäre Tumoren</b>	
<b>Tumore ektopen Ursprungs</b>	

**Tabelle II:** TNM-Stadien anhand der 7. und 8. Version UICC IASLC [18, 19]

<b>T</b> <b>=Primärtumor</b>	7. Version	8. Version
Tx:	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0:	kein Anhalt für einen Primärtumor	kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis:	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T1:	<p>Tumor bis 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a: Läsion bis 2 cm</li> <li>• T1b: Läsion größer 2 cm bis 3 cm</li> </ul>	<p>größter Durchmesser <math>\leq</math> 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt</p> <p>T1a(mi): Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster <math>\leq</math>3cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil <math>&lt;</math> 5mm Durchmesser)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a: größter Durchmesser <math>\leq</math> 1 cm</li> <li>• T1b: größter Durchmesser <math>&gt;</math> 1 cm aber <math>\leq</math> 2 cm</li> <li>• T1c: größter Durchmesser <math>&gt;</math> 2 cm aber <math>\leq</math> 3 cm</li> </ul>
T2	<p>Tumor <math>&gt;</math> 3 cm bis 7 cm mit Befall von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauptbronchus <math>&gt;</math> 2 cm distal der Hauptkarina</li> <li>• viszeraler Pleura oder</li> <li>• Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus,</li> </ul>	<p>größter Durchmesser <math>&gt;</math> 3 cm aber <math>\leq</math> 5 cm <i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i></li> </ul>

	<p>aber nicht der ganzen Lunge</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a: Läsion bis 5 cm</li> <li>• T2b: Läsion bis 7 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i></li> <li>• tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen</li> <li>• T2a: größter Durchmesser &gt;3 cm, aber ≤ 4 cm</li> <li>• T2b: größter Durchmesser &gt;4 cm, aber ≤ 5 cm</li> </ul>
T3:	<p>Tumor bis 7 cm und/oder Tumor jeder Größe mit Infiltration von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brustwand</li> <li>• Zwerchfell</li> <li>• mediastinaler Pleura</li> <li>• parietalem Perikard</li> <li>• Hauptbronchus &lt; 2 cm distal der Carina, Carina selbst frei</li> <li>• Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge</li> <li>• getrennte Herde im gleichen Lungenlappen</li> </ul>	<p>größter Durchmesser ≥ 5 cm, aber ≤ 7 cm <i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i></li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor</li> </ul>
T4:	<p>Tumor jeder Größe mit Infiltration von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastinum</li> <li>• Herz</li> <li>• großen Gefäßen</li> <li>• Trachea</li> <li>• Ösophagus</li> <li>• Wirbelkörper</li> <li>• Carina <i>oder</i></li> <li>• Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral</li> </ul>	<p>größter Durchmesser &gt; 7 cm oder mit direkter Infiltration von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diaphragma</li> <li>• Mediastinum</li> <li>• Herz</li> <li>• großen Gefäßen</li> <li>• Trachea</li> <li>• N. laryngeus recurrens,</li> <li>• Ösophagus</li> <li>• Wirbelkörper</li> <li>• Carina <i>oder</i></li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>

<b>N = Lymphknotenstatus</b>	<b>7. Version</b>	<b>8. Version</b>
Nx:	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0:	keine regionären Lymphknotenmetastasen	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1:	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließend einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2:	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/ oder subkarinalen Lymphknoten	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3:	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten

<b>M =Fernmetastasen</b>	<b>7. Version</b>	<b>8. Version</b>
Mx:	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0:	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen
M1a:	Maligner Pleura- oder Perikarderguss, Pleurakarzinose, kontralaterale Tumorherde	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i></li> <li>• maligner Pleuraerguss <i>oder</i></li> <li>• maligner Perikarderguss</li> </ul>
M1b:	Fernmetastasen (extrapulmonal)	Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
M1c:		mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

**Tabelle III:** Stadieneinteilung unter Berücksichtigung von T, N, M (Nach IASLC, UICC, 7. Version, 2009; [18, 19])

	7. Version		8. Version
Stadium 0:	Tis, N0, M0		Tis, N0, M0
Stadium IA:	T1a/b, N0, M0	Stadium IA1:	T1a(mi), N0, M0 T1a, N0, M0
		Stadium IA2	T1b, N0, M0
		Stadium IA3	T1c, N0, M0
Stadium IB:	T2a, N0, M0		T2a, N0, M0
Stadium IIA:	T1a/b, N1, M0 T2a, N1, M0 T2b, N0, M0		T2b, N0, M0
Stadium IIB:	T2b, N, M0 T3, N0, M0		T1a-c, N1, M0 T2a,b, N1, M0 T3, N0, M0
Stadium IIIA:	T1a/b, N2, M0 T2a/b, N2, M0 T3, N1/2, M0 T4, N0/1, M0		T1a-c, N2, M0 T2a, b, N2, M0 T3, N1, M0 T4, N0, M0 T4, N1, M0
Stadium IIIB:	T4, N2, M0 jedes T, N3, M0		T1a-c, N3, M0 T2 a,b, N3, M0 T3, N2, M0 T4, N2, M0
		Stadium IIIC	T3, N3, M0 T4, N3, M0
Stadium IV:	Jedes T, Jedes N, M1a/b	Stadium IVA	Jedes T, Jedes N, M1a Jedes T, Jedes N, M1b
		Stadium IVB	jedes T, jedes N, M1c

**Tabelle IV:** Die 5-Jahres-Überlebensrate nach klinischer Stadieneinteilung  
entsprechend der 7. Auflage UICC [19]

IA:	82 %
IB:	66 %
IIA:	52 %
IIB:	47 %
IIIA:	36 %
IIIB:	19 %
IV:	6 %

---

### 13. 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.“

---

Ort, Datum Unterschrift

---

## 14. DANKSAGUNG

---

Ich möchte danken:

PD. Dr. med. Biruta Witte,  
für die tatkräftige Unterstützung und Begleitung meiner Dissertation,  
für die praktischen und theoretischen Erfahrungen,  
die meinen Werdegang stark geprägt haben  
und mich in die Richtung gelenkt haben,  
die ich nun eingeschlagen habe.  
Danke.

Dr. Helge Hudel,  
für die sorgsame statistische Begleitung meiner Dissertation,  
für die Geduld, die Beantwortung selbst der einfachsten Fragen  
und Hilfe bei technischen Schwierigkeiten.  
Danke.

Meinem Papa und meiner Schwester,  
für die liebevolle Unterstützung,  
für ihr Beistehen und Gutzureden,  
für ihre Liebe.  
Danke.

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet, die beide dieser Krankheit erlagen.  
Ihr seid für immer in unseren Herzen.