

**Wertigkeit immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen
mediastinal resezierter Lymphknoten
im Staging des Lungenkarzinoms**

Der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades einer

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegte

Dissertation

von

Frau Mareike Siefken

geboren am 23.09.1978 in Westerstede

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
2. Intention und Ziel der Arbeit	9
3. Grundlagen	10
3.1 Einteilung der Lungenkarzinome	10
3.1.1 Nicht-kleinzellige-Lungenkarzinome	10
3.1.2 Kleinzellige Lungenkarzinome	11
3.2 Stadieneinteilung der Lungenkarzinome (Staging)	12
3.3 Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Tumorstadium	14
3.3.1 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	14
3.3.2 Kleinzelliges Lungenkarzinom	17
3.4 Mediastinales Staging	18
3.5 Metastasierung und die Wertigkeit von Mikrometastasen	20
3.6 Die Immunhistologie	21
4. Patienten und Methoden	22
4.1 Studienart	22
4.2 Zeitraum der Studie und Gesamtfallzahl	22
4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien	22
4.4 Videoassistierte Mediastinoskopie	22
4.4.1 Indikation zur videoassistierten Mediastinoskopie	22
4.4.2 Zeitpunkt der videoassistierten Mediastinoskopie	23
4.4.3 Durchführung der videoassistierten Mediastinoskopie	23
4.4.4 Dokumentation	25
4.5 Histopathologische Diagnostik	26
4.5.1 Histologische Begutachtung	26
4.5.2 Konventionelle Histologie	26
4.5.3 Immunhistochemie	27
4.5.4 Ablauf der Auswertung der gefärbten Präparate	29
4.6 Datenerfassung und statistische Auswertung	29
4.7 Literaturrecherche	30
5. Ergebnisse	31
5.1 Alters- und Geschlechterverteilung	31
5.2 Histologie der Lungenkarzinome	32
5.3 Lokalisation der Lungenkarzinome	33
5.4 Anzahl der resezierten Lymphknoten und Lymphknotenstationen	34
5.5 Häufigkeiten und Resektionsraten der resezierten Lymphknotenstationen	35
5.6 Positive Lymphknotenstationen nach konventioneller Histologie	36

5.7 Positive Lymphknotenstationen nach Immunhistologie	37
5.8 Anteil der Mikrometastasen	39
5.9 Resektionsrate und Metastasennachweis	42
5.10 Upstaging	44
5.10.1 Retrospektive Betrachtung des N1-Status	45
5.11 Änderung der Therapiestrategie nach dem mediastinalen Upstaging	46
5.12 Upstaging: Korrelationen	47
5.12.1 Geschlecht	47
5.12.2 Alter	48
5.12.3 Histologie	49
5.12.4 Tumorlokalisierung	51
5.12.5 Tumorgroße	52
5.12.6 Korrelation konventioneller und immunhistologischer Metastasennachweis	53
5.13 Betrachtung der Gesamt- und progressionsfreien Überlebenszeit	58
5.13.1 Gesamtüberleben: Gruppenvergleiche (Kaplan-Meier)	62
5.13.2 Progressionsfreies Überleben: Gruppenvergleiche (Kaplan-Meier)	65
5.14 Komplikationsraten nach mediastinaler Lymphadenektomie	69
6. Diskussion	70
6.1 Alter- und Geschlechtsverteilung	70
6.2 Histologie der Lungenkarzinome	71
6.3 Lokalisation der Lungenkarzinome	72
6.4 Tumorgroße	73
6.5 Resektionsrate	74
6.6 Resektionsrate und immunhistologischer Metastasennachweis	76
6.7 Mikrometastasen	77
6.8 N-Upstaging: Therapeutische Konsequenz und Überlebensraten	79
6.9 Komplikationsraten	82
6.10 Kritische Betrachtung	83
7. Zusammenfassung	85
7. Summary	87
9. Literaturverzeichnis	89
10. Anhang	99
10.1 Abbildungsverzeichnis	99
10.2 Tabellenverzeichnis	101
10.3 Tabellarischer Lebenslauf	103
10.4 Danksagung und Würdigung weiterer Beitragender	105

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Computertomografie
DTC	Disseminated Tumor Cells
ESTS	Europäische Gesellschaft für Thoraxchirurgie
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
LK	Lymphknoten
LKS	Lymphknotenstation
M	Metastasen
m	männlich
n	Fallzahl
N	Nodes (engl. Lymphknoten)
N1	Ipsilaterale peribronchiale, ipsilaterale hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale, subkarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale, hiläre, supraklavikuläre oder Skalenuslymphknoten
NSCLC	Non Small Cell Lung Carcinoma
OMD	Oligometastatic disease
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OSNA	One-Step Nucleid Acid Amplification
P	Probability (Wahrscheinlichkeit)
p	Statistische Signifikanz
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	Progressive Free Disease (Progressionsfreies Überleben)
Pr	Probability (Wahrscheinlichkeit)
SCLC	Small Cell Lung Carcinoma
T	Tumor (Ausdehnung)
Tab.	Tabelle
TNM	Klassifikation maligner Tumore (Tumor, Nodus, Metastasen)
UICC	Union international contre le Cancer
VALG	Veterans Administration Lung Cancer Study Group
VAMLA	Videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie
w	weiblich
µm	Mikrometer

Diese wissenschaftliche Arbeit verzichtet bewusst auf das Verwenden von genderspezifischer Sprache. Alle männlichen Formen beziehen sich gleichermaßen auf weiblich, divers, etc.

1. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich mehr als 50.000 Menschen an Lungenkrebs mit steigender Tendenz (1). Die Lungenkrebserkrankung ist eine weltweit und auch in Deutschland am häufigsten zum Tode führende Erkrankung bei Männern, bei Frauen steht sie mittlerweile in Deutschland an zweithäufigster Stelle (2, 1). Hauptrisikofaktor ist das Rauchen (3). 90% der Männer und mindestens 60% der Frauen mit Lungenkrebs haben aktiv geraucht. In der EU sind insgesamt 82% der Lungenkrebs Todesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (4). Etwa 9-15 von 100 Erkrankungen werden auf andere kanzerogene Stoffe wie Radon, Asbest, Quarz und Nickelstäube zurückgeführt (5). Das mediane Erkrankungsalter liegt in Deutschland zwischen 69 Jahren bei Frauen und 70 Jahren bei Männern (1). Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 57.460 Menschen an einem bösartigen Tumor der Lunge. Davon waren ca. 36.000 Männer und 21.500 Frauen. Während die Inzidenz bei den Männern sinkt, steigt sie bei den Frauen seit dem Ende der achtziger Jahren rapide an, welches am ehesten auf das zunehmende Rauchverhalten der Frauen zurückzuführen ist (5). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, wird in Deutschland mit etwa 15 % bei den Männern und 21% bei den Frauen angegeben (5). Sie ist abhängig vom Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung, dem histologischen Typ und dem Differenzierungsgrad des Lungenkarzinoms (1). Sowohl in der Erkennung als auch der Therapie des Lungenkarzinoms haben sich in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte ergeben. Noch im Jahre 2000 war die 5 Jahres-Überlebensrate bei Erkrankten in Deutschland bei ca. 14,8%. 2018 wurde die 5-Jahres Überlebensrate mit 18,3% angegeben (6). Trotz sinkendem Erkrankungs- und Sterberisiko bei Männern steigen die Fallzahlen insgesamt bei Männern und Frauen geringfügig an. Eine Erklärung hierfür lässt sich in der zunehmenden Alterung der Bevölkerungsstruktur finden, d.h. es befinden sich zunehmend mehr Personen im erkrankungsrelevanten Alter (7).

In den Therapieleitlinien wird aktuell zwischen dem kleinzelligen und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom unterschieden. Therapieempfehlungen für Patienten mit kleinzelligem Karzinom unterscheiden sich von denen mit nicht-kleinzelligem Karzinombefall (1). Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom haben aufgrund des rapiden Wachstumsverhaltens meist nur in einem frühen Tumorstadium eine Aussicht auf Heilung, Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom dagegen haben in frühen und auch in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch (1).

Therapieoptionen sind neben der Operation die Bestrahlung und die Chemotherapie. Bei der Chemotherapie und auch bei der Strahlentherapie unterscheidet man die definitive, die adjuvante und die primäre (neoadjuvante) Therapie. Bei kurativer Intention auch oft kombiniert in einem multimodalen Therapieansatz. Zu den neueren Therapien gehören nicht mehr allein beim fortgeschrittenen metastasierten Lungenkarzinom nach vorheriger Mutationstestung die molekularstratifizierte (zielgerichtete) Therapie und die Immuntherapie (1).

Durch eine primäre Operation können vor allem in einem frühen Stadium der Tumorerkrankung 5 Jahres-Überlebensraten von 40-80% erreicht werden. Somit haben Patienten durch eine Operation nach derzeitigen Wissenstand die beste Prognose (8, 7). Doch nicht alle funktionell operablen Patienten kommen für eine primäre Operation in Frage. Der Nachweis einer Metastasierung kann das Therapiekonzept und somit auch die Prognose des Erkrankten erheblich verändern (9).

Vor Beginn einer operativen Therapie ist eine umfassende Ausbreitungsdiagnostik (Staging) erforderlich um den Patienten die nach derzeitigen Leitlinien beste Therapie zukommen zu lassen und unter Umständen unnötige Operationen zu vermeiden. Ein wichtiger Abschnitt ist nach klinischem, radiologischem und ggf. histologischem Ausschluss von Fernmetastasen die Klärung metastatischer Absiedlungen in die regionalen Lymphknoten. Hierfür werden auf interventionelle oder operative Weise einzelne Proben oder ganze Lymphknoten des Mediastinums entfernt und histologisch untersucht. Nach Möglichkeit sollten alle erreichbaren Lymphknoten reseziert werden, um ein optimales Staging zu ermöglichen. Denn auch bei PET-negativen Mediastinum, werden abhängig von der Tumorlokalisierung und Tumorgröße in 10-16% tumorbefallene Lymphknoten bei einer systematischen intraoperativen Lymphknotendissektion detektiert (7).

Dieses kann je nach Lymphknotenvorkommen eine hohe Anzahl an zu untersuchenden Lymphknoten für den Pathologen bedeuten. Die histologische Aufarbeitung der resezierten Lymphknoten umfasst nach aktueller S3-Leitlinie die konventionelle HE-Färbung (Hämatoxylin/Eosin) in mindestens 2 Schnittstufen (d.h. das zu untersuchende in Paraffin eingebettete Gewebe wird in 2 hauchdünne Scheiben geschnitten) (1). Bei der anschließenden mikroskopischen Begutachtung durch den Pathologen werden im Idealfall die metastatisch befallenen Lymphknoten durch strukturelle Veränderungen erkannt und dementsprechend das N-Stadium der Tumorerkrankung ermittelt. Allerdings sind die Tumorzellnester häufig sehr klein und eine eindeutige Differenzierung vom gesunden Gewebe ab einer allgemeinen Größe kleiner 0,2 mm nicht einfach. Hierbei ist die Immunhistologie ein hilfreiches Werkzeug. Mittels spezieller Antikörper werden selbst kleinste Tumorzellnester detektiert und im Anschluss farblich sichtbar gemacht. In der gezielten Detektion von Mikrometastasen hat Sie sich in einigen Krankheitsbildern routinemäßig etabliert. Als Beispiel kann hier die Brustkrebsdiagnostik benannt werden (10).

Fraglich ist, ob immunhistologische Techniken nicht auch im Staging des Lungenkarzinoms routinemäßig verwendet werden sollten.

Auch wenn derzeit die immunhistochemische Detektion von Mikrometastasen im Staging des Lungenkarzinoms nicht klar empfohlen wird, besteht in der Fachwelt auch hier ein zunehmendes Interesse an diesem Thema (11). Aktuelle Studien die sich mit den Auswirkungen einer Mikrometastasierung auf die Prognose des Lungenkarzinoms befassen, zielen auf die Beantwortung der Frage, ob bereits eine Mikrometastasierung, ähnlich wie bei dem Mammakarzinom (10), in die Therapieplanung mit einfließen sollte. Die Ergebnisse sind durchweg

positiv (12, 13,14). Studien, die sich mit der Wertigkeit routinemäßiger immunhistologischer Zusatzdiagnostik im Lymphknotenstaging des Lungenkarzinoms befassen, gibt es allerdings derzeit nur wenige und die bisherige Studienlage ist noch schwach.

2. Intention und Ziel der Arbeit

Wir führen in unserer Klinik das mediastinale Staging vor einem thoraxchirurgischen Eingriff in kurativer Intention durch Resektion aller mediastinal erreichbaren Lymphknoten im Rahmen der sogenannten videoassistierten mediastinalen Lymphadenektomie (VAMLA) durch. Die Lymphknoten werden seit einigen Jahren sämtlich sowohl konventionell als auch zusätzlich immunhistologisch untersucht. Die zusätzliche Immunhistologische Untersuchung dient dem Nachweis okkultter Metastasen und Mikrometastasen.

Diese zusätzliche immunhistologische Aufarbeitung der Lymphknoten ist jedoch zeitaufwendiger, beeinflusst somit den relativ engen operativen Zeitplan, als auch kostenintensiver.

Bei unseren internen Auswertungen haben wir bemerkt, dass ein großer Anteil einer Lymphknotenmetastasierung (hauptsächlich Mikro- aber auch Makrometastasierung) erst in der zusätzlichen immunhistologischen Aufarbeitung nachgewiesen wurde. Dieses hatte erhebliche Auswirkungen auf das weitere Therapieverfahren und somit auch die Prognose unserer Patienten.

In dieser retrospektiven Studie soll die Wertigkeit einer zusätzlichen immunhistologischen Aufarbeitung aller in der konventionellen Begutachtung metastasenfrenen mediastinalen Lymphknoten evaluiert und anhand der Ergebnisse die Änderungen der Therapiemodalität bei den betroffenen Patienten durch ein sogenanntes Upstaging nachgewiesen bzw. die Sinnhaftigkeit der zeitaufwendigeren und kostenintensiveren Immunhistochemie objektiv anhand des progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben evaluiert werden.

3. Grundlagen

3.1 Einteilung der Lungenkarzinome

Das Lungenkarzinom wird laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im klinischen Alltag in zwei Gruppen eingeteilt, da sie sich bezüglich des Wachstumsverhaltens, der Metastasierung, der Therapie und der Prognose voneinander deutlich unterscheiden, die Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (non small cell lung carcinoma, NSCLC) und die kleinzelligen Lungenkarzinome (small cell lung carcinoma, SCLC). Wobei die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome wiederum nach histologischen Merkmalen weiter unterteilt werden.

3.1.1 Nicht-kleinzellige-Lungenkarzinome

Plattenepithelkarzinome (ca. 30-40%):

Es ist das häufigste nicht-kleinzellige Lungenkarzinom und entsteht durch eine chronische Schleimhautreizung aus einer Plattenepitheldysplasie. Histologisch unterscheidet man den verhornenden von dem nicht-verhornenden Typ und dem basaloiden Typ. Charakteristisch ist ein langsames Wachstum und eine frühe Metastasierung in die regionalen Lymphknoten (7, 94).

Adenokarzinome (ca. 45%):

Sie entstehen aus den sekretproduzierenden Zellen, den sogenannten Adenozellen. Histologisch unterscheidet man das präinvasive, das minimal-invasive und das invasive Adenokarzinom, welches man nach histologischen Differenzierungsgrad weiter unterteilt in prädominant lepidisch entsprechend einem G1-Karzinom mit der besten Prognose, dem prädominant azinär bzw. papillären Adenokarzinom entsprechend einem G2-Karzinom und den einem G3-Karzinom entsprechenden mikropapillären bzw. soliden Adenokarzinom. Typisch ist eine frühe hämatogene und lymphogene Metastasierung (7, 94).

Großzellige Karzinome (ca. 10%):

Sie entstehen aus einer Enddifferenzierung von Adenokarzinom- und Plattenepithelzellen.

Man differenziert in Riesenzelltumore und Klarzelltumore. Sie metastasieren häufig hämatogen in Leber, Gehirn und Knochen (94).

Neuroendokrine Karzinome (<10%):

Sie sind seltene Tumore ausgehend von den neuroendokrinen Zellen der Lunge und häufig in der Lage Hormone zu bilden. Zu Ihnen zählen die typischen Karzinoide, die atypischen Karzinoide, das kleinzellige Karzinoid und die großzelligen neuroendokrinen Karzinome. Die typischen Karzinoide wachsen langsam und metastasieren selten, wohingegen die atypischen Karzinoide ein deutlich schnelleres Wachstum mit einer hohen Metastasierungsrate bei Diagnosestellung vorweisen (7, 94).

Seltene Subentitäten (<3%):

Selten vorkommende Tumore wie Mischtumore, adenosquamöse Karzinome und adenoid-zystische Karzinome (94).

3.1.2 Kleinzellige Lungenkarzinome

Ca. 12-15% der Lungenkarzinome sind kleinzellige Karzinome. Die Inzidenz ist leicht fallend (15). Betroffen sind fast ausschließlich Raucher (16). Sie gehen von den neuroendokrinen Zellen aus. Beschreibend sind die frühzeitige lymphogene und hämatogene Metastasierung mit rascher Progredienz infolge einer hohen Zellteilungsrate (18). Die mittlere Überlebenszeit bei einer unbehandelten Erkrankung liegt bei unter 3 Monaten (17). Allerdings kann die mittlere Überlebenszeit bei angemessenen Behandlungsstrategien bei einer Fernmetastasierung auf 8-12 Monate und bei begrenzter Erkrankung auf 14-20 Monate erhöht werden (1). Da bei der Diagnosestellung bereits häufig Metastasen vorhanden sind, fällt ein radikal-operatives Konzept zumeist aus (19). Allerdings haben sie aufgrund der hohen Zellteilungsrate eine hohe Sensibilität für eine Chemo- und Strahlentherapie.

3.2 Stadieneinteilung der Lungenkarzinome (Staging)

Die Tumor-Node-Metastasis (TNM) Klassifikation der Union International contre le Cancer (UICC) ist das international am weitesten verbreitete System zur Beschreibung der Krebsprogression (Staging) und zur Einschätzung der individuellen Prognose. Grundlage hierfür ist die möglichst genaue Beschreibung der Tumorgroße (T-Stadium), des metastatischen Befalls der hilären und mediastinalen Lymphknoten (N-Stadium), sowie der Metastasierung (M-Status). Für das nicht-kleinzellige Karzinom gilt die aktuell überarbeitete Stadieneinteilung auf der Basis der TNM und der UICC 8 Kriterien.

Allerdings gilt für das kleinzellige Karzinom aktuell noch die ältere Version des UICC 7. Sie unterscheidet sich in der Einteilung der Metastasierung. Sie beinhaltet nur die Unterteilung in M1a und M1b, da die Datenlage für eine weitere Unterteilung in M1c aufgrund zu kleiner Patientengruppen im Gegensatz zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom noch nicht aussagekräftig ist (20).

Tabelle 1: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project gültig ab dem 01.01.2017 (21, 22, 20):

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	- Carcinoma in situ
	T1	- größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	- Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	- größter Durchmesser ≤ 1cm
	T1b	- größter Durchmesser > 1 oder ≤ 2cm
	T1c	- größter Durchmesser > 2 oder ≤ 3cm
	T2	- größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5cm oder - Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina - Infiltration der viszeralen Pleura oder - tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilles reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	- größter Durchmesser > 3 und ≤ 4cm
	T2b	- größter Durchmesser > 4 und ≤ 5cm
	T3	- größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7cm - Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard - zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	T4	<ul style="list-style-type: none"> - größter Durchmesser > 7cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina - zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	- keine Lymphknotenmetastasen
	N1	- Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	- Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	- Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastasen)	M0	- keine Fernmetastasen
	M1	- Fernmetastasen
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> - separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen - Pleura mit knotigem Befall - maligner Pleuraerguss - maligner Perikarderguss
	M1b	- isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	- mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 gültig ab dem 01.01.2017 (23):

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA nach Robinson (24):

- IIIA1 Zufälliger Nachweis eines Lymphknotenbefalls im Mediastinum bei der feingeweblichen Untersuchung des entnommenen Gewebes nach der Operation
- IIIA2 Nachweis eines Lymphknotenbefalls während der Operation
- IIIA3 Nachweis eines Lymphknotenbefalls durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET während der Operation
- IIIA4 „Bulky“ (ausgedehnte, > 3cm) oder nicht-ausgedehnte Tumorknoten (N2) in Lymphknoten kapselüberschreitend oder Befall mehrerer Lymphknotenstationen

3.3 Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Tumorstadium

3.3.1 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Stadium IA:

In diesem Stadium ist bei funktioneller Operabilität alleinig die komplette Resektion des Tumors über eine Lobektomie mit systematischer Lymphknotenresektion die Therapie der Wahl (1). Die 5-Jahresüberlebensraten liegen in diesem Stadium dann bei 75–80% (7, 25). Eine adjuvante Chemotherapie führt in diesem frühen Stadium zu keiner Verlängerung der Überlebenszeit (7, 26). Besteht keine funktionelle Operabilität ist eine ablative Strahlentherapie eine potentielle Therapiealternative (7, 27).

Stadium IB:

Die Therapieoption der Wahl ist die primäre Operation. Die postoperative 5-Jahresüberlebensrate liegt in diesem Stadium bei 55-60% (7). In einer Metaanalyse führt die adjuvante Chemotherapie in diesem Stadium zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 1,8%. Allerdings zählten

zu der damaligen Stadieneinteilung Tumore größer 4 cm dazu, die nun dem Stadium II zugeordnet werden (7, 29).

Stadium IIA und IIB:

Sofern keine Kontraindikationen vorliegen wird in diesem Stadium die Operation ebenfalls als Therapie der 1. Wahl empfohlen (7). Ferner sollte nach einer R0 Resektion eine adjuvante, wenn möglich cisplatinhaltige Chemotherapie durchgeführt werden, welche nicht vor Abschluss der Wundheilung jedoch innerhalb von 60 Tagen begonnen werden sollte (1). Die postoperative 5-Jahresüberlebensrate liegt im Stadium IIA zwischen 45-55% und im Stadium IIB bei 35-45%. Eine Alternative zur adjuvanten Therapie ist bei drohender Pneumektomie die neoadjuvante Chemotherapie bzw. die Induktionschemotherapie im Rahmen des sogenannten Downstaging. Der Einsatz einer molekularstratifizierten bzw. Immuntherapie in der adjuvanten Therapie ist noch nicht zugelassen. Derzeitig wird allerdings in mehreren Studien der Einsatz solcher als adjuvante Systemtherapie erforscht (ADAURA-Studie, IMpower010-Studie) (1,7,25).

Stadium IIIA (ohne Nachweis mediastinaler Lymphknotenmetastasen, T3N1,T4N0,T4N1):

Nach der primären Operation ist die adjuvante Chemotherapie empfohlen. Eine Alternative zur adjuvanten Chemotherapie ist auch hier die neoadjuvante Chemotherapie oder die Induktionschemotherapie bei drohender Pneumektomie (1).

Stadium IIIA1, IIIA2, IIIA3 (monolevel):

In diesen Stadien mit höchstens dem Befall einer ipsilateralen mediastinalen Lymphknotenstation (monolevel) ist nach der primären Operation eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium IIIA zwischen 24% (1, 25) und 44% (1, 28). Eine postoperative Bestrahlung des Mediastinums reduziert die Lokalrezidivrate (30). Ein signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist in den aktuellen Studien bisher aber nicht nachgewiesen worden und daher ist die postoperative Bestrahlung nicht mehr regelhaft empfohlen. Eine induktive bzw. neoadjuvante Chemotherapie stellt eine Therapiealternative dar. Bei Inoperabilität ist die definitive Strahlenchemotherapie in kurativer Intention eine Therapiealternative (1,7).

Stadium IIIA3 (multilevel):

Die Empfehlung in diesem Stadium ist Gegenstand klinischer Forschungen und wird derzeitig noch kontrovers diskutiert. (Adjuvante versus neoadjuvante Systemtherapie unter Einbindung der Operation). Sollten sich in mehr als einer ipsilateralen mediastinalen Lymphknotenstation in der präoperativen Diagnostik eine Metastasierung nachweisen (Robinson IIIA3 (multilevel)) oder der Tumor in umliegende Organe eingebrochen sein, ist nach aktueller Leitlinie bei funktionell operablen Patienten nicht die primäre Tumorsektion, sondern ein mehrstufiges Therapiekonzept in Rahmen einer multimodalen Therapie empfohlen. Dieses gilt ebenso wenn der Verlust eines ganzen Lungenflügels droht. Dieses mehrstufige Konzept kann durch eine simultane Chemotherapie mit Bestrahlung oder einer alleinigen Chemotherapie präoperativ mit dann postoperativ folgender Bestrahlung stattfinden (1). Eine kleine, deutsche, prospektiv randomisierte

Studie konnte mit diesem Vorgehen ein günstiges Downstaging und tendenziell geringere Pneumektomieraten im Vergleich zur alleinigen Operation beobachten (35). In einer Metaanalyse von 7 Studien konnte eine Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate nach induktiver Chemotherapie um 5-7% gegenüber der alleinigen Operation nachgewiesen werden (32). Eine Therapiealternative nicht nur bei funktioneller Inoperabilität stellt die definitive Strahlenchemotherapie gefolgt von einer konsolidierenden Immuntherapie in kurativer Intention dar. Die Strahlenchemotherapie welche bisweilen vor der Ära der multimodalen Therapie als Goldstandard in diesem Stadium galt, wird hierbei um eine Immuntherapie ergänzt. Der Wert einer konsolidierenden Immuntherapie nach Strahlenchemotherapie ist belegt. Sie führte in einer randomisierten Studie mit dem PDL-1 Antikörper Durvalumab (PACIFIC-Studie) bei Patienten im Stadium III mit nicht resektablen Lungenkarzinom zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens (1,7). Eine sich der definitiven Strahlenchemotherapie anschließende Erhaltungstherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Durvalumab ist in der europäischen Region seit August 2020 zugelassen. Voraussetzung sind eine stabile Erkrankung und eine entsprechende PDL-1-Expression (95).

Stadium IIIA4, IIIB und IIIC:

In diesem fortgeschrittenen Stadium ist die kombinierte definitive Strahlenchemotherapie gefolgt von einer nur bei Patienten ohne Krankheitsprogress, ohne Zeichen einer Pneumonitis und mit einer PDL-1 Expression >1% empfohlenen, konsolidierenden Immuntherapie (7). Die Chemotherapie simultan zur Strahlentherapie verbessert im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahresüberlebensraten signifikant und klinisch relevant. (1,7). In mehreren Studien konnte ein signifikanter Vorteil einer simultanen Vorgehensweise im Vergleich zu einem sequentiellen Vorgehen gezeigt werden (33, 34, 36, 37). Ein späterer Umstieg auf ein operatives Therapiekonzept sollte bei funktionell operablen Patienten und gutem Therapieansprechen im Rahmen eines interdisziplinären Konsenses reevaluiert werden (1).

Stadium IV:

Lungenkarzinome im Stadium IV weisen neben Lymphknotenmetastasen auch Metastasen in anderen Organen auf. In diesem Stadium mit multiplen Metastasen besteht kaum eine Chance auf Heilung. 35-40% aller Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom befinden sich bei Diagnosestellung in diesem Stadium (7). Das Ziel in diesem Stadium ist die Beschwerden zu lindern, das rasche Fortschreiten zu verringern und damit die Überlebenszeit und die Lebensqualität zu erhöhen. Empfohlen ist hier die palliative kombinierte Chemotherapie. Ggf. kann hier auch eine molekularstratifizierte Therapie bzw. Immuntherapie in Erwägung gezogen werden (1, 38, 39).

Sonderfall Stadium IV: Die isolierte extrathorakale Metastasierung (oligometastatic disease, OMD) Infolge der diagnostischen und therapeutischen Fortschritte in den letzten Jahren sowohl in den Bereichen der histopathologischen Diagnostik (1, 40) als auch der Hochpräzisionsstrahlentherapie (1, 41) gilt es nun das Stadium IV noch um ein Stadium zu erweitern. Dem oligometastasierten

Stadium des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, welches eine potentiell kurative Krankheitssituation von der palliativen Situation im Stadium IV unterscheidet (1, 23). Definiert wird das oligometastasierte Stadium laut aktueller Leitlinie mit dem Vorliegen einer isolierten Metastase der kontralateralen Lunge oder einer isolierten Metastase in einem extrathorakalem Organ. Allerdings ist diese Definition umstritten. Mittlerweile werden dafür durchaus bis zu fünf Metastasen in maximal drei Organen beschrieben (96). Als Besonderheit gilt hier allerdings das Gehirn, da hier bis zu 4 Metastasen vorliegen dürfen (1, 42). Patienten in diesem Stadium sollte ein kuratives Konzept im Rahmen eines interdisziplinären Tumorkonsenses angeboten werden. Allerdings sollten zunächst die Metastasen therapiert werden, bevor das Lungenkarzinom operativ reseziert wird. Die Metastasen können hierbei operativ reseziert oder stereotaktisch bestrahlt werden (1). Eine Systemtherapie sollte idealerweise zeitlich zwischen der Lokalthherapie der Metastasen und der definitiven operativen Therapie des Lungenkarzinoms durchgeführt werden. Ggf. kann dieses auch im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie geschehen (1).

3.3.2 Kleinzelliges Lungenkarzinom

Die Therapieoptionen sind operativ sehr begrenzt. Die Therapieempfehlungen richten sich hier noch nicht nach der aktuell gültigen TNM Klassifikation, da die Datenlage aufgrund der wenigen bisher durchgeführten operativen Behandlungsserien auf dem Boden der TNM-Klassifikation noch sehr gering ist (1). Die Therapieempfehlungen richten sich derzeit noch nach einer leicht veränderten Version einer vereinfachten Stadieneinteilung aus dem Jahre 1957 basierend auf dem VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group). Hierbei orientierte sich die Empfehlung damals auf die Durchführbarkeit einer Strahlentherapie. Das kleinzellige Lungenkarzinom wird für die Therapieempfehlung hierbei in folgende 3 Gruppen eingeteilt:

1) Very Limited Disease (VLD, T1-2 N0-1 M0, UICC Stadium I-II)

Dieses frühe Stadium wird lediglich bei 5 % der Patienten diagnostiziert (1). Bei präoperativ gestellter Diagnose ist es das einzige Stadium, in dem eine Operation eine Behandlungsoption darstellt. Präoperativ sollte eine mediastinale Lymphknotenmetastasierung ausgeschlossen werden. Zumeist wird dieses frühe Stadium aber intra- oder postoperativ bei der histopathologischen Untersuchung eines resezierten Rundherdes gestellt. Das operative Vorgehen sollte hier analog zu den Empfehlungen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit anatomischer Resektion und ipsilateraler systematischer Lymphadenektomie erfolgen und auch bei fehlender Lymphknotenmetastasierung stets mit einer adjuvanten Chemotherapie und einer prophylaktischen Schädelbestrahlung kombiniert werden. In Phase II Studien mit primärer Operation und adjuvanter Chemotherapie erreichten Patienten mit pathologisch gesicherten Stadium I (N0-Situation) so eine 3 Jahres-Überlebensrate von 50-70%. Dieses ist ähnlich der Überlebensrate von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (1). Die alleinige Operation hingegen führte zu keiner signifikanten Verbesserung des Langzeitüberlebens (1). Die primäre definitive Chemo-Strahlentherapie stellt eine Behandlungsalternative dar, allerdings fehlen TNM bezogene

Daten zum Langzeitüberleben und somit ist der Stellenwert dieses Therapiekonzeptes bei funktionell operablen Patienten nicht sicher zu beurteilen (1).

2) Limited Disease (LD, T3-4 und/oder N2-3 M0, UICC Stadium III)

In diesem Stadium besteht bei bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung ein kurativer Therapieanspruch. Jedoch liegen die 5 Jahres-Überlebensraten in Studien hier nur noch bei 10-20% (1). Standard ist die simultane kombinierte Strahlenchemotherapie. Auch hier sollte im Anschluss eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt werden. Hierdurch kann das Risiko Hirnmetastasen zu erleiden von 40 % bei nichtbestrahlten Patienten auf bis unter 10% bei bestrahlten Patienten reduziert werden (43).

3) Extensive Disease (ED, M1, UICC Stadium IV)

60-70% der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung in diesem Stadium. Ein kurativer Therapieansatz besteht in diesem Stadium nicht mehr (45). Therapieempfehlung ist hier neben der Symptomkontrolle die palliative Chemotherapie. Lokale Maßnahmen wie eine Bestrahlung können in Abhängigkeit von der klinischen Situation zusätzlich sinnvoll sein, z.B. eine frühzeitige Bestrahlung von Hirnmetastasen oder die Bestrahlung von Knochenmetastasen zur Schmerztherapie oder Reduzierung der Frakturgefahr. (1, 44). Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt trotz Therapie unter 5% (1).

3.4 Mediastinales Staging

Nach Diagnosestellung eines Lungenkarzinoms oder bei Verdacht auf eine Erkrankung an einem Lungenkarzinom erfolgt eine umfassende Diagnostik, welche nicht nur eine histologische Sicherung anstrebt, sondern auch eine vollständige Ausbreitungsdiagnostik umfasst. Zum Einsatz kommen neben der radiologischen Diagnostik wie dem Röntgen und dem CT auch eine Reihe Untersuchungen wie Sonografie, Skelettszintigrafie, Bronchoskopie und Endosonografie (1).

Die Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie (FDG-PET) in Kombination mit der herkömmlichen Computertomografie (FDG-PET-CT) spielt seit einigen Jahren hierbei eine erhebliche Rolle. Da es eine Ganzkörperuntersuchung ist, können neben dem Primärtumor auch Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen detektiert werden. Die FDG-PET-CT hat eine signifikant bessere diagnostische Genauigkeit bei der Detektion von tumorbefallenen Lymphknoten und von Fernmetastasen als eine alleinige CT-Untersuchung. (1). Hierdurch können dem Patienten eine Reihe herkömmlicher Untersuchungen wie die Knochenszintigrafie, Sonografie und weitergehende Röntgenuntersuchungen erspart bleiben.

Das mediastinale Staging ist für die Therapieplanung von besonderer Bedeutung. Bei Nichtvorliegen von Fernmetastasen ist ein Befall mediastinaler Lymphknoten der wichtigste prognostische und therapieentscheidende Faktor, da er den Übergang von einem lokalen Tumorgeschehen in ein generalisiertes Stadium markiert (46). Die histologische Sicherung in der

CT bzw. PET-CT auffälliger mediastinaler Lymphknoten sollte stets vor einer operativen Therapie des Lungenkarzinoms angestrebt werden, da bei Nachweis einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung je nach Ausmaß der Wechsel des Therapiekonzeptes die Folge sein kann. (1)

Zur pathologischen Sicherung sollen laut der aktuellen S3 Leitlinie als Methoden der ersten Wahl endoskopische Untersuchungsverfahren mit ultraschallgesteuerter Probenentnahme (Bronchoskopie mit endobronchialen Ultraschall und mit Nadelbiopsie/ -aspiration (EBUS-TBNA); Ösophagoskopie mit ösophagealen Ultraschall und Nadelbiopsie/ -aspiration (EUS-FNA); Kombination aus EBUS-/ EUS-Verfahren) eingesetzt werden (1). Kann bei auffälligen Lymphknoten keine histologische Bestätigung erzielt werden, sollte eine Klärung der Lymphknoten über eine Mediastinoskopie bzw. Thorakoskopie erfolgen. (1).

Hierbei sollten nach Möglichkeit alle erreichbaren Lymphknoten reseziert werden, um ein optimales Staging zu ermöglichen. Denn auch bei PET-negativen Mediastinum werden abhängig von der Tumorlokalisation und Tumorgöße in 10-16% tumorbefallene Lymphknoten bei einer systematischen intraoperativen Lymphknotendissektion detektiert (7).

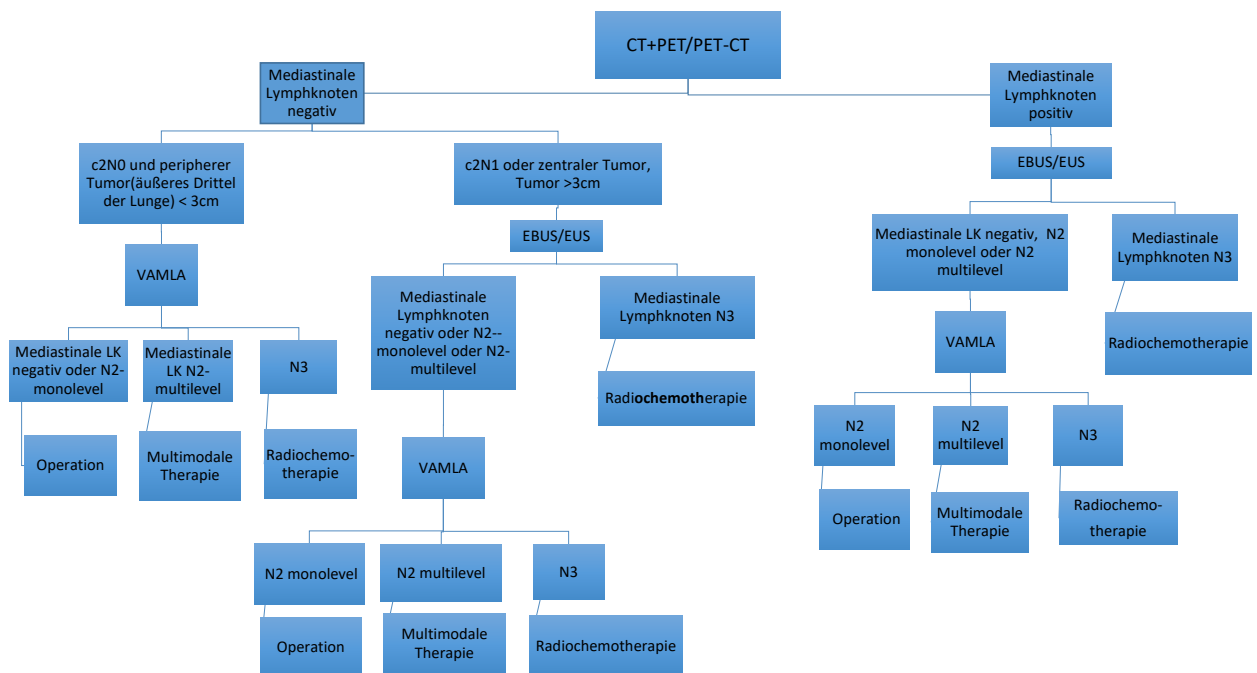


Abb.1: Flow-Chart mediastinales Staging bis Therapieverfahren (2012-16)

3.5 Metastasierung und die Wertigkeit von Mikrometastasen

In der Ausbreitungsdiagnostik einer Krebserkrankung unterscheidet man in der Regel grob zwischen Metastasen und Mikrometastasen. Lösen sich Tumorzellen aus dem Ursprungstumor und beginnen sich lymphogen bzw. hämatogen in den regionären Lymphknoten oder in anderen Organen anzusiedeln und dort zu wachsen, bezeichnet man dies als Metastasierung. Man unterscheidet hierbei zwischen regionären und Fernmetastasen. Regionäre Metastasen sind Absiedlungen in organ- und lagespezifischen Lymphknoten. Fernmetastasen sind Absiedlungen in andere Organe. Ab einer Größe von 0,2-2 mm bezeichnet man diese Absiedlungen als sogenannte Mikrometastasen (okkulte Metastasen), weil sie durch konventionelle histologische Techniken aufgrund ihrer Größe nur schwer detektierbar sind. Sie erfüllen aber ab dieser Größe die histologischen Kriterien für Bösartigkeit, da ein invasives Wachstumsverhalten (Invasion in lymphoretikuläres Gewebe, Proliferation und Stromareaktion) nachgewiesen werden kann (47). Goldstandard für den Nachweis von Mikrometastasen ist die Immunhistologie (48).

Ab der Größe von 2 mm oder einem Zellverband von mehr als 50 Zellen bezeichnet man sie im Allgemeinen nicht mehr als Mikrometastasen, sondern als Metastasen (49).

In Abhängigkeit vom histologischen Typ überwiegt oftmals die Metastasierung über den Blut- oder Lymphweg. Kleinzellige und auch Großzellige Lungenkarzinome verbreiten sich vorzugsweise hämatogen. Plattenepithelkarzinome metastasieren hauptsächlich lymphogen, wohingegen bei Adenokarzinomen im gleichen Ausmaß sowohl eine lymphogene als auch eine hämatogene Metastasierung nachgewiesen werden konnte (50). Der Nachweis einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung ist neben der Tumorgröße und der Tumorlokalisation bei Patienten ohne Fernmetastasierung einer der wichtigsten Faktoren in der Prognoseeinschätzung der Lungenkrebserkrankung (51).

Der Nachweis einer Mikrometastasierung hat hingegen derzeitigen keinen zwingenden Einfluss auf das Lymphknotenstaging beim Lungenkarzinom und wird in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien nicht erwähnt. (1, 52). In zahlreichen Studien konnte allerdings nachgewiesen werden, dass eine mediastinale Mikrometastasierung im Stadium I und auch II mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert ist und somit eine Prognoseeinschätzung zulässt. Deswegen ist die Wertigkeit der Mikrometastasierung in der Therapie des Lungenkarzinoms seit den Fortschritten in der immunhistologischen Diagnostik und der Expansion der Therapiealternativen zur Operation Gegenstand zahlreicher Diskussionen. (13, 14, 12, 53).

3.6 Die Immunhistologie

Seit den achtziger Jahren wird die klassische Histologie zunehmend durch die Immunhistologie ergänzt. Ihren Ursprung hat sie aber schon in den frühen 1940er Jahren (54). Die Immunhistologie dient vorrangig dem histologischen Nachweis und der Identifizierung von Tumorzellen und beruht auf einer spezifischen Antigen-Antikörper Reaktion. Die Antikörper besitzen eine hohe Affinität zu bestimmten Gewebeeigenschaften. Im Idealfall kommt es bei Kontakt zu einer starken Bindung, die dann u.a. durch ein spezielles Detektionssystem farblich sichtbar gemacht werden kann. Durch die Immunhistologie können die Tumorherkunft, aber auch spezifische Tumorcharakteristika wie Hormon- und Wachstumsrezeptoren dargestellt werden. Bei konventionell-histologisch nicht zu differenzierenden Tumoren kann so die Unterscheidung gelingen. Aber auch das Wachstumsverhalten einiger Tumore kann durch die Darstellung bestimmter Antigene, die mit einer vermehrten Zellteilung assoziiert sind, vorhergesagt werden. In der Identifizierung von Rezeptoren, die als Angriffspunkte auf Krebszellen dienen, gewinnt die Immunhistologie eine zunehmende Bedeutung im Einsatz medikamentöser Tumortherapien. Sie ist die Wiege der sogenannten zielgerichteten Krebstherapie (targeted therapies). Aber auch außerhalb der Tumortherapie kommt die Immunhistologie unter anderem im Nachweis von Infektionserregern oder auch beim Nachweis pathologischer Ablagerungen wie z.B. Amyloid zum Einsatz. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl industriell hergestellter Antikörper. Die immunhistologischen Verfahren können an Gefrier-, Kunststoff-, Paraffin- und zytologischen Präparaten durchgeführt werden. Allerdings sind diese Verfahren recht störanfällig und stark abhängig von Faktoren wie Fixierart und Dauer sowie Vorbehandlung, Temperatur, Inkubationszeit und pH-Wert (55). Der routinemäßige Einsatz im Rahmen des Lymphknotenstaging bei Lungenkrebs ist nicht überall etabliert und in den Lungenkrebs S3 Leitlinien bisher nicht explizit empfohlen, obwohl der frühzeitige Nachweis einer Metastasierung für die Prognose einer Tumorerkrankung von Bedeutung ist (56). Nicht unerheblich ist, wie bereits erwähnt, der erhöhte Zeit- und Kostenaufwand dieser Untersuchungen (57). Als eine mögliche Alternative bieten sich zur histopathologischen Evaluation in naher Zukunft u.a. auch molekulardiagnostische Untersuchungsmethoden wie die „one-step nucleic acid amplification (OSNA)“ an, bei der gezielt die CK-19 mRNA zur Metastasendetektion bestimmt wird. Diese schnellere Methode, die ähnlich einem Schnellschnitt intraoperativ durchgeführt werden kann und den gesamten Lymphknoten untersucht, hat sich zuerst in der Sentinel-Lymphknotendiagnostik beim Mammakarzinom international etabliert (106). Studien zur Einsetzbarkeit bei anderen Tumoren wie dem Kolorektalen Karzinom, dem Prostatakarzinom, dem Schilddrüsen- und dem Magenkarzinom sind ebenfalls vielversprechend (107, 106, 108). Die Einsatzmöglichkeiten in der Metastasenfindung bei den unterschiedlichen histologischen Entitäten des Lungenkarzinoms werden derzeit noch in Rahmen von Studien untersucht (109, 110, 111).

4. Patienten und Methoden

4.1 Studienart

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung von Patientendaten, die im Lungenkrebszentrum des Pius Hospitals Oldenburg gesammelt wurden. Die Patienten haben im Rahmen des Cancer Centers ihre Einwilligung zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien erteilt. Ein Votum der Medizinischen Ethikkommission der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg liegt vor (Nr. des Ethikvotums: 2017-135).

4.2 Zeitraum der Studie und Gesamtfallzahl

Ausgewertet wurden sämtliche videoassistierte Mediastinoskopien, die im Rahmen des präoperativen Stagings eines histologisch gesicherten Lungenkarzinoms im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2016 im Pius Hospital Oldenburg durchgeführt wurden. Es ergibt sich somit eine Studiengesamtzahl von N=340 Fällen. Für die Ermittlung des Gesamtüberleben und der progressionsfreien Zeit wurden die Patienten bis zum 31.12.2020 beobachtet.

4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien: Eingeschlossen wurden an einem Lungenkarzinom erkrankte, funktionell operable Patienten mit kurativem Therapiekonzept. Alle Patienten erhielten leitliniengerecht ein präoperatives Staging PET-CT (N:339) bzw. CT (N:1) und ggf. EBUS/EUS zur Klärung metastasenverdächtiger mediastinaler Lymphknoten. Die Entscheidung zur Mediastinoskopie wurde zuvor in der interdisziplinären Tumorkonferenz beschlossen. Es wurden alle Karzinomtypen (Kleinzelliges- und Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom) mit eingeschlossen.

Ausschlusskriterien: Patienten nach einer induktiven multimodalen Therapie vor der Mediastinoskopie wurden in diese Studie nicht mit einbezogen. Hier könnten regressive Veränderungen die Beurteilbarkeit der histologischen Präparate beeinträchtigen. Des Weiteren wurden Patienten mit einer Zweitkarzinom-Erkrankung ausgeschlossen.

4.4 Videoassistierte Mediastinoskopie

4.4.1 Indikation zur videoassistierten Mediastinoskopie

Die Indikation zum mediastinalen Staging über eine videoassistierte mediastinale Lymphadenektomie bestand, sobald das Vorliegen eines Lungenkarzinoms als wahrscheinlich

eingestuft oder bereits bestätigt war und ein operatives kuratives Therapiekonzept in der interdisziplinären Tumorkonferenz beschlossen worden war.

4.4.2 Zeitpunkt der videoassistierten Mediastinoskopie

Der Zeitpunkt der videoassistierten Mediastinoskopie lag unmittelbar vor der geplanten operativen Resektion des Lungenkarzinoms. Es vergingen i.d.R. zwischen beiden Eingriffen minimal 5, maximal 10 und im Mittelwert 7 Tage. Ausgenommen die Patienten haben durch die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten ein Upstaging erfahren und wurden durch die Entscheidung der interdisziplinären Tumorkonferenz einer induktiven Chemotherapie zugeführt.

4.4.3 Durchführung der videoassistierten Mediastinoskopie

Die Mediastinoskopien wurden im Zeitraum von 5 Jahren von insgesamt 6 Fachärzten der Thoraxchirurgie des Pius Hospitals Oldenburg durchgeführt. Mediastinoskopiert wurde mit dem Videomediastinoskop nach Lerut mit DCI Kamerasystem (direct coupled interface) der Firma Karl Storz SE und Co. KG, Tuttlingen, Baden-Württemberg.

Die Eingriffe erfolgten in Intubationsnarkose. Der Patient wurde jeweils mit reklinierten Kopf auf dem Rücken gelagert. Nach einem ca. 3 cm langen suprajugulären Schnitt erfolgte die Präparation bis auf die Trachea. Vorsichtiges digitales Vorpräparieren erleichterte das Einführen des Mediastinoskops. Nach dem Einführen des Mediastinoskops wurde zunächst zur Orientierung die Trachealbifurkation aufgesucht. Anschließend wurden die Lymphknoten in einer standardisierten festgelegten Reihenfolge reseziert.

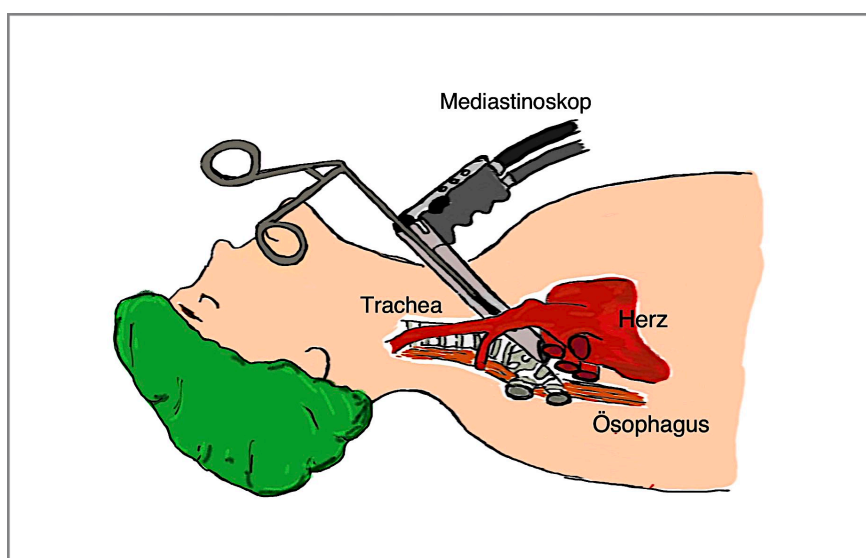


Abb.2: Beispiel einer videoassistierten Mediastinoskopie

Die Lymphknoten wurden hierbei einzeln entnommen, durchnummeriert und nach dem durch Mountain-Dresler modifizierten Naruke Schema (s.u.) den Stationen zugeordnet. Reseziert wurden sämtliche erreichbaren Lymphknoten in der Reihenfolge 2 links, 4 links, 2 rechts, 4 rechts und 7. Die Anzahl der resezierten Lymphknoten konnte hierbei stark variieren. Jeder einzelne Lymphknoten erhielt hierbei eine fortlaufende Nummerierung und wurde einzeln in Formalin eingebettet und verpackt. Die Abgabe der Präparate zur histopathologischen Untersuchung erfolgte noch am Entnahmetag.

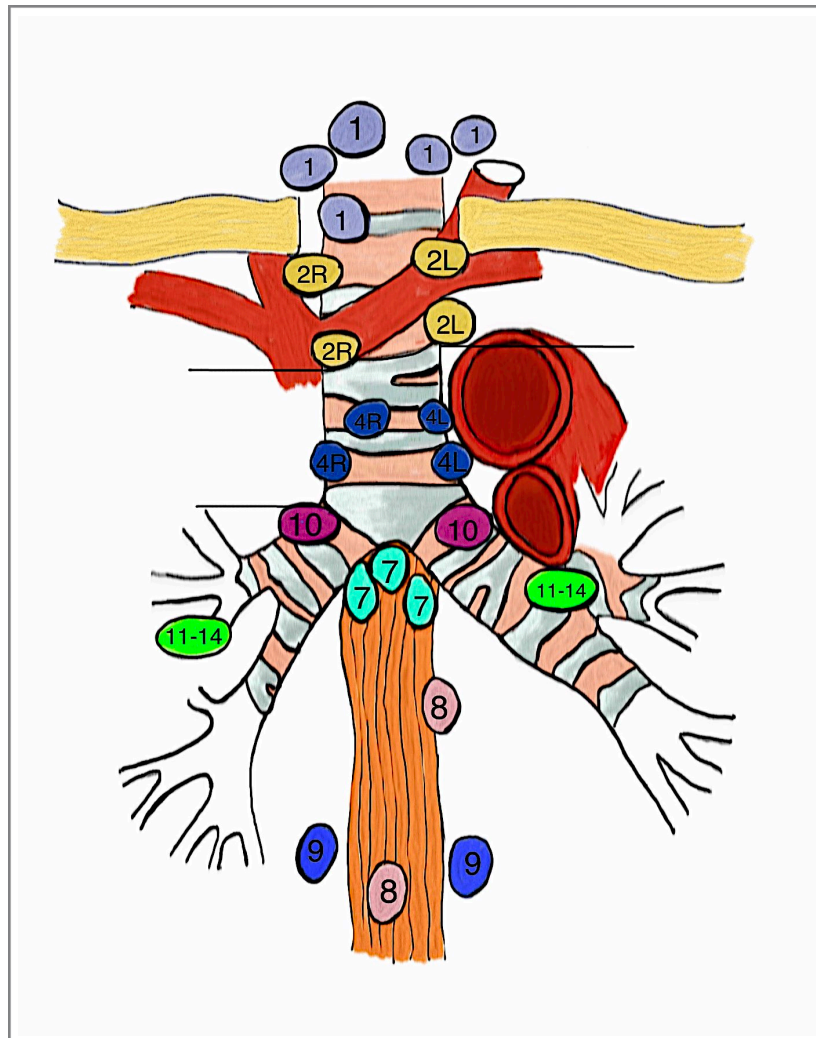


Abb. 3: Nummerierung der mediastinalen Lymphknoten nach dem IASLC Lymphknotenschema (2009)

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 1: höchste mediastinale Lymphknoten | 8: paraösophageale Lymphknoten |
| 2: obere paratracheale Lymphknoten | 9: Lymphknoten des Ligamentum pulmonale |
| 4: untere paratracheale Lymphknoten | 10: hiläre Lymphknoten |
| 7: subkarinale Lymphknoten | 11: interlobäre Lymphknoten |

4.4.4 Dokumentation

Die resezierten Lymphknotenstationen wurden unmittelbar postoperativ auf einem Dokumentationsbogen markiert und dieser Bogen in der Patientenakte verwahrt.

Postoperative Checkliste Mediastinoskopie

Operateur: _____ Datum: _____

Diagnose: _____

Indikation: Diagnostisch Staging

Schnellschnitt: Nein Ja: _____

Histologie an: Path. Inst. OL Sonstiges: _____

Wundverschluss: Klammern Naht (nicht resorb.) Naht (resorb.)

Blutung: Keine unter 50 ml über 50 ml

Thromboseprophylaxe: Clexane _____ Heparin _____ ab: _____

Antibiotikum: Nein Ja - Präparat: _____ für _____ Tage

Abstrich: Nein Ja von: _____

Technische Probleme: Nein Ja: _____

Postoperativ zu beachten: _____

Rö-Thorax post OP: Nein Ja:

Pathologieschein ausgefüllt: Ja

Zählkontrolle vollständig: Ja

Unterschrift: _____

Rechts Links

```

graph TD
    1((1)) --- 2((2))
    1 --- 3((3))
    1 --- 4((4))
    2 --- 3
    3 --- 4
    3 --- 7((7))
    
```

Tho Prä-OP Checkliste Mediastinoskopie TCH 01.09.2015 Tho005

Abb.4: Beispiel postoperativer Dokumentationsbogen (Pius Hospital Oldenburg 2015)

4.5 Histopathologische Diagnostik

4.5.1 Histologische Begutachtung

Die histopathologischen Begutachtungen wurden im Institut für Pathologie Oldenburg (Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2008, ISO-Zertifikat-Registrierungsnummer PDCA1310042-01) von insgesamt 3 Fachärzten für Pathologie durchgeführt. Zunächst erfolgte die konventionelle Auswertung der Lymphknotenpräparate an Hämatoxylin/Eosin gefärbten Präparaten. Anschließend wurden von den konventionell-negativen Präparaten zusätzliche Schnitte angefertigt und immunhistologisch aufgearbeitet.

4.5.2 Konventionelle Histologie

Die konventionelle histologische Begutachtung der Lymphknoten erfolgte an Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten (HE-Färbung). Die in Formalin fixierten Lymphknoten wurden hierfür zunächst in ca. 2 mm dicke Schichten lamelliert und repräsentative Stücke anschließend in Paraffin eingebettet. Mithilfe eines Mikrotoms (Mikrotom HN-40, Firma Reichert Jung Deutschland) wurden von diesen Präparaten 5 µm dicke Schichten angefertigt und auf Objektträger (Starfrost adhäsiv) aufgezogen. Nach einer sich anschließenden Hämatoxylin-Eosin Färbung wurden die Präparate durch einen Facharzt für Pathologie in dem nach DIN ISO 9001:2008 akkreditierten Labor begutachtet.

Prinzip der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung):

Die HE-Färbung ist die Standardfärbung in der Histologie. Hierbei werden die sauren Strukturen, in diesem Falle die Zellkerne, mit Hämatoxylin blau angefärbt. Das Zytoplasma, sowie Kollagen, Erythrozyten und Keratin als basische Strukturen färben sich in der anschließenden Gegenfärbung mit Eosinlösung rot.

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurde mit einem Automaten (Thermo Scientific Varistain V24-4, Thermo Fisher Scientific England) durchgeführt.

Färbeprotokoll Hämatoxylin-Eosin-Färbung

1. Entparaffinierung mit Xylol (Lösungsmittel, eigene Anfertigung) für insgesamt 7 Minuten
2. Rehydratisierung in absteigender Alkoholreihe, 2x Alkohol 96% für je 2 Minuten und 1x Alkohol 70% für 1 Minute
3. Spülen mit Leitungswasser für 2 Minuten
4. Spülen mit destillierten Wasser für 1 Minute
5. Färben der Schnitte in Hämatoxyllinlösung (Fa. Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) für 3,5 Minuten
6. Spülen mit Leitungswasser für 1 Minute
7. Spülen mit destillierten Wasser für 1 Minute

8. Färben der Schnitte in Eosin G-Lösung 0,5% (Fa. Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) für 5 Minuten
9. Spülen in Leitungswasser für 5 Minuten
10. Entwässern der Präparate in einer absteigenden Alkoholreihe, Ethanol 70% für 2 Minuten, Ethanol 96% für 2 Minuten, Ethanol 100 % für 4 Minuten
11. Xylol (Lösungsmittel, eigene Anfertigung) für 4 Minuten

4.5.3 Immunhistochemie

Von sämtlichen Lymphknoten der in der konventionellen HE-Färbung negativen Lymphknotenstationen wurden weitere Schnitte mithilfe des Mikrotoms aus den in Paraffin eingebetteten Lymphknoten angefertigt und auf Objektträger aufgezogen. Anschließend wurden diese Präparate der immunhistochemischen Untersuchung zugeführt.

Prinzip der Immunhistochemie:

Antikörper reagieren auf spezifische Antigene und bilden mit ihnen einen Antikörper-Antigen-Komplex. Unter Zuhilfenahme eines an den Antikörper koppelnden Sekundärantikörpers (indirekte Methode) kann dieser farblich sichtbar gemacht werden.

Primärantikörper: Pan-Zytokeratin AE1/AE3

Für die breitflächige Erkennung von Karzinomen wurde hier ein paraffingängiger Mäuse-Primärantikörper IgG1 eingesetzt, der gegen die meisten karzinomspezifischen Zytokeratine als Bestandteil des Zytoskeletts der Epidermis und der meisten epithelialen Zellen und somit der meisten malignen Tumoren (Karzinome) gerichtet ist.

Sekundärantikörper: HRP (Meerrettich-Peroxidase) markiertes Polymer

Dient zur Sichtbarmachung des Primärkomplexes. Ein HRP markiertes Polymer, das an einen sekundären Antikörper gebunden ist, wird hierbei dem primären Antikörper-Antigen-Komplex zugeführt. Im Anschluss wird das Chromogen zugeführt, welches die Färbung abschließt. Die immunhistochemische Aufarbeitung der Präparate wird über einen Automaten (DAKO Autostainer, Agilent Technologies INC, Santa Clara, United States) durchgeführt.

Färbeprotokoll für die Immunhistochemie (Autostainer Dako Agilent)

1. Epitopdemaskierung (Thermo Scientific Dewax and HIER Buffer L)
2. Einbringen der Schnitte in das Autostainer-Gerät
3. Spülen mit Dako Wash Puffer (DAKO Denmark A/S)
4. Zugabe von 200 µl Peroxidase-Blockierungsreagenz (DAKO Denmark A/S). 5 Minuten Einwirkzeit
5. Spülen mit Dako Wash Puffer (DAKO Denmark A/S)
6. Zugabe von 200 µl Primärantikörper AE1/AE3 (BIOPRIME, BioLogo). 30 Minuten Einwirkzeit.
7. Spülen mit Dako Wash Puffer (DAKO Denmark A/S)

8. Zugabe von 200 µl Visualisierungsreagenz (DAKO En Vision+Dual Link System-HRP, DAKO Denmark A/S). 30 Minuten Einwirkzeit.
9. Spülen mit Dako Wash Puffer (DAKO Denmark A/S)
10. Spülen mit Dako Wash Puffer (DAKO Denmark A/S)
11. Switch
12. Zugabe 200 µl Substrat-Chromogenlösung (Bright-DAB, Immunologic a VWR company). 8 Minuten Einwirkzeit.
13. Spülen mit Dako Wash Puffer (DAKO Denmark A/S)
14. Spülen mit Dako Wash Puffer (DAKO Denmark A/S)
15. Anschließende Gegenfärbung mit Hämatoxylin für 2 Minuten und Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe
16. Eindecken der Präparate mit Xylol (Lösungsmittel, eigene Anfertigung)

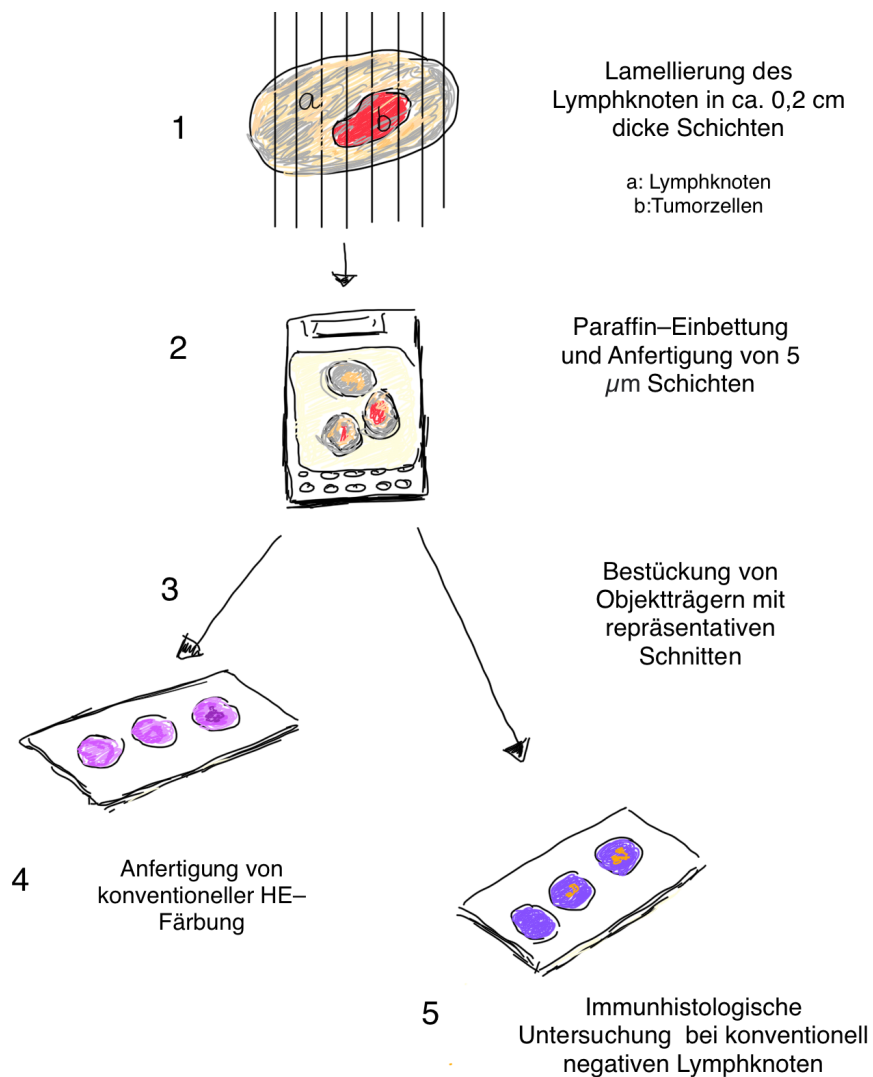


Abb. 5: Anfertigung der histologischen Präparate

4.5.4 Ablauf der Auswertung der gefärbten Präparate

Die Auswertung der Präparate erfolgte mit einem Lichtmikroskop AX 70 der Firma Olympus Hamburg. Für einen orientierenden Überblick wurde in 40 facher Vergrößerung betrachtet. Dann erfolgte eine intensivere Betrachtung in 100, 200 und ggf. 400 facher Vergrößerung. Sowohl in der HE-Färbung als auch in der immunhistologischen Färbung wurde je nach Größe der gefärbten Zellansammlungen unterschieden in:

- Mikrometastasen (Tumorzellverband von 0,2-2 mm Größe) und
- Metastasen (Tumorzellverband > 2mm)

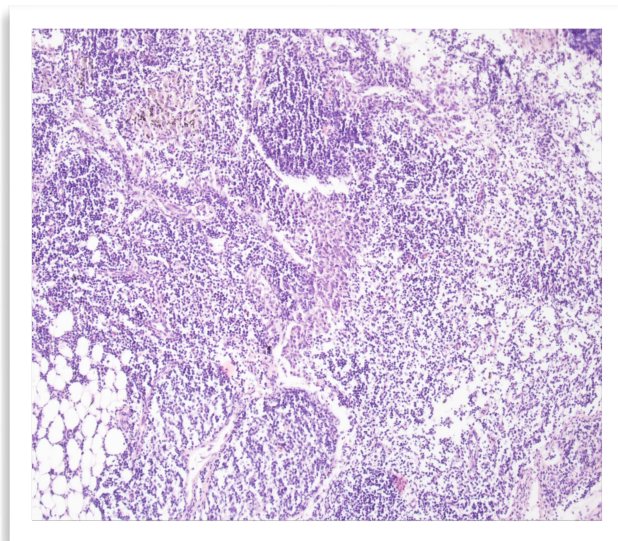


Abb. 6: Konventionelle HE-Färbung, 100 fache Vergrößerung

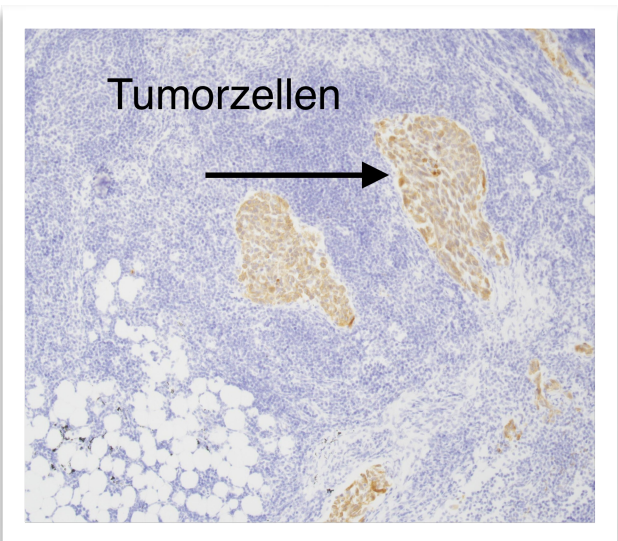


Abb.7: Immunhistologische Färbung AE1/AE3, 100 fache Vergrößerung

4.6 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte in einer Excel Tabelle mit dem Programm Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corporation; Redmond, USA). Erfasst wurden folgende Daten:

- Datum der Mediastinoskopie
- Alter und Geschlecht der Patienten
- Tumorlokalisation und Tumorhistologie
- TNM-Klassifikation anhand des PET-CT (N:339) oder CT (N:1)
- Ergebnis einer eventuellen präoperativ durchgeführten Lymphknotenbiopsie (EBUS/EUS)
- Anzahl der resezierten Lymphknoten und Anzahl der resezierten Lymphknotenstationen
- Lokalisation der resezierten Lymphknoten nach dem IASLC Lymphknotenschema (2009)

- konventionelle und immunhistologische Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung der Lymphknoten bzw. Lymphknotenstationen
- Intraoperative und postoperative Komplikationen
- Intrathorakaler Lymphknotenstatus (N1) nach Thorakotomie/Thorakoskopie

Die Daten wurden anonymisiert ausgewertet und grafisch verarbeitet.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Fr. Prof. Dr. Christel Weiß, Leiterin der Medizinischen Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der medizinischen Fakultät Mannheim. Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogrammpaket SAS, Release 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Alle Tests zum Vergleich zweier Gruppen wurden zweiseitig durchgeführt. Ein Testergebnis wurde als signifikant gewertet, falls der p-Wert kleiner 0,05 war. P-Werte zwischen 0,05 und 0,10 galten als schwach signifikantes Ergebnis. Bei qualitativen Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Außerdem wurden exakte 95%-Konfidenzintervalle berechnet (2-seitig). Für quantitative, annähernd normalverteilte Merkmale wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Ordinal skalierte oder schief verteilte Merkmale wurden durch den Median und die Extremwerte (Minimum und Maximum) präsentiert. Zum Vergleich zweier Gruppen bezüglich eines qualitativen Merkmals wurde der Chi²-Vierfelder-Test verwendet. Falls dessen Voraussetzungen nicht erfüllt waren, wurde alternativ Fisher's exakter Test durchgeführt. Bei annähernd normalverteilten Daten (Alter, Tumorgröße) wurde der t-Test für zwei unabhängige Stichproben als Lagetest (zum Vergleich zweier Mittelwerte) verwendet. Für andere quantitative Daten (z.B. Anzahl der Lymphknoten) kam der U-Test von Mann und Whitney zum Einsatz.

Zum Vergleich zweier gepaarter Stichproben bezüglich eines binären Merkmals (z.B. Metastasen vorhanden) wurde der McNemar-Test durchgeführt. Die Vergleiche der Zeitdauern zwischen zwei Gruppen für die Ermittlung des Overall Survival und des progressionsfreien Überlebens wurden mit dem Logrank-Test durchgeführt.

4.7 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte über die Literaturdatenbank Pubmed. Letzter Aufruf am 29.08.2023.

5. Ergebnisse

5.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Für diese Studie kamen im Beobachtungszeitraum von 2012 bis 2016 insgesamt 340 Patienten mit Lungenkarzinom in die Wertung. Im Mittel waren die Patienten 64,69 Jahre alt. Die Standardabweichung beträgt 9,58. Das Kollektiv setzt sich aus 223 Männern (65,59%) im Alter von 33 bis 84 Jahren und 117 Frauen (34,41%) im Alter von 39 bis 82 zusammen. Damit ergibt sich ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,9:1.

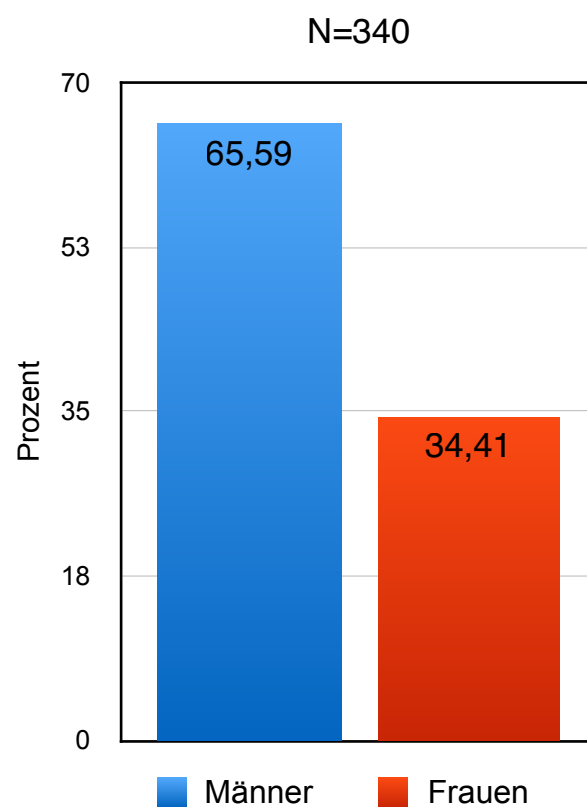


Abb.8: Prozentuelle Geschlechterverteilung

5.2 Histologie der Lungenkarzinome

Adenokarzinome haben mit 47,94% den größten Gesamtanteil. An zweiter Stelle sind die Plattenepithelkarzinome mit einem Anteil von 40,88% vertreten. Die kleinzelligen Karzinome nehmen mit 2,35% und die großzelligen Karzinome mit 1,47% den dritten und vierten Platz ein. Unter sonstige Karzinome sind die übrigen, wie undifferenzierte, adenosquamöse, Mischtumore mit Plattenepithel- und Adenokarzinomanteilen, bronchoalveoläre Karzinome und die Karzinoide, zusammengefasst. Sie sind mit insgesamt 7,35% vertreten. Aufgrund Ihrer histologisch untergeordneten Rolle und der niedrigen Fallzahlen wurden diese nicht einzeln gruppiert.

Adenokarzinome: 163 (47,94%)

Plattenepithelkarzinome: 139 (40,88%)

Kleinzellige Karzinome: 8 (2,35%)

Großzellige Karzinome: 5 (1,47%)

Sonstige Karzinome: 25 (7,35%)

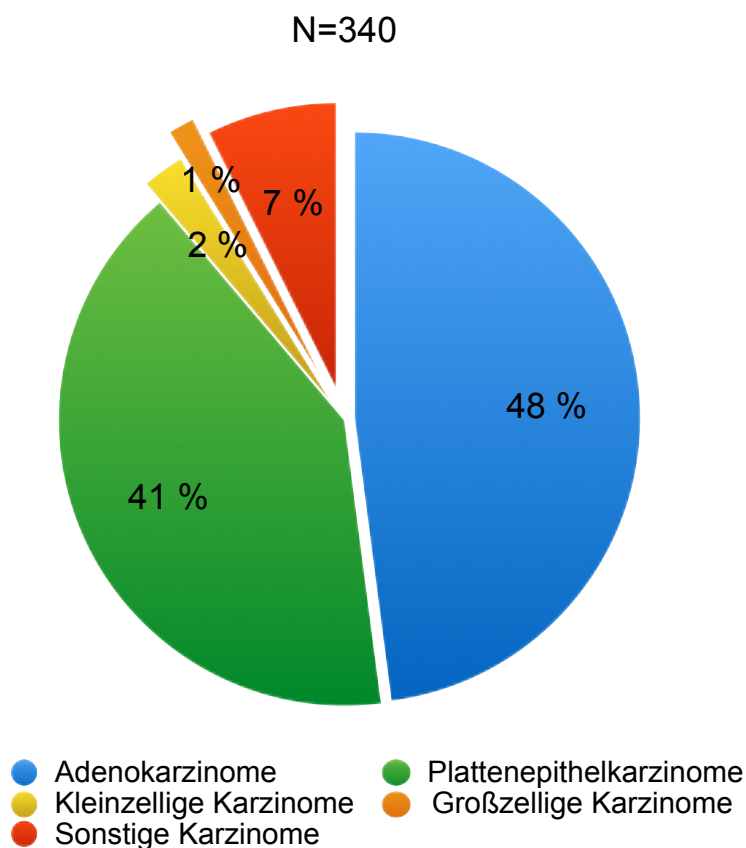


Abb.9: Prozentuelle Verteilung nach histologischem Befund

5.3 Lokalisation der Lungenkarzinome

Die Lungenkarzinome dieses Patientenkollektivs traten gehäuft in den Oberlappen auf. An erster Stelle im rechten Oberlappen mit 121 Fällen (35,59%). An zweiter Stelle steht der linke Oberlappen mit 94 Fällen (27,65%). An letzter Stelle steht der Mittellappen mit 16 Fällen (4,71 %).

Rechter Oberlappen: 121 (35,59%)

Mittellappen: 16 (4,71%)

Rechter Unterlappen: 66 (19,41%)

Linker Oberlappen: 94 (27,65%)

Linker Unterlappen: 43 (12,65%)

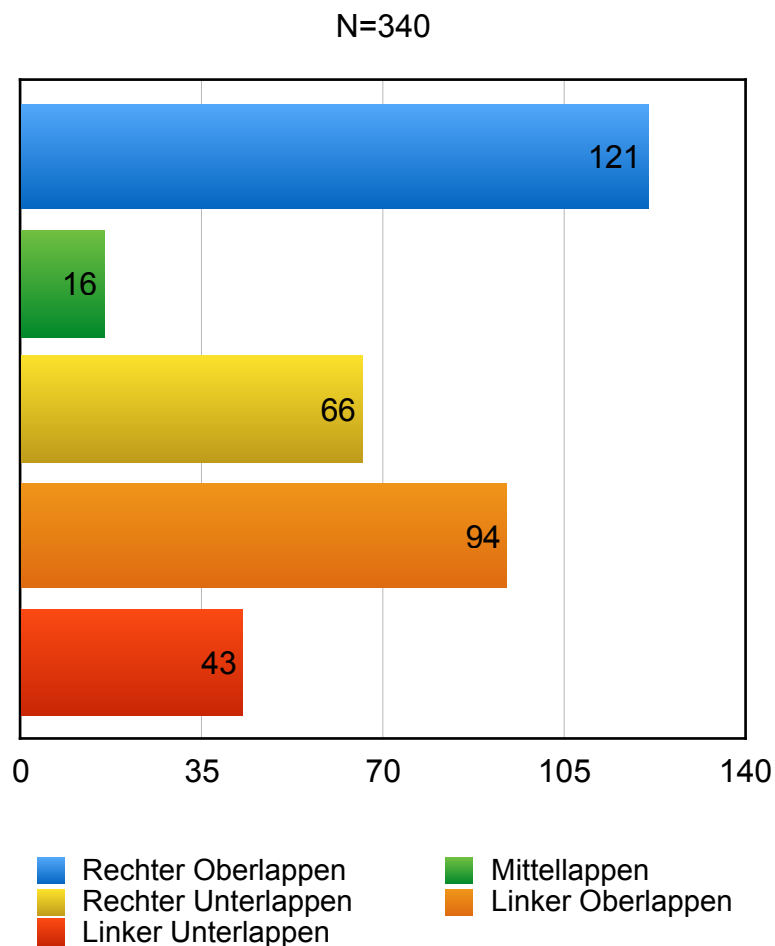


Abb.10: Häufigkeitsverteilung der betroffenen Lungenlappen

5.4 Anzahl der resezierten Lymphknoten und Lymphknotenstationen

Lymphknoten

Insgesamt wurden den 340 Patienten dieser Studie 5005 Lymphknoten entfernt. Im Durchschnitt wurden pro Patient 14,69 Lymphknoten reseziert. Der Median beträgt 13 resezierte Lymphknoten.

Tabelle 3: Mittelwert, Median, Minimum und Maximum der resezierten Lymphknoten

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Lymphknoten	14,69	13,00	3,00	40,00

Lymphknotenstationen

1507 Lymphknotenstationen wurden reseziert. Im Durchschnitt wurden 4,43 Lymphknotenstationen pro Patient reseziert. Der Median beträgt 4 Lymphknotenstationen.

Tabelle 4: Mittelwert, Median, Minimum und Maximum der resezierten Lymphknotenstationen

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Lymphknotenstationen	4,43	4,00	2,00	5,00

5.5 Häufigkeiten und Resektionsraten der resezierten Lymphknotenstationen

Bei fast der Hälfte der Patienten wurden alle 5 Lymphknotenstationen ausgeräumt. 4 Lymphknotenstationen wurden bei 155 Patienten ausgeräumt. Weniger als 2 Lymphknotenstationen wurden in dieser Studie nicht ausgeräumt.

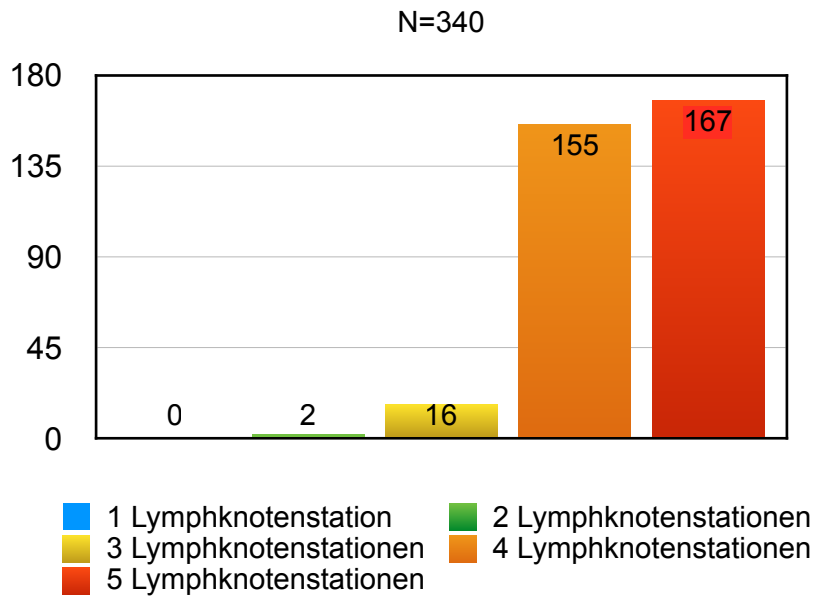


Abb.11: Häufigkeiten der resezierten Lymphknotenstationen

Die Lymphknotenstation 7 gelang es bei fast allen Patienten auszuräumen (N:337). Ebenso die Station 4 rechts und links mit 331 bzw. 332 Patienten. Die Lymphknoten der Station 2 links wurden deutlich seltener, nämlich nur bei etwas mehr als 50 % der Patienten ausgeräumt.

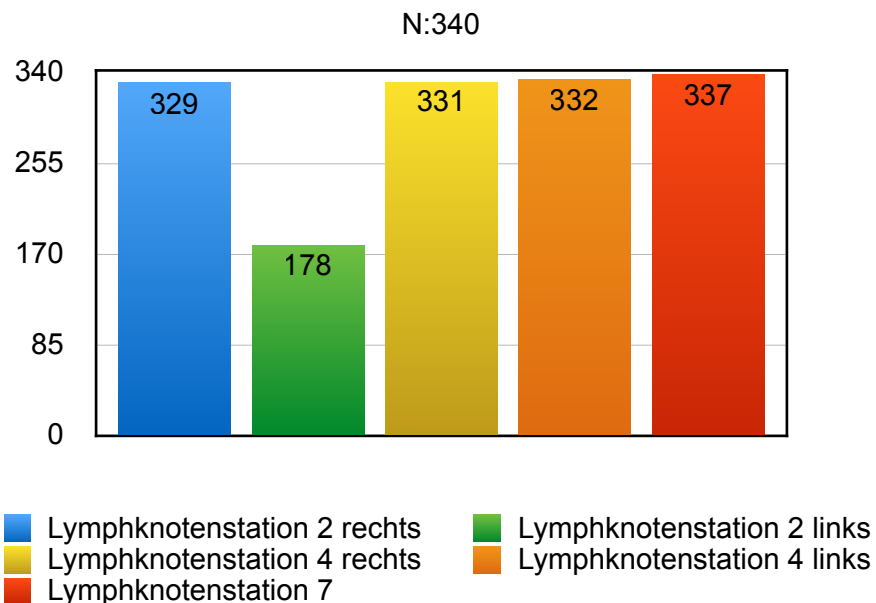


Abb.12: Resektionsraten der resezierten Lymphknotenstationen

5.6 Positive Lymphknotenstationen nach konventioneller Histologie

Bei 1507 konventionell untersuchten Lymphknotenstationen gelang der Nachweis einer Metastasierung in 70 Stationen. Diese verteilen sich auf 54 Patienten mit einem Anteil von 15,87% am Gesamtkollektiv von 340 Patienten. Mit Abstand am häufigsten wurde eine singuläre Lymphknotenstation positiv. Dieses wurde bei 40 Patienten dokumentiert und macht 11,76% des Gesamtkollektivs aus. Dass zwei Lymphknotenstationen durch den Nachweis einer Metastasierung positiv wurden kam bei 13 Patienten vor. Der Nachweis von 4 befallenen Lymphknotenstationen gelang bei einem Patienten. Ein gleichzeitiger Befall aller 5 Stationen kam nie vor.

Tabelle 5: Häufigkeiten positiver Lymphknotenstationen in der konventionellen Histologie

Anzahl positiver Lymphknotenstationen	Häufigkeit Patienten	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativ Prozent
0	286	84,12	286	84,12
1	40	11,76	326	95,88
2	13	3,82	339	99,71
4	1	0,29	340	100,00

Konventionell-histologisch wurde am häufigsten die Lymphknotenstation 4 rechts positiv. Von 329 resezierten Lymphknotestationen wurde in 24 Stationen eine Metastasierung nachgewiesen. Am zweithäufigsten wurde die Lymphknotenstation 7 durch den Nachweis einer Metastasierung positiv. Am seltensten wurde in der Lymphknotenstation 2 links eine Metastasierung nachgewiesen.

Tabelle 6: Verteilung der konventionell-histologisch positiven Lymphknotenstationen

Lymphknotenstation	Gesamtanzahl	Davon positive Stationen	Prozentueller Anteil
2 rechts	329	15	4,56 %
2 links	178	3	1,69 %
4 rechts	331	24	7,25 %
4 links	332	9	2,71 %
7	337	19	5,64 %

5.7 Positive Lymphknotenstationen nach Immunhistologie

Insgesamt wurden sämtliche Lymphknoten von 1429 konventionell-negativ untersuchte Lymphknotenstationen zusätzlich immunhistologisch untersucht. Von diesen Lymphknotenstationen wurden insgesamt 38 weitere Stationen positiv. Diese verteilen sich auf 34 Patienten. Dieses macht einen Anteil von 10 % vom Gesamtkollektiv (95%-Konfidenzintervall 7,03%; 13,69%) aus. Am häufigsten wurde bei insgesamt 30 Patienten eine singuläre Lymphknotenstation positiv. Bei 4 Patienten wurden 2 Stationen durch die Immunhistologie zusätzlich positiv.

Tabelle 7: Häufigkeiten positiver Lymphknotenstationen in der zusätzlichen Immunhistologie

Anzahl positiver Lymphknotenstationen	Häufigkeit Patienten	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativ Prozent
0	306	90	306	86,18
1	30	8,82	336	97,06
2	4	1,18	340	99,41

Die in der immunhistologischen Untersuchung zusätzlich entdeckten 38 positiven Lymphknotenstationen verteilen sich wie oben erwähnt auf insgesamt 34 Patienten. Von diesen wurde am häufigsten die Station 7 positiv. In der Station 2 links wurde kein positiver Lymphknoten nachgewiesen.

Tabelle 8: Verteilung der immunhistologisch positiven Lymphknotenstationen

Lymphknotenstation	Gesamtanzahl untersuchter Lymphknotenstationen	Anzahl der positiven Stationen	Prozentueller Anteil
2 rechts	312	9	2,88 %
2 links	172	0	0 %
4 rechts	307	9	2,93 %
4 links	322	8	2,48 %
7	316	12	3,80 %

Grafische Darstellung der konventionell-histologisch und immunhistologisch zusätzlich positiven Lymphknotenstationen im Verhältnis zu den jeweils negativ untersuchten Lymphknotenstationen verteilt auf die einzelnen Lymphknotenstationen.

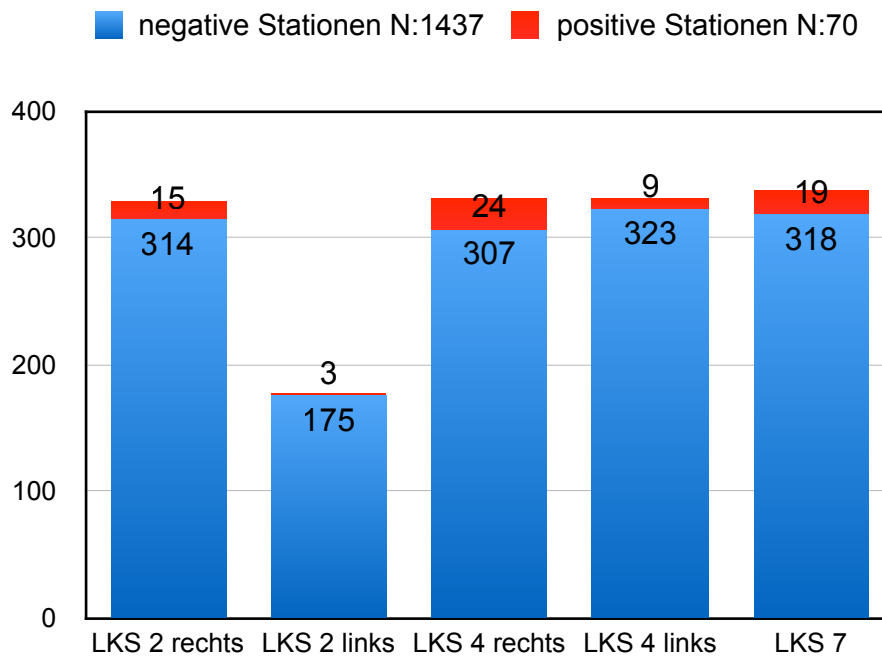


Abb.13: Verteilung der konventionell-histologisch positiven und negativen Lymphknotenstationen

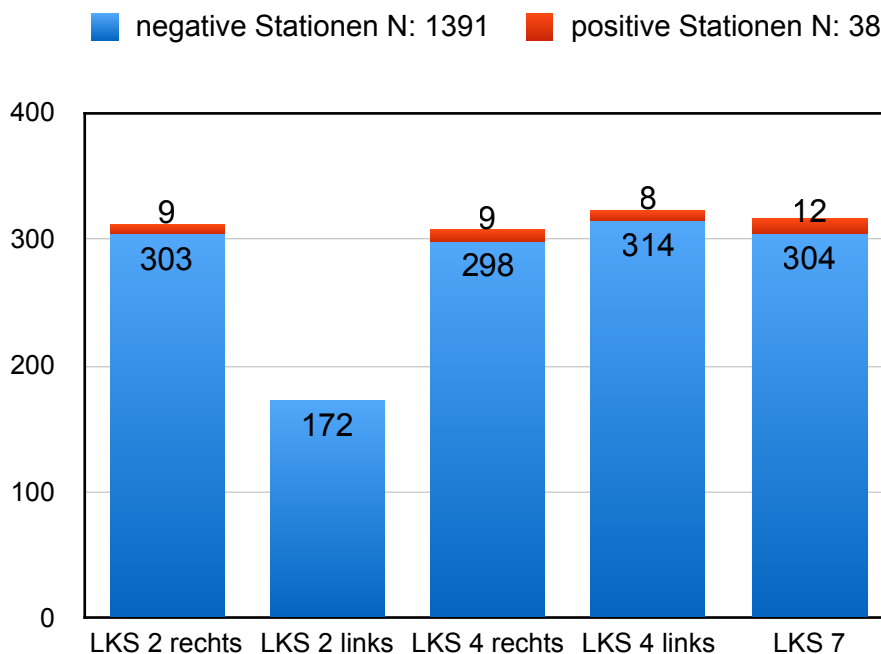


Abb.14: Verteilung der immunhistologisch zusätzlich positiven Lymphknotenstationen

5.8 Anteil der Mikrometastasen

In der konventionellen histologischen Untersuchung aller resezierten Lymphknoten der 340 Patienten wurden insgesamt bei 8 Patienten (2,35% der Patienten) Lymphknotenstationen durch den alleinigen Nachweis von Mikrometastasen positiv. Es war jeweils nur eine Lymphknotenstation betroffen.

Mikrometastasen	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativ Prozent
0	332	97,65	332	97,65
1	8	2,35	340	100,00

Tabelle 9: Häufigkeit der nachgewiesenen Mikrometastasen in der konventionellen Histologie (0= Kein Metastasennachweis, 1= Metastasennachweis)

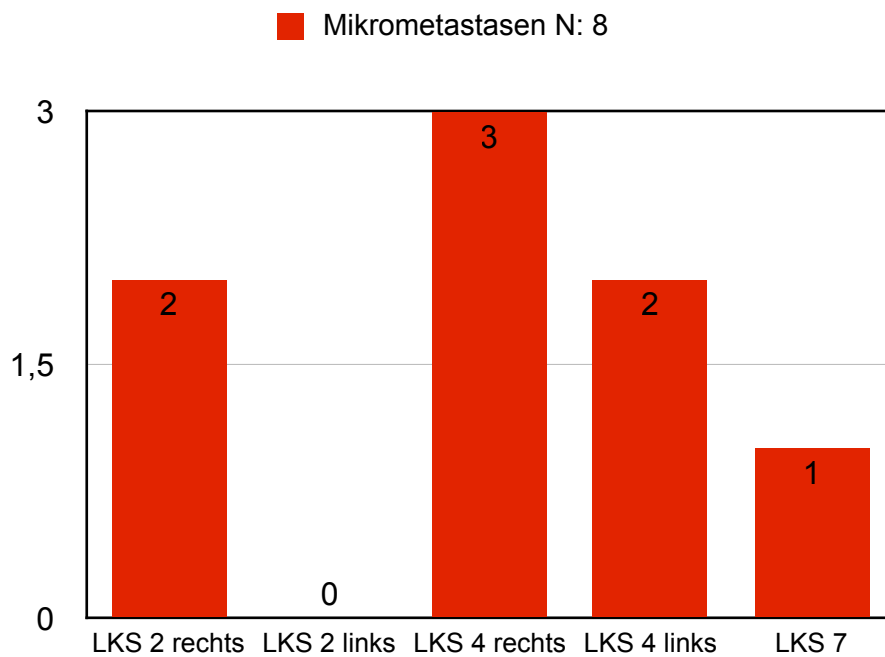


Abb.15: Die 8 konventionell-histologisch durch Mikrometastasierung positiven Lymphknoten aufgeteilt auf die einzelnen Stationen

Die zusätzlich durchgeführten immunhistologischen Untersuchungen der konventionell-negativen Lymphknoten konnten bei weiteren 21 Patienten (6,17% der Patienten) Mikrometastasen in bisher metastasenfremen Lymphknotenstationen nachweisen.

Mikrometastasen	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Häufigkeit	Kumulativ Prozent
0	319	93,82	319	93,82
1	21	6,18	340	100,00

Tabelle 10: Häufigkeiten der zusätzlich nachgewiesenen Mikrometastasen in der Immunhistologie (0= Kein Metastasennachweis, 1= Metastasennachweis)

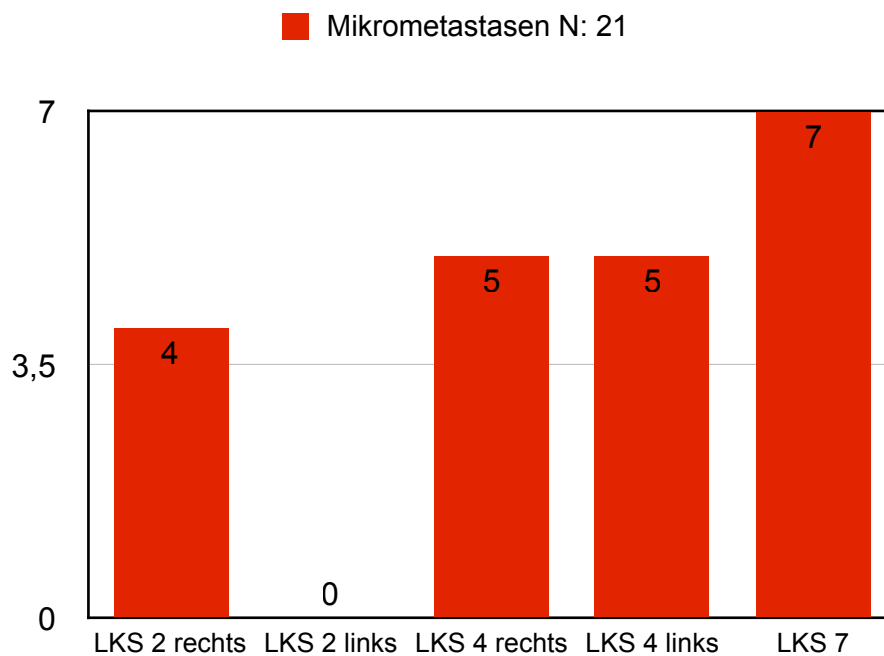


Abb.16: Die 21 immunhistologisch durch Mikrometastasierung positiven Lymphknoten aufgeteilt auf die einzelnen Stationen

Eine vergleichende Gegenüberstellung der beiden diagnostischen Verfahren ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied von $p=0,0067$ (McNemar's Test):

Tabelle 11: Vergleichende Gegenüberstellung beider diagnostischer Verfahren (0= Kein Metastasennachweis, 1= Metastasennachweis)

Häufigkeit	0	1	Konventionelle Histologie Gesamt
0	314	18	332
1	5	3	8
Immunhistologie Gesamt	319	21	340

McNemar's Test

Chi-Square 7.3478

DF 1

Pr > ChiSq 0.0067

Sample Size = 340

5.9 Resektionsrate und Metastasennachweis

Bei 34 Patienten wurden nach immunhistologischer Zusatzuntersuchung mediastinale Lymphknotenstationen durch eine Makro- bzw. Mikrometastasierung positiv, die zuvor konventionell als nicht befallen galten. Im Vergleich dieser Patienten zu den übrigen 306 übrigen Patienten wurden nicht wesentlich mehr Lymphknoten reseziert. Es wurden auch nicht mehr Stationen ausgeräumt. Die Mediane unterscheiden sich kaum. Die Unterschiede sind minimal.

Tabelle 12: Korrelation der Anzahl der Lymphknoten und Lymphknotenstationen und immunhistologischen Metastasennachweis

Metastase	N	Variable	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Nein	306	Lymphknoten	14,7	13,0	3,0	40,0	6,3
		Lymphknotenstationen	4,4	5,0	2,0	5,0	0,6
Ja	34	Lymphknoten	14,9	14,0	5,0	29,0	6,6
		Lymphknotenstationen	4,4	4,0	3,0	5,0	0,5

Bei der alleinigen Betrachtung der Patienten mit Nachweis einer Mikrometastasierung in der konventionellen und immunhistologischen Untersuchung ergibt sich ein ähnliches Bild. Auch hier wurden bei den Patienten mit nachgewiesenen Mikrometastasen im Vergleich zu den Patienten ohne Mikrometastasierung nicht wesentlich mehr Lymphknoten reseziert.

Tabelle 13: Korrelation der Anzahl der Lymphknoten und Lymphknotenstationen und konventioneller Nachweis einer Mikrometastasierung

Metastase	N	Variable	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Nein	332	Lymphknoten	14,7	13,0	3,0	40,0	6,3
		Lymphknotenstationen	4,4	5,0	2,0	5,0	0,6
Ja	8	Lymphknoten	14,5	14,5	9	19	3,6
		Lymphknotenstationen	4,1	4,0	3,0	5,0	0,6

Tabelle 14: Korrelation der Anzahl der Lymphknoten und Lymphknotenstationen und immunhistologischer Nachweis einer Mikrometastasierung

Metastase	N	Variable	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Nein	319	Lymphknoten	14,7	13,0	3,0	40,0	6,3
		Lymphknotenstationen	4,4	5,0	2,0	5,0	0,6
Ja	21	Lymphknoten	14,1	13,0	6	29	6,6
		Lymphknotenstationen	4,2	4,0	3,0	5,0	0,5

5.10 Upstaging

Für 32 Patienten hatte der immunhistologische Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung (Makro- und Mikrometastasierung) in insgesamt 36 Lymphknotenstationen ein Upstaging durch eine Änderung der N-Klasse zur Folge und somit eine therapeutische Konsequenz. Der Befall der Lymphknotenstationen 7 war am häufigsten für ein Upstaging verantwortlich.

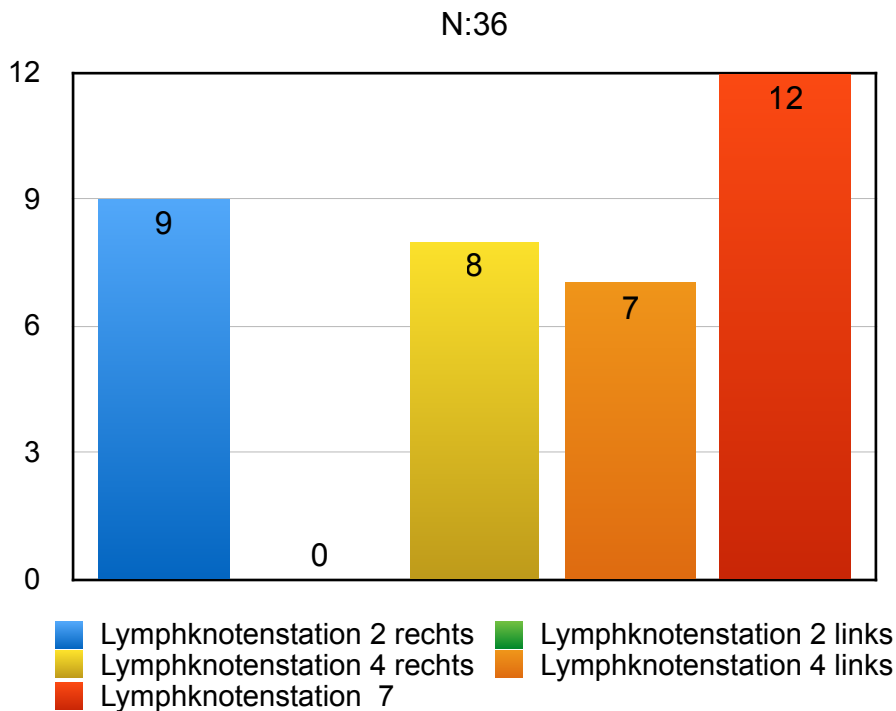


Abb.17: Lokalisation der für das Upstaging verantwortlichen Lymphknoten

Bei 19 Patienten (59,38%) erfolgte das Upstaging durch den Nachweis einer Mikrometastasierung, bei 13 Patienten (40,63%) aufgrund eines nachträglichen Nachweises einer Makrometastasierung, die konventionell-histologisch vormals verborgen geblieben war. Dieses sind entsprechend der Gesamtfallzahl von 340 Patienten 9,41% (Konfidenzintervall 6,53%; 13,03%) und betrifft unter Einbeziehung der Mikrometastasen etwa jede 11. Mediastinoskopie. Rund die Hälfte der 32 Patienten wurden von vormals N0 zu N2 (monolevel) mit dem Befall einer Lymphknotenstation. An zweithäufigster Stelle fand ein Upstaging von N1 (monolevel) zu N2 (multilevel) mit 7 Patienten (21,88%) statt. Am seltensten fand mit jeweils 2 Patienten (6,25%) ein Upstaging von N0 zu N2 (multilevel), N2 (monolevel) zu N3 und N2 (multilevel) zu N3 statt. Insgesamt waren 36 immunhistologisch positive Lymphknoten für ein Upstaging verantwortlich.

Tabelle 15: Änderung des N-Status nach immunhistologischer Zusatzuntersuchung (Upstaging)

Konventionelle Histologie	Immunhistologie	Häufigkeiten	Prozent	Kumulative Häufigkeiten	Kumulativ Prozent
N0	N2 mono	16	50,00	16	50,00
N0	N2 multi	2	6,25	18	56,25
N0	N3	3	9,38	21	65,63
N2 mono	N2 multi	7	21,88	28	87,50
N2 mono	N3	2	6,25	30	93,75
N2 multi	N3	2	6,25	32	100,00

N0: kein Befall; N2-mono: Befall einer Lymphknotenstation der Tumorseite; N2 multi: Befall von mehreren Lymphknotenstationen der Tumorseite, N3: Befall einer oder mehrere Lymphknotenstationen der Gegenseite;

5.10.1 Retrospektive Betrachtung des N1-Status

Bei den durch die immunhistologische Zusatzuntersuchung höhergestuften 32 Patienten wurde der postoperative N1-Lymphknotenstatus ermittelt. Bei 21 Patienten, die konventionell-histologisch nach Mediastinoskopie noch keine Lymphknotenmetastasen vorwiesen (N0-Status), ergab sich in 16 Fällen ein monolevel N2-Status, der nach der Lungenkarzinomresektion sowohl eine Chemotherapie, als auch derzeit eine mediastinale Bestrahlung als Empfehlung der Tumorkonferenz zur Folge hatte. Bei diesen 16 Patienten konnten in 5 Fällen ein postoperativer N1-Status nachgewiesen werden, der ihnen auch ohne immunhistologische Zusatzuntersuchung zumindest eine Chemotherapie zugesprochen hätte. Die postoperative Bestrahlung wäre bei diesen 5 Patienten jedoch verwehrt geblieben. Von den 2 Patienten mit N2-multilevel-Status nach immunhistologischer Zusatzuntersuchung ist in einem Fall ein N1-Status nach thorakaler Operation nachgewiesen worden. Dieser Patient hätte demnach statt einer induktiven Chemotherapie ohne immunhistologische Zusatzuntersuchung der mediastinal resezierten Lymphknoten lediglich eine postoperative Chemotherapie erhalten. Die Bestrahlung des Mediastinums wäre aber auch hier verwehrt geblieben. Die 3 Patienten mit konventionellem N0-Status und anschließend immunhistologischem N3-Status wurden nicht Lungenreseziert und daher kein N1-Status ermittelt. Ebenso bei den übrigen 11 Patienten bei denen konventionell-histologisch schon ein mediastinaler Lymphknotenbefall nachgewiesen wurde und ein N1-Status unerheblich für die weitere Therapieplanung war. Zusammenfassend betrachtet konnte der postoperative N1-Status lediglich bei 6 von 32 Patienten (18,75%) ohne immunhistologische Zusatzuntersuchung einen Nutzen vorweisen.

5.11 Änderung der Therapiestrategie nach dem mediastinalen Upstaging

Während nach der konventionellen Untersuchung noch für 15 Patienten (47%) die Therapieplanung aus einer alleinigen Operation, bzw. für weitere 6 Patienten (19%) aufgrund der Tumorgroße (>4cm) aus einer primären Operation mit adjuvanter Chemotherapie bestand, fielen diese zwei Patientengruppen nach dem Upstaging komplett weg. Stattdessen erhöhte sich die Gruppe derer, die nach konventioneller Untersuchung der Lymphknoten durch einen N2-Befall bereits eine adjuvante Strahlenchemotherapie nach der Operation erwartete, von 9 (28%) auf 16 (50%). 7 Patienten (22%) fielen nach dem Upstaging aus der operativen Therapieplanung und wurden einer definitiven Strahlenchemotherapie zugeführt.

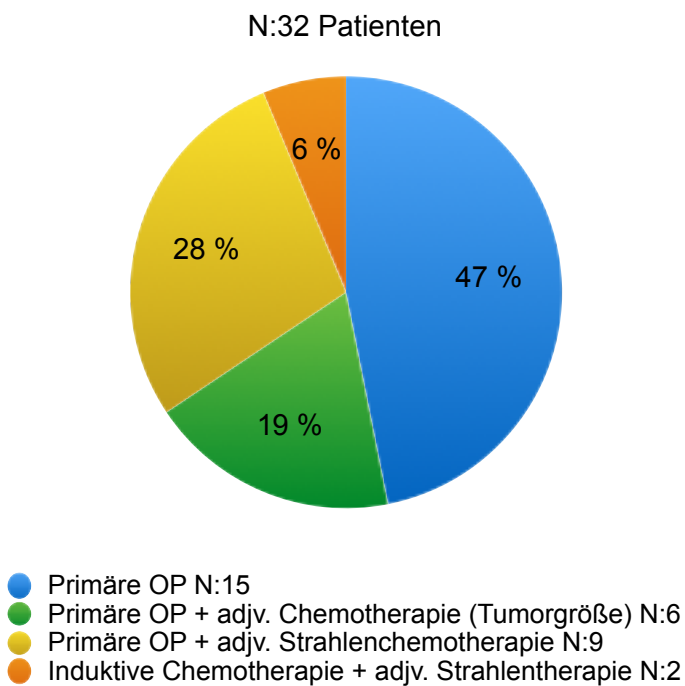


Abb.18: Therapiestrategie vor dem Upstaging

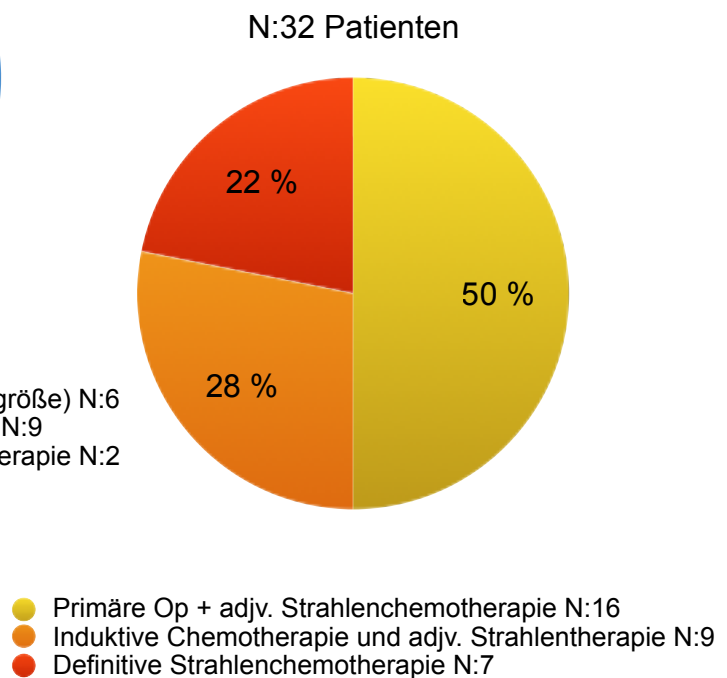


Abb.19: Therapiestrategie nach dem Upstaging

5.12 Upstaging: Korrelationen

5.12.1 Geschlecht

Bei dem Vergleich der 32 Patienten mit einer durch das Upstaging bedingten Therapieänderung sind die Frauen mit einem Gesamtanteil von 13,68 % im Vergleich zu den Männern mit 7,17 % im Verhältnis fast doppelt so stark vertreten. Der p-Wert ist mit 0,0512 schwach signifikant.

Tabelle 16: Korrelation Upstaging und Geschlecht

Geschlecht	Kein Upstaging	Upstaging	Total
männlich	207 92,83%	16 7,17%	223
weiblich	101 86,32%	16 13,68%	117
Total	308	32	340

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	3.8031	0.0512
Likelihood Ratio Chi-Square	1	3.6327	0.0567
Continuity Adj. Chi-Square	1	3.0789	0.0793
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	3.7919	0.0515
Phi Coefficient		0.1058	
Contingency Coefficient		0.1052	
Cramer's V		0.1058	

DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Value: Wert; Prob: probability (Wahrscheinlichkeit)

Fischer's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F) 207
 Left-sided Pr <= F 0.9824
 Right-sided Pr >= F 0.0418
 Table Probability (P) 0.0242
 Two-sided Pr <= P 0.0767
 Sample Size = 340

5.12.2 Alter

Die Patientengruppe, die durch die Immunhistologie ein Upstaging erfahren hat, ist mit einem Altersdurchschnitt von 60,13 Jahren ca. 5 Jahre jünger als die Patientengruppe ohne Upstaging. Das Ergebnis ist signifikant mit $p=0,0045$.

Tabelle 17: Korrelation Alter und Upstaging

		t-Test					
Variable	Änderung der Therapie	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Minimum	Maximum
Alter	Nein	308	65,16	9,6197	0,5481	33,00	84,00
	Ja	32	60,13	8,0312	1,4197	44,00	78,00
	Differenz		5,03	9,4851	1,7617		

Variable	Änderung der Therapie	Methode	Mittelwert	95% Konfidenzintervall	Mittelwert
Alter	Nein		65,1591	64,0805	66,2377
	Ja		60,1250	57,2294	63,0206
	Differenz	Pooled	5,0341	1,5688	8,4993
	Differenz	Satterthwaite	5,0341	1,9603	8,1079

Variable	Methode	Varianz	DF	t-Wert	Pr > (t)
Alter	Pooled	Gleich	338	2,86	0,0045
	Satterthwaite	Ungleich	40,839	3,31	0,0020

N: Menge; DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Pr: probability (Wahrscheinlichkeit)

5.12.3 Histologie

Bei den 32 Patienten, die durch die immunhistologische Zusatzuntersuchung ein Upstaging erfahren haben, sind die Adenokarzinome mit 20 Fällen (12,27% von 320 Fällen) am häufigsten vertreten. An zweithäufigster Stelle stehen die Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit insgesamt 11 Fällen (7,91%). Kleinzeller und Großzeller sind mit keinem und sonstige Histologie mit einem Fall (4%) vertreten. Ein statistischer Zusammenhang zwischen Tumorhistologie und Upstaging nach Immunhistologie ist nicht zu erkennen. Die Ergebnisse sind mit $p=0,5665$ nicht signifikant.

Tabelle 18: Korrelation Upstaging und Tumorhistologie

Histologie	Kein Upstaging	Upstaging	Total
Plattenepithelkarzinom	128 92.09%	11 7.91%	139
Adenokarzinom	143 87.73%	20 12.27%	163
Kleinzelliges Karzinom	8 100.00%	0 0.00%	8
Großzelliges Karzinom	5 100.00%	0 0.00%	5
Sonstige	24 96.00%	1 4.00%	25
Total	308	32	340

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	4	4.1371	0.3878
Likelihood Ratio Chi-Square	4	5.4672	0.2426
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	0.4084	0.5228
Phi-Coefficient		0.1103	
Contingency Coefficient		0.1096	
Cramer's V		0.1103	

DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Value: Wert; Prob: probability (Wahrscheinlichkeit)

Fisher's Exact Test

Table Probability (P) 0.0039
Two-sided Pr <= P 0.05665
Sample Size = 340

5.12.4 Tumorlokalisierung

Bei Befall des rechten Oberlappen ist die Wahrscheinlichkeit deutlich höher, ein Upstaging durch immunhistologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen zu erfahren, als bei den übrigen Lungenlappen. Das Ergebnis ist mit $p=0,0913$ als schwach signifikant einzuordnen.

Tabelle 19: Korrelation Upstaging und Lokalisation

Lokalisation	Kein Upstaging	Upstaging	Upstaging %	Total
Rechter Oberlappen	103	18	14,88	121
Mittellappen	16	0	0,00	16
Rechter Unterlappen	61	5	7,58	66
Linker Oberlappen	89	5	5,32	94
Linker Unterlappen	39	4	9,30	43
Total	308	32		340

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	4	8.0080	0.0913
Likelihood Ratio CHI-Square	4	9.2645	0.0548
Mantel-Haenszel CHI-Square	1	3.8329	0.0503
Phi-Coeffizient		0.1535	
Contingency Coeffizient		0.1517	
Cramer's V		0.1535	

DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Value: Wert; Prob: probability (Wahrscheinlichkeit)

5.12.5 Tumorgröße

Ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und dem Nachweis relevanter Lymphknotenmetastasen, die eine Therapieänderung bedingen, ist hierbei nicht zu erkennen. Das Ergebnis ist mit $p=0.5169$ nicht signifikant. (Bei 9 Patienten war die Tumorgröße nicht erfasst worden)

Tabelle 20: Korrelation Upstaging und Tumorgröße

t-Test Procedure-1

Variable	Änderung der Therapie	N	Mittel (cm)	Standardabweichung (cm)	Standardfehler (cm)	Minimum (cm)	Maximum (cm)
Tumorgröße	0	300	3,97	2,3297	0,1345	0,40	13,00
	1	31	3,69	1,8761	0,3370	1,00	8,00
	Differenz		0,28	2,2921	0,4324		

Variable	Änderung der Therapie	Methode	Mittel	95% Konfidenzintervall	Mittel
Tumorgröße	0		3.9677	3.7030	4.2324
	1		3.6871	2.9989	4.3753
	Differenz	Pooled	0.2806	-0.5701	1.1312
	Differenz	Satterthwaite	0.2806	-0.4526	1.0137

Variable	Method	Variances	DF	t Value	Pr > (t)
Tumorgröße	Pooled	Equal	329	0.65	0.5169
	Satterthwaite	Unequal	40.219	0.77	0.4439

DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Value: Wert; Prob: probability (Wahrscheinlichkeit)

5.12.6 Korrelation konventioneller und immunhistologischer Metastasennachweis

Bei 24 konventionell positiven Lymphknotenstationen der Station 4 rechts von insgesamt 331 untersuchten Lymphknotenstationen dieser Station hat nach immunhistologischer Zusatzuntersuchung in 6 Fällen eine Therapieänderung durch ein Upstaging stattgefunden. Dieses entspricht einer 25 prozentigen Wahrscheinlichkeit bei konventionellem Metastasennachweis in der Lymphknotenstation 4 rechts in der immunhistologischen Zusatzuntersuchung ein weiteres Upstaging mit Änderung der Therapiemodalität zu erhalten. Das Ergebnis ist mit $p=0,0165$ signifikant.

Tabelle 21: Korrelation Upstaging und konventionell positive Lymphknoten der Station 4 rechts

Lymphknotenstation 4 rechts	Kein Upstaging	Upstaging	Total
0	282 91,86%	25 8,14%	307
1	18 75,00%	6 25,00%	24
Total	300	31	331

0: konventionell kein Metastasennachweis; 1: konventionell Metastasennachweis

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	7,4514	0,0063
Likelihood Ratio CHI-Square	1	5,5284	0,0187
Continuity Adj. Chi-Square	1	5,5979	0,0180
Mantel-Haenszel CHI-Square	1	7,4289	0,0064
Phi Coefficient		0,1500	
Contingency Coefficient		0,1484	
Cramer's V		0,1500	

DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Value: Wert; Prob: probability (Wahrscheinlichkeit)

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F) 282
 Left-sided Pr <= F 0.9965
 Right-sided Pr >= F 0.0165
 Two-sided Pr <= P 0.0165
 Table Probability (P) 0.0129
 Sample Size = 331
 Frequency Missing = 9

Bei den übrigen Lymphknotenstationen 2 links, 2 rechts, 4 links und 7 sind keine statistischen Zusammenhänge zu finden. Die vergleichenden Ergebnisse sind jeweils nicht signifikant.

Tabelle 22: Korrelation Upstaging und konventionell positive Lymphknoten der Station 2 rechts

Lymphknotenstation 2 rechts	Kein Upstaging	Upstaging	Total
0	287 91,40	27 8,60%	314
1	12 80,00%	3 20,00%	15
Total	299	30	329

0: konventionell kein Metastasennachweis; 1: konventionell Metastasennachweis

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2,2456	0,1340
Likelihood Ratio CHI-Square	1	1,7560	0,1851
Continuity Adj. Chi-Square	1	1,0805	0,2986
Mantel-Haenszel CHI-Square	1	2,2388	0,1346
Phi Coefficient		0,0826	
Contingency Coefficient		0,0823	
Cramer's V		0,0826	

DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Value: Wert; Prob: probability (Wahrscheinlichkeit)

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F) 287
 Left-sided Pr <= F 0.9622
 Right-sided Pr >= F 0.1470
 Table Probability (P) 0.1092
 Two-sided Pr <= P 0.1470
 Sample Size = 329
 Frequency Missing = 11

Tabelle 23: Korrelation Upstaging und konventionell positive Lymphknoten der Station 2 links

Lymphknotenstation 2 links	Kein Upstaging	Upstaging	Total
0	160 91,43%	15 8,57%	175
1	3 100,00%	0 0,00%	3
Total	163	15	178

0: konventionell kein Metastasennachweis; 1: konventionell Metastasennachweis

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0,2808	0,5962
Likelihood Ratio CHI-Square	1	0,5329	0,4654
Continuity Adj. Chi-Square	1	0,0000	1,0000
Mantel-Haenszel CHI-Square	1	0,2792	0,5972
Phi Coefficient		-0,0397	
Contingency Coefficient		0,0397	
Cramer's V		-0,0397	

DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Value: Wert; Prob: probability (Wahrscheinlichkeit)

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F) 160
 Left-sided Pr <= F 0.7667
 Right-sided Pr >= F 1.0000
 Table Probability (P) 0.7667
 Two-sided Pr <= P 1.0000
 Sample Size = 178
 Frequency Missing = 162

Tabelle 24: Korrelation Upstaging und konventionell positive Lymphknoten der Station 4 links

Lymphknotenstation 4 links	Kein Upstaging	Upstaging	Total
0	292 90,40%	31 9,60	323
1	8 88,89%	1 11,11%	9
Total	300	32	332

0: konventionell kein Metastasennachweis; 1: konventionell Metastasennachweis

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0,0230	0,8794
Likelihood Ratio CHI-Square	1	0,0221	0,8819
Continuity Adj. Chi-Square	1	0,0000	1,0000
Mantel-Haenszel CHI-Square	1	0,0230	0,8796
Phi Coefficient		0,0083	
Contingency Coefficient		0,0083	
Cramer's V		0,0083	

DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Value: Wert; Prob: probability (Wahrscheinlichkeit)

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F) 292
 Left-sided Pr <= F 0.7885
 Right-sided Pr >= F 0.6031
 Table Probability (P) 0.3915
 Two-sided Pr <= P 0.6031
 Sample Size = 332
 Frequency Missing = 8

Tabelle 25: Korrelation Upstaging und konventionell positive Lymphknoten der Station 7

Lymphknotenstation 7	Kein Upstaging	Upstaging	Total
0	289 90,88%	29 9,12	318
1	16 84,21%	3 15,79%	19
Total	305	32	337

0: konventionell kein Metastasennachweis; 1: konventionell Metastasennachweis

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0,9281	0,3353
Likelihood Ratio CHI-Square	1	0,7975	0,3718
Continuity Adj. Chi-Square	1	0,3143	0,5751
Mantel-Haenszel CHI-Square	1	0,9254	0,3361
Phi Coefficient		0,0525	
Contingency Coefficient		0,0524	
Cramer's V		0,0525	

DF: degrees of freedom (Freiheitsgrad); Value: Wert; Prob: probability (Wahrscheinlichkeit)

Fisher's Exact Test

Cell (1,1) Frequency (F) 289
 Left-sided Pr <= F 0.9065
 Right-sided Pr >= F 0.2651
 Table Probability (P) 0.1716
 Two-sided Pr <= P 0.4072
 Sample Size = 337
 Frequency Missing = 3

5.13 Betrachtung der Gesamt- und progressionsfreien Überlebenszeit

Zur Betrachtung der Gesamtüberlebenszeit und der progressionsfreien Überlebenszeit wurden alle Patienten dieser Studie entsprechend ihrer N-Stadiierung nach der konventionellen und nach der immunhistologischen Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten in Gruppen eingeteilt um sie miteinander zu vergleichen. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich hierbei von Januar 2012 bis Dezember 2020 (108 Monate). Hierbei stellen die Gruppen 1,5,8 und 10 das Patientengut dar, welches durch die Immunhistologische Zusatzuntersuchung der mediastinalen Lymphknoten zunächst kein Upstaging erfahren hat. Diese dienen als Vergleichsgruppe in Ihrer jeweiligen N-Kategorie. An letzter Stelle wurden die Gruppen 2,3 und 4 zu einer größeren Gruppe zusammengefasst.

Tabelle 26: Gruppendifinition und Größen

Gruppe	N-Kategorie konventionell	N-Kategorie immunhistologisch	Upstaging	n
1	N0	N0	nein	265
2	N0	N2(mono)	ja	16
3	N0	N2(multi)	ja	2
4	N0	N3	ja	3
5	N2(mono)	N2(mono)	nein	29
6	N2(mono)	N2(multi)	ja	7
7	N2(mono)	N3	ja	2
8	N2(multi)	N2(multi)	nein	8
9	N2(multi)	N3	ja	2
10	N3	N3	nein	6
2,3,4	N0	N2 oder N3	ja	(21)
Gesamt				340

n: Anzahl

Die Tabelle 27 bezieht sich auf das Gesamtüberleben. Dargestellt sind die Anzahl der Patienten der einzelnen Gruppen, die bei der Analyse berücksichtigt werden konnten, sowie die Anzahl der eingetretenen Todesfälle, der Zensierungen und der medianen Überlebenszeit. Die Überlebenszeit wurde als die Zeitdauer zwischen VAMLA und Todestag berechnet. Falls die Patienten am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, wurde stattdessen die Zeitdauer zwischen VAMLA und letztem Patientenkontakt betrachtet. Diese Zeit gilt als „zensiert“.

Tabelle 27: Anzahl Todesfälle, Zensierungen und mediane Überlebenszeiten in Monaten

Gruppe	N-Kategorie konventionell	N-Kategorie immunhistologisch	n gesamt	Anzahl Verstorbene	Anzahl Zensierte	mediane Überlebenszeit
1	N0	N0	265	118	147	76
2	N0	N2(mono)	16	8	8	50
3	N0	N2(multi)	2	2	0	39,5
4	N0	N3	3	3	0	35
5	N2(mono)	N2(mono)	29	16	13	57
6	N2(mono)	N2(multi)	7	4	3	61
7	N2(mono)	N3	2	2	0	54,5
8	N2(multi)	N2(multi)	8	3	5	nb
9	N2(multi)	N3	2	1	1	nb
10	N3	N3	6	5	1	10
2,3,4	N0	N2 oder N3	(21)	(13)	(8)	(48)
Gesamt			340	162	178	71

nb: nicht berechenbar

Die Tabelle 28 enthält analoge Angaben für die progressionsfreie Überlebenszeit in den jeweiligen Gruppen. Bei der Betrachtung der progressionsfreien Überlebenszeit wurden die Zeiten der Patienten zensiert, bei denen kein Rezidiv auftrat oder die aus anderen Gründen vor dem Auftreten eines Rezidivs verstarben.

Tabelle 28: Anzahl Progresse, Zensierungen und mediane progressionsfreie Überlebenszeiten in Monaten

Gruppe	N-Kategorie konventionell	N-Kategorie immunhistologisch	n gesamt	Anzahl Progresse	Anzahl Zensierte	mediane Zeit bis Progress
1	N0	N0	265	85	180	nb
2	N0	N2(mono)	16	7	9	nb
3	N0	N2(multi)	2	2	0	14,5
4	N0	N3	3	3	0	21
5	N2(mono)	N2(mono)	29	14	15	68
6	N2(mono)	N2(multi)	7	3	4	nb
7	N2(mono)	N3	2	2	0	22
8	N2(multi)	N2(multi)	8	4	4	12
9	N2(multi)	N3	2	2	0	34
10	N3	N3	6	4	2	3,5
2,3,4	N0	N2 oder N3	(21)	(12)	(9)	(22)
Gesamt			340	126	214	86

nb: nicht berechenbar

In der folgenden Tabelle finden sich die Logrank-Tests mit denen die Zeitdauern zwischen jeweils zwei Gruppen verglichen wurden. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) oder schwach signifikante ($0,005 < p < 0,10$) sind gelb markiert.

Tabelle 29: Gruppenvergleiche und p-Werte der Logrank-Tests

Gruppenvergleich	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben
1 ↔ 2	p=0,4270	p=0,2172
1 ↔ 3	p=0,1271	p=0,0061
1 ↔ 4	p=0,0525	p=0,0075
1 ↔ 2,3,4	p=0,0704	p=0,0074
5 ↔ 6	p=0,9608	p=0,9411
5 ↔ 7	p=0,7615	p=0,6099
8 ↔ 9	p=0,7913	p=0,6145

Gruppe 1: konventionell N0, immunhistologisch N0, Gruppe 2: konventionell N0, immunhistologisch N2 (monolevel), Gruppe 3: konventionell N0, immunhistologisch N2 (multilevel), Gruppe 4: konventionell N0, immunhistologisch N3, Gruppe 5: konventionell N2 (monolevel), immunhistologisch (monolevel), Gruppe 6: konventionell N2 (monolevel), immunhistologisch (multilevel), Gruppe 7: konventionell N2 (monolevel), immunhistologisch N3, Gruppe 8: konventionell N2 (multilevel), immunhistologisch N2 (multilevel), Gruppe 9: konventionell N2 (multilevel), immunhistologisch N3

Signifikante Ergebnisse beim Gesamtüberleben wurden im Vergleich der Gruppe 1 (N0 bleibt N0) mit der Gruppe 4 (N0 wird nach dem Upstaging N3) erreicht. Schwach signifikant war der Vergleich der Gesamtüberlebenszeit der Gruppe 1 (N0 bleibt N0) mit der zusammengefassten Gruppe 1,2 und 3 (N0 wird zu N2 mono, multi und N3). Bei der Betrachtung des progressionsfreien Überleben unter den Gruppen konnten 3 mal signifikante Ergebnisse erzielt werden. Dieses betraf die Vergleiche der Gruppe 1 (N0 bleibt N0) mit den Gruppen 3 (N0 wird nach dem Upstaging N2 multi) und Gruppe 4 (N0 wird nach dem Upstaging N3) sowie die zusammengefasste Gruppe 2,3 und 4.

5.13.1 Gesamtüberleben: Gruppenvergleiche (Kaplan-Meier)

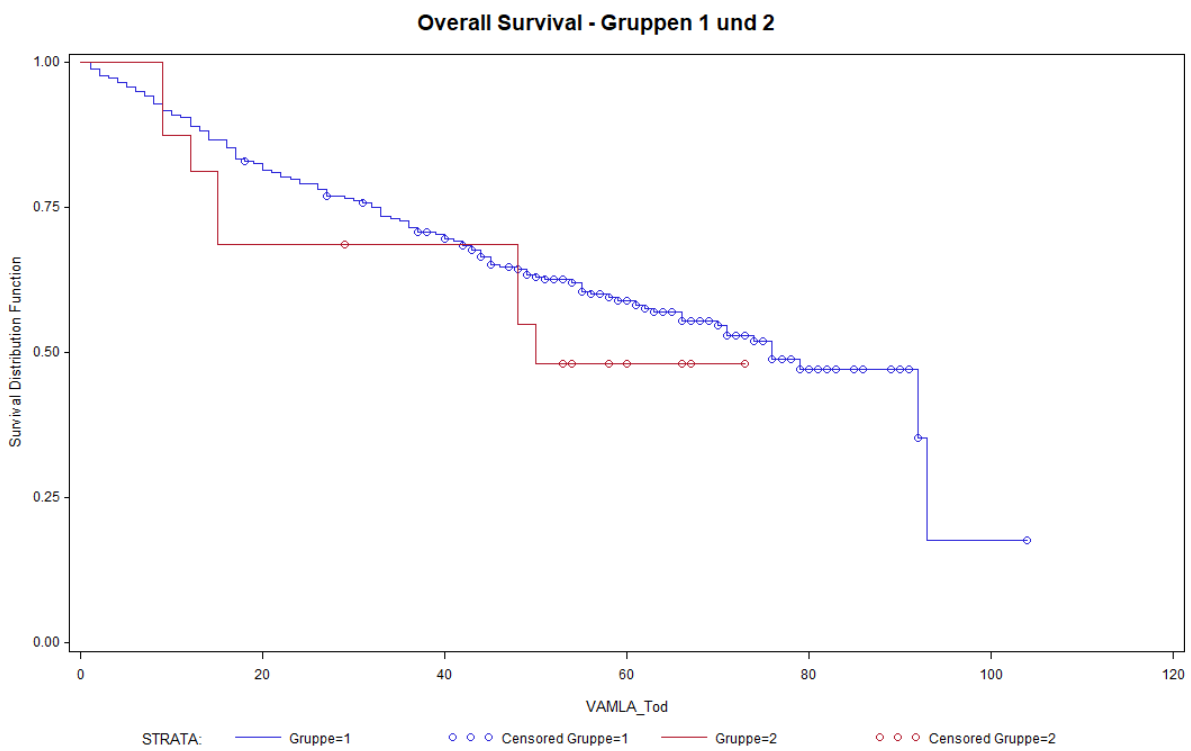


Abb.20: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 1 und 2 nach VAMLA in Monaten

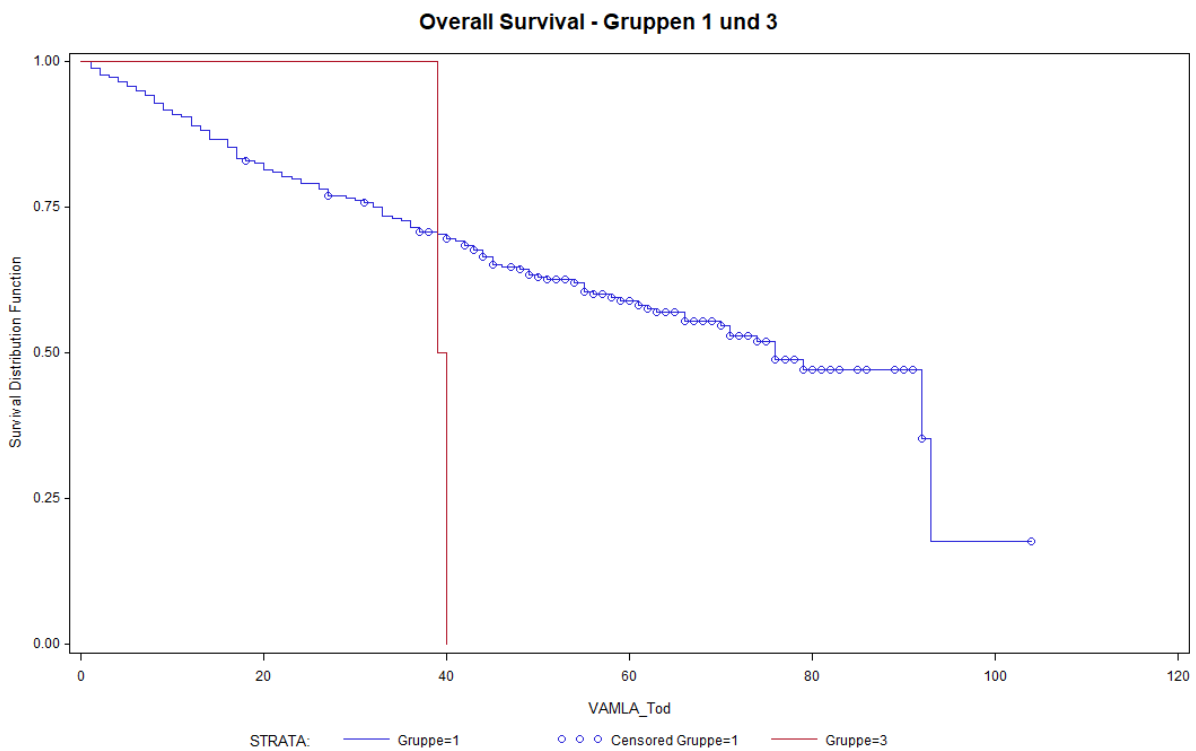


Abb.21: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 1 und 3 nach VAMLA in Monaten

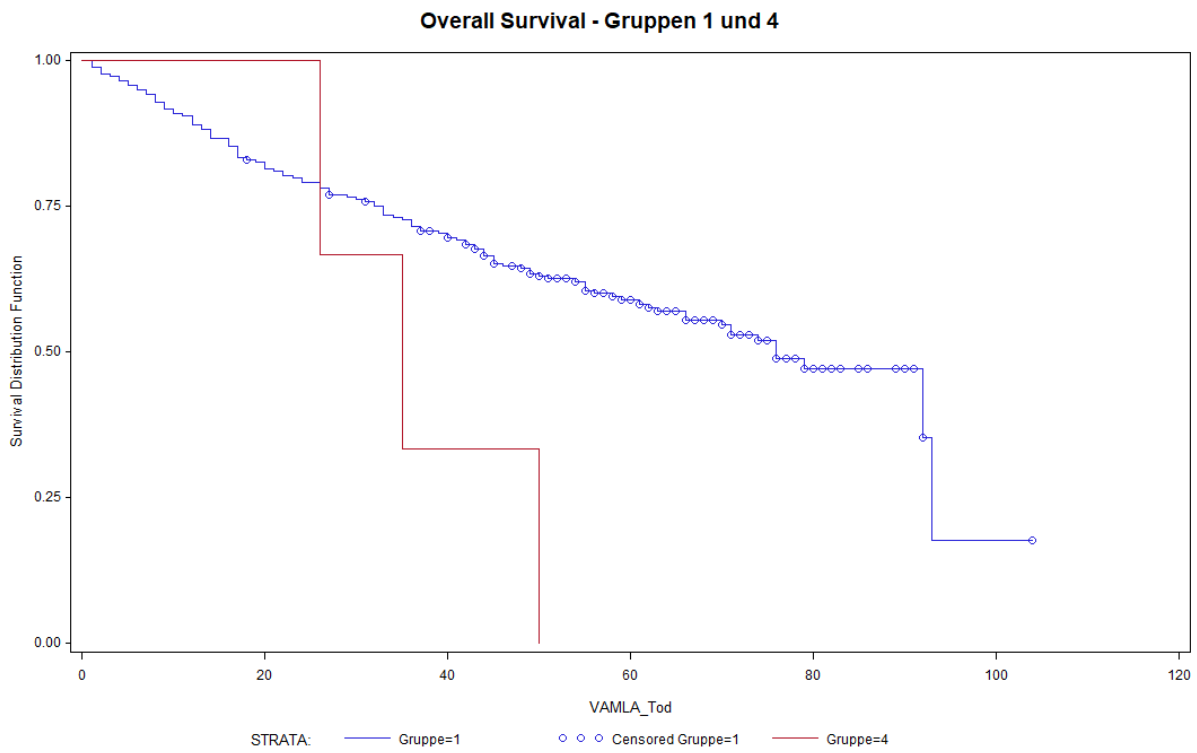


Abb.22: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 1 und 4 nach VAMLA in Monaten

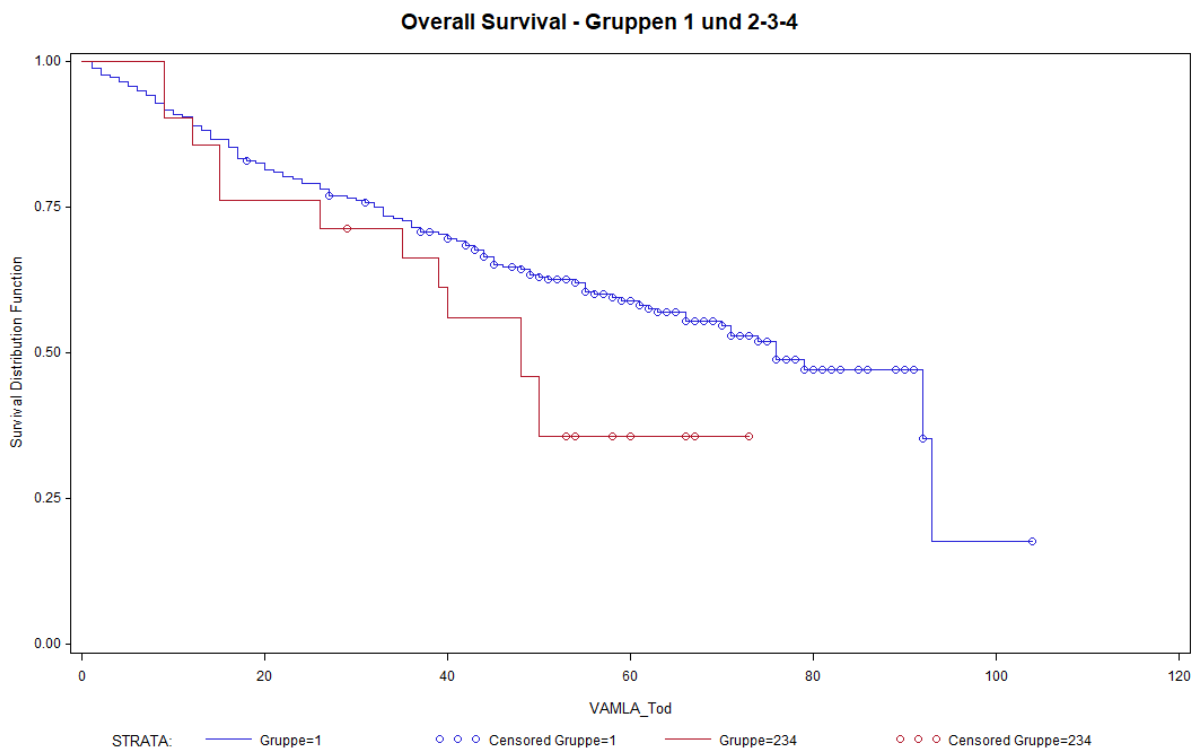


Abb.23: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 1 und 2,3,4 nach VAMLA in Monaten

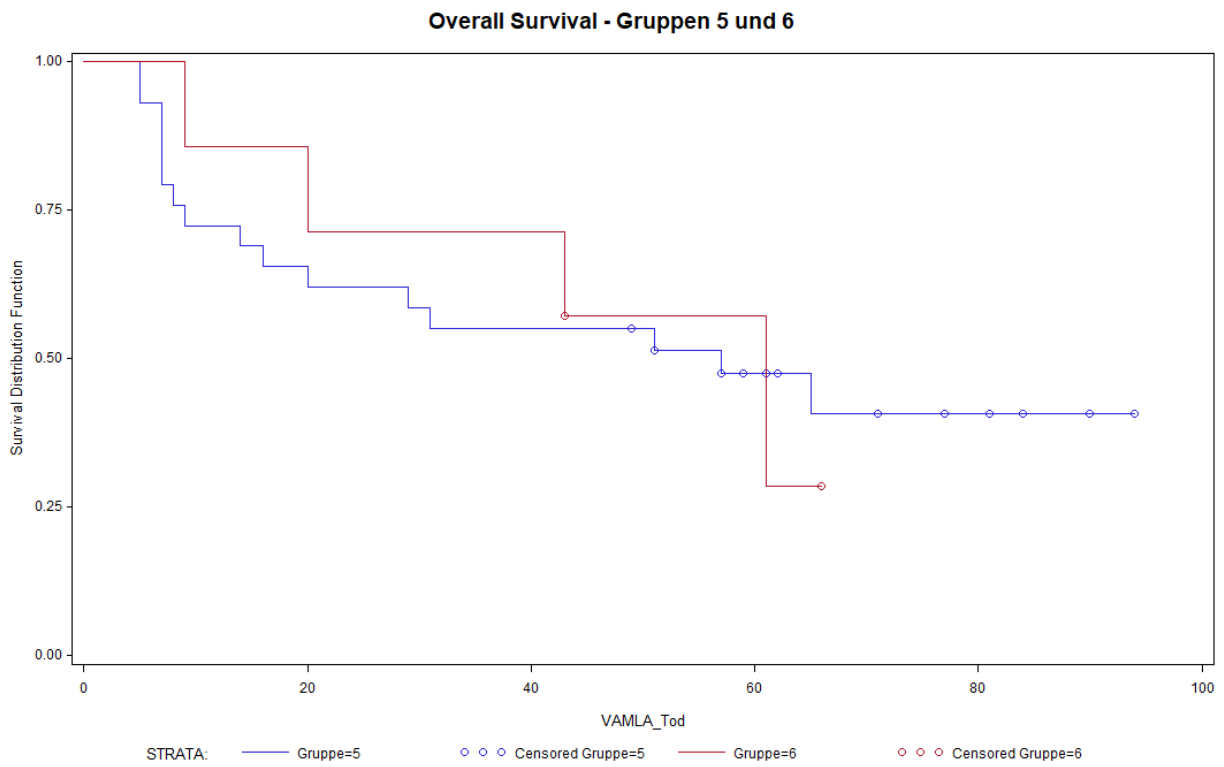


Abb.24: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 5 und 6 nach VAMLA in Monaten

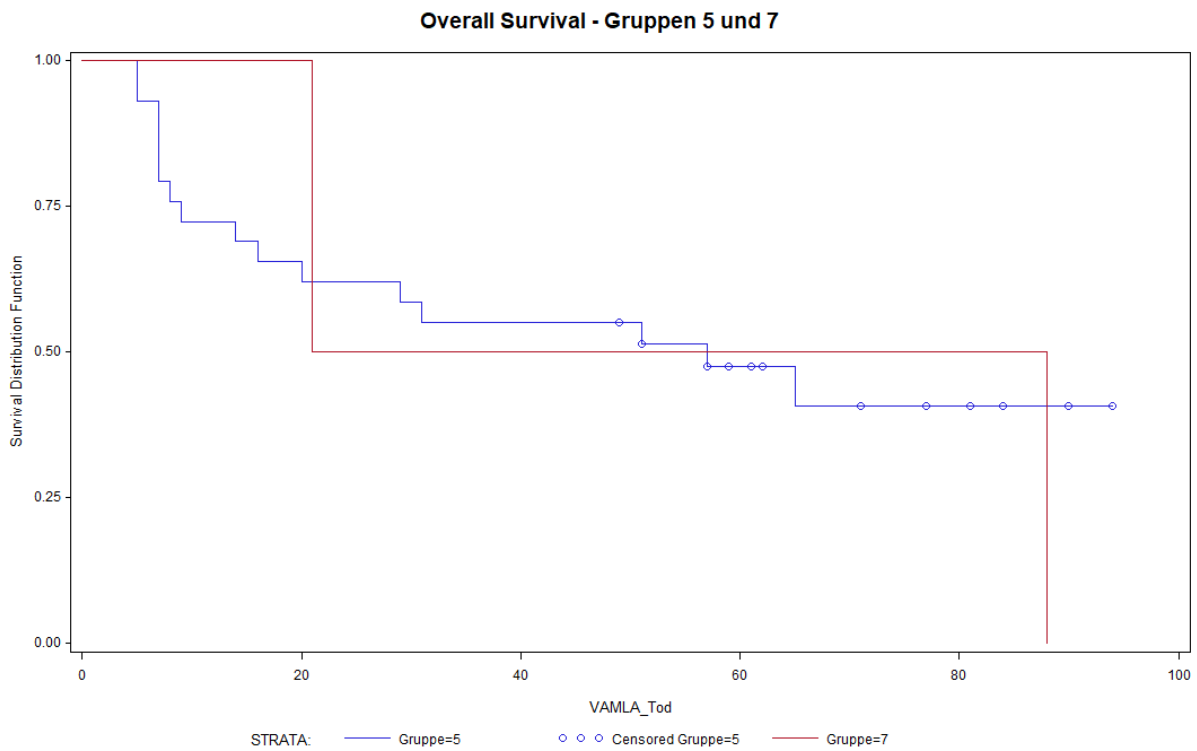


Abb.25: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 5 und 7 nach VAMLA in Monaten

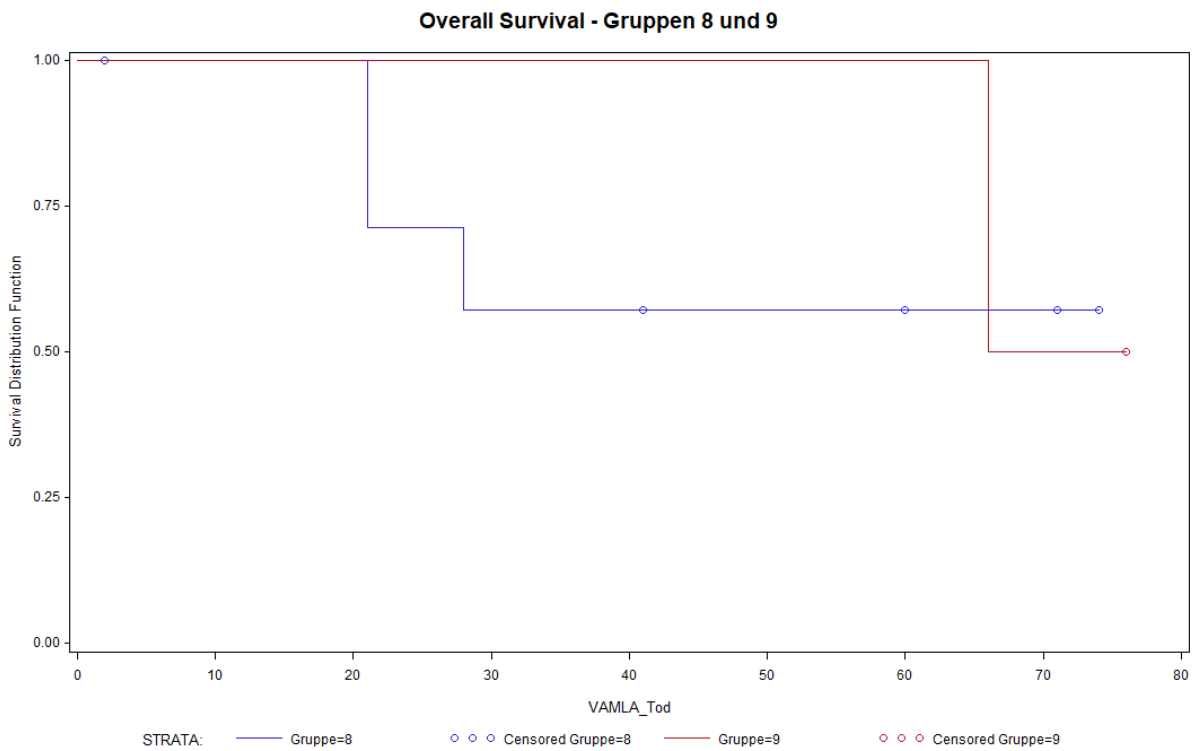


Abb.26: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 8 und 9 nach VAMLA in Monaten

5.13.2 Progressionsfreies Überleben: Gruppenvergleiche (Kaplan-Meier)

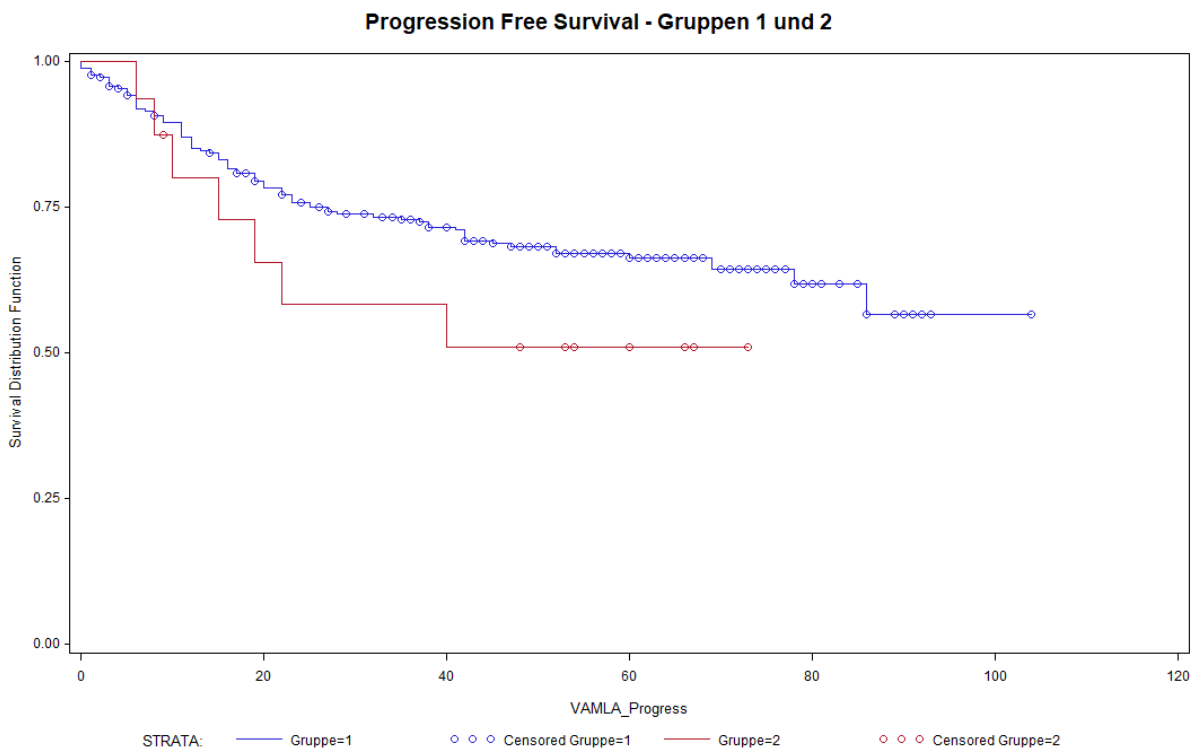


Abb.27: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 1 und 2 nach VAMLA in Monaten

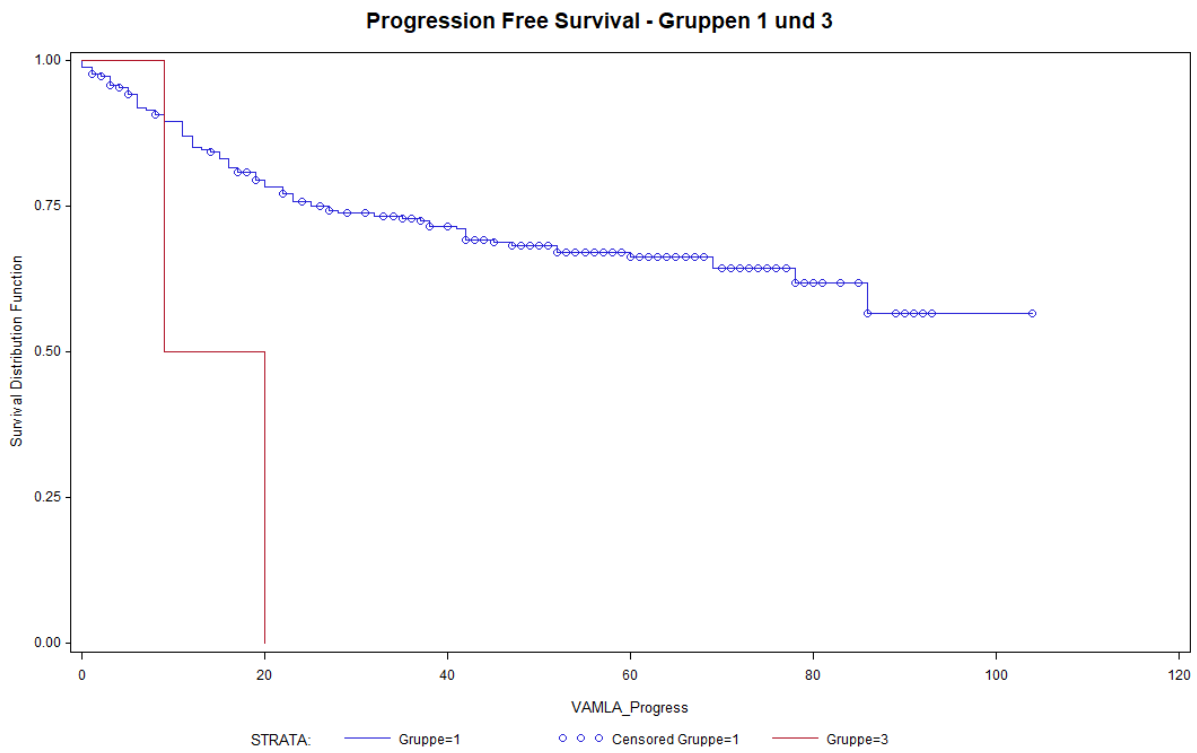


Abb.28: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 1 und 3 nach VAMLA in Monaten

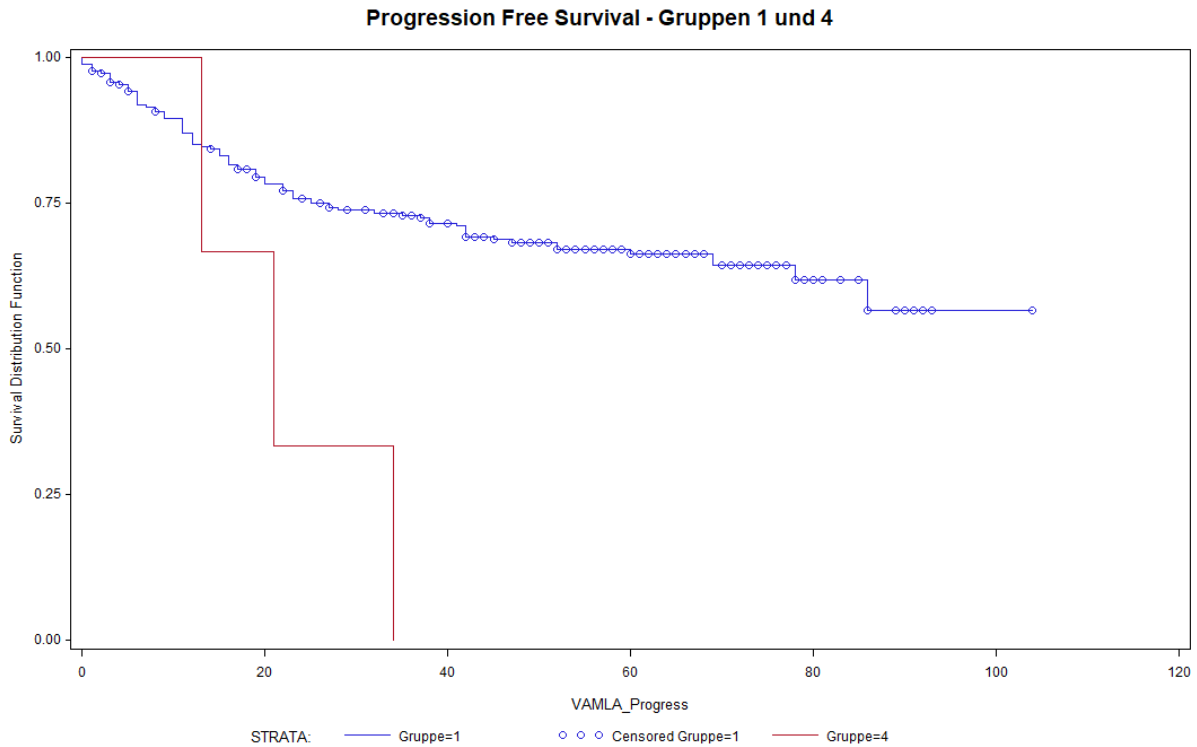


Abb.29: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 1 und 4 nach VAMLA in Monaten

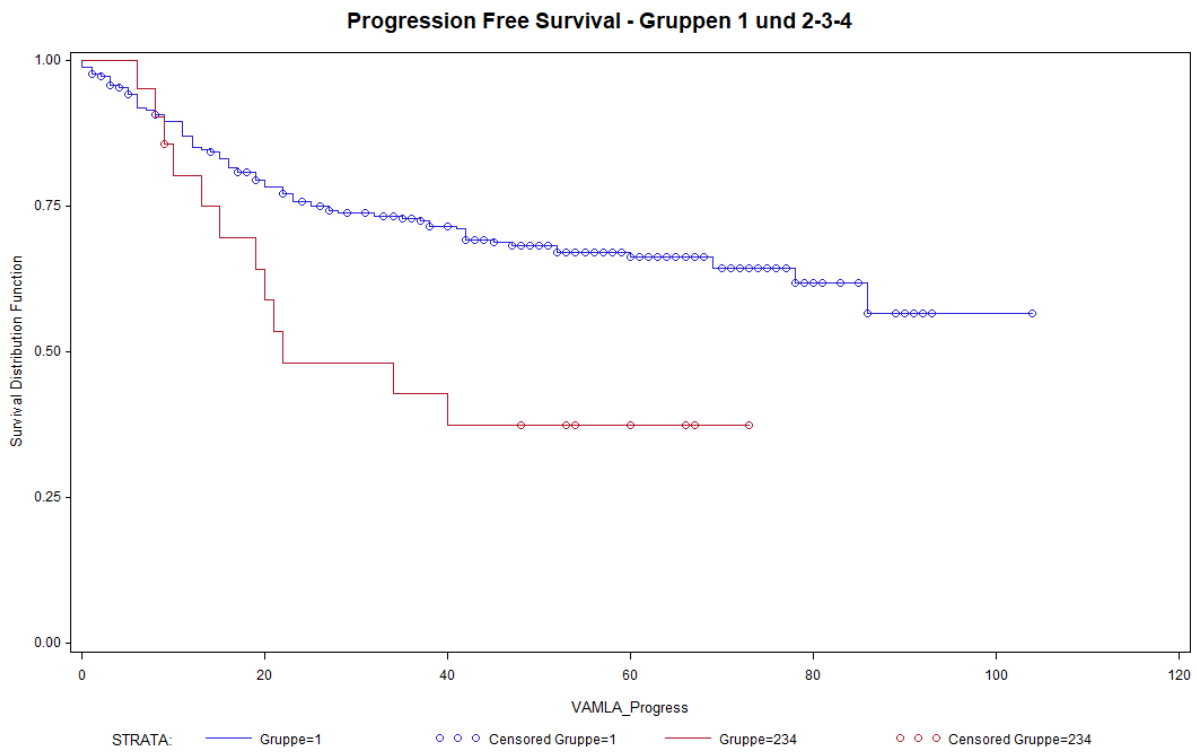


Abb.30: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 1 und 2,3,4 nach VAMLA in Monaten

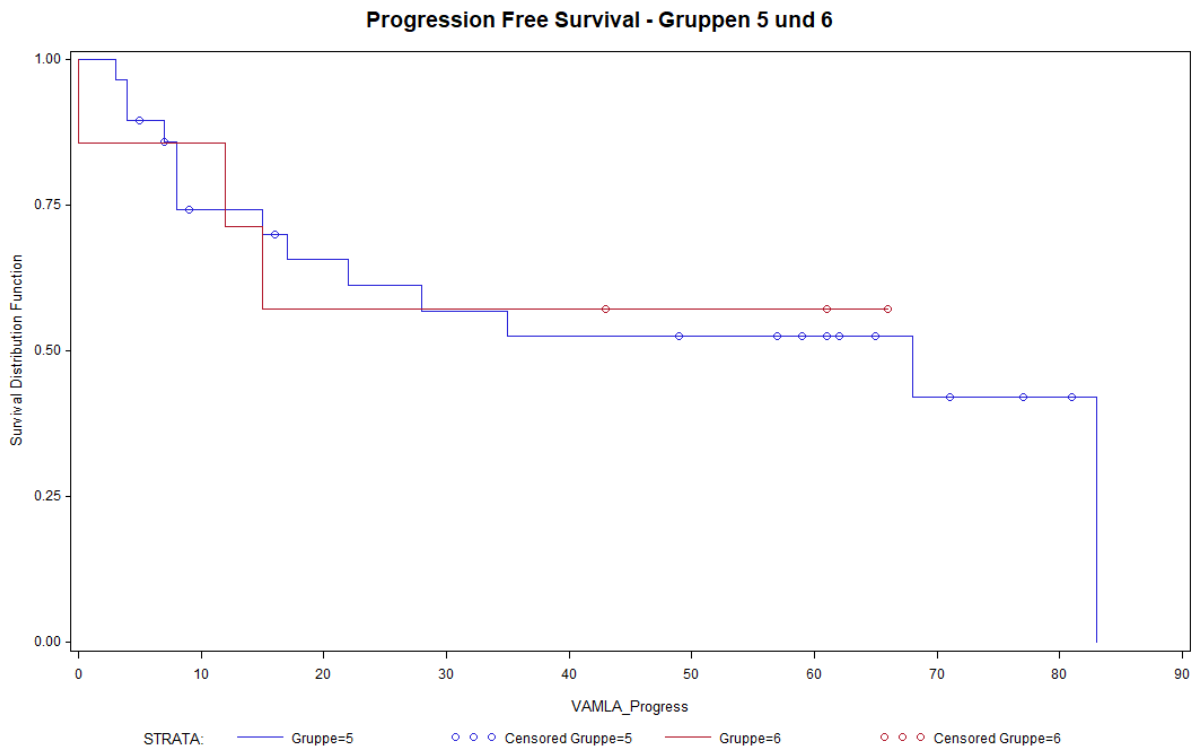


Abb.31: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 5 und 6 nach VAMLA in Monaten

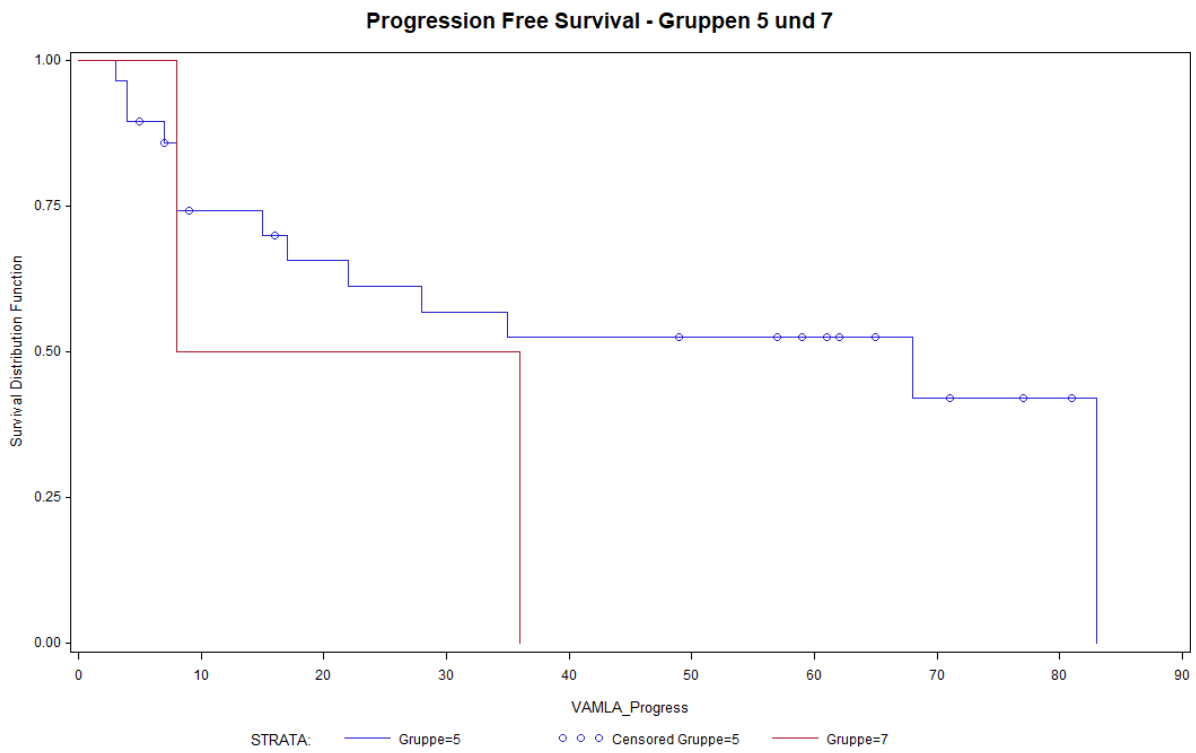


Abb.32: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 5 und 7 nach VAMLA in Monaten

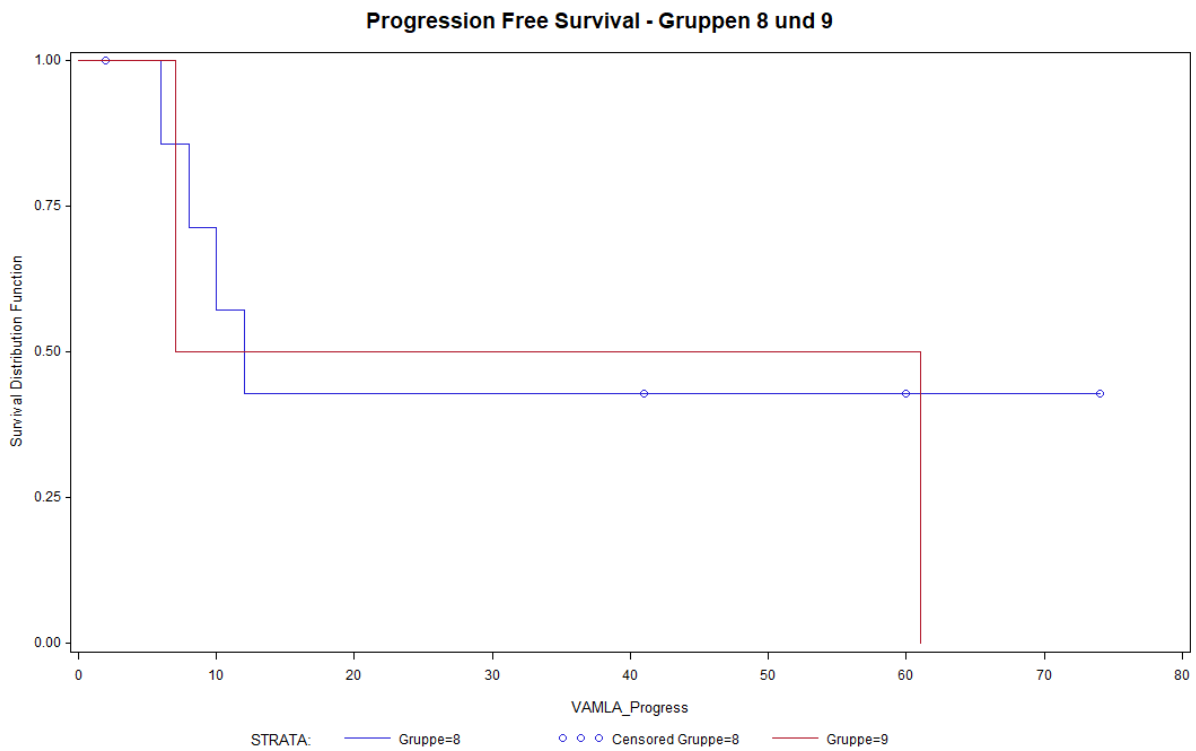


Abb.33: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 8 und 9 nach VAMLA in Monaten

5.14 Komplikationsraten nach mediastinaler Lymphadenektomie

Im Rahmen der radikalen Mediastinoskopie sind insgesamt bei 21 (6,17%) Patienten Komplikationen dokumentiert worden, die als unmittelbare Folge des operativen Eingriffs zu werten sind. Am häufigsten traten mit 13 (3,82%) dokumentierten Ereignissen eine postoperative Lähmung des N. Laryngeus recurrens auf. Hierbei handelt es sich in 11 Fällen um eine rein linksseitige Lähmung des Nerven. In 2 Fällen trat diese Lähmung rechtsseitig auf. In allen Fällen war die Heiserkeit das führende Symptom. In 3 Fällen kam ein erschwerter Hustenstoß dazu, der noch vor der Lungenresektion eine temporäre Stimmbandaugmentation erforderte, um das Risiko postoperativer Pneumonien zu reduzieren. 4 Patienten erhielten eine Augmentation, da sich der geschädigte Nerv trotz monatelanger Wartezeit nicht mehr erholte und die Heiserkeit auch unter intensiven logopädischen Übungsbehandlungen bestehen blieb. An zweithäufigster Stelle kam es in 6 (1,76%) Fällen zu einer intraoperativen Blutung, die mit einem erhöhten aber nicht transfusionspflichtigen Blutverlust einherging. In jeweils einem dokumentierten Fall kam es zu einer revisionspflichtigen Mediastinitis (0,29%) und einem Pneumothorax (0,29%). Es gab keine perioperativen Sterbefälle.

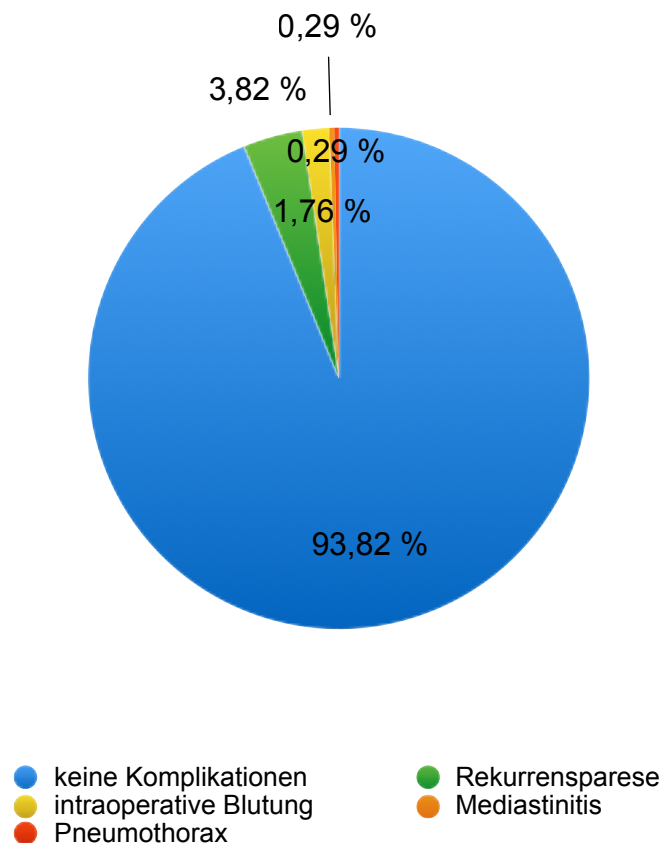


Abb. 34: Prozentuelle Verteilung der Komplikationsraten (N:340)

6. Diskussion

Die Ergebnisse zeigen ein durch die zusätzliche immunhistologische Untersuchung therapierelevantes Upstaging bei 9,41 % der Patienten (N:32). Ein hervorzuhebender statistisch signifikanter Profit ließ sich beim weiblichen Geschlecht, dem Befall des rechten Oberlappen und einem im Durchschnitt 5 Jahre jüngeren Patientengut als der Altersdurchschnitt dieser Studie nachweisen. Ein statistischer Zusammenhang zwischen histologischen Tumortyp oder der Tumorgröße konnte jedoch nicht festgestellt werden. Anhand der Auswertungen der progressionsfreien- und der Gesamtüberlebenszeit nach 5 Jahren konnte ein signifikanter Nachteil sowohl im Gesamtüberleben als auch dem progressionsfreien Überleben in den Patientengruppen mit nachträglichem Upstaging nachgewiesen werden.

6.1 Alter- und Geschlechtsverteilung

Das Patientenkollektiv dieser Studie besteht aus 223 Männern und 117 Frauen und verteilt sich auf die Jahre 2012 bis 2016. Das Verhältnis von doppelt so vielen Männern wie Frauen deckt sich im Wesentlichen mit den Angaben zur Inzidenz des Lungenkarzinoms des Robert Koch Instituts aus dem Jahr 2013 mit einem Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen von 1,83:1 (5). Dieses Verhältnis findet sich auch in den meisten veröffentlichten Studien zum Lungenkarzinom wieder. Es wird ein Übergewicht bei den Männern angegeben, wobei die Verhältnisse zueinander von 2,5:1 bis 7,5:1 eine hohe Schwankungsbreite aufweisen können. Je kleiner die Studie, desto höher ist die Schwankungsbreite (58, 59, 60, 61). Somit dürfte es sich bei unserem Patientenkollektiv um einen repräsentativen Ausschnitt an Lungenkarzinompatienten handeln, so dass die in dieser Arbeit gezogenen Rückschlüsse, sofern die studiendesignbedingten Beschränkungen dies erlauben, auf Lungenkarzinompatienten verallgemeinert werden dürften.

Insgesamt steigt die Inzidenz des Lungenkarzinoms bei den Frauen seit dem Ende der 1990-er Jahre kontinuierlich an, während sie bei den Männern sinkt (5). Begründet wird dieses mit einem veränderten Rauchverhalten beider Geschlechter. Der Anteil der weiblichen Raucher steigt während er bei den männlichen Rauchern leicht sinkt (62).

Im Mittel sind die Patienten in dieser Studie 64,7 Jahre alt. Für das Jahr 2013/2014 wurde das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei den Männern mit 70 Jahren und bei den Frauen mit 69 Jahren ermittelt (63). Somit ist das mittlere Erkrankungsalter der Patienten dieser Studie etwas jünger. Dies dürfte damit begründet sein, dass diese Studie nur Patienten mit einer funktionellen Operabilität einschließt. Ältere Patienten, welche meistens schon aufgrund der Komorbiditäten nicht operabel sind, fallen aus der Wertung. Dadurch wird der Altersdurchschnitt in dieser Studie gesenkt. Auch dieser Punkt ist kongruent zwischen unserem Patientenkollektiv und diversen Studien, die sich mit operablen Lungenkrebs-Patienten befassen (64, 60).

In unserer Studie liegt ein schwach signifikanter Vorteil, in der zusätzlichen Immunhistologie eine Metastasierung nachzuweisen, im weiblichen Geschlecht und bei einem durchschnittlich 5 Jahre jüngeren Patientengut (60,13 Jahre) als dem Durchschnitt (65,16 Jahre) dieser Studie. Bei fast doppelt so vielen Frauen (13,68%) wie Männern (7,17%) erfolgte durch den nachträglichen Nachweis einer Metastasierung ein therapierelevantes Upstaging.

Geschlechterspezifisch gehäufteres Vorkommen einer Metastasierung ist in der aktuellen Literatur beim Lungenkarzinom nicht beschrieben und auch in der Tumorlehre nicht bekannt. Daher lässt sich in dieser Studie keine eindeutige Ursache hierfür herausarbeiten. Es könnte unter Umständen an der Studiengröße und somit an einem Bias liegen, der sich in größeren Studien verlieren würde. Dies müsste jedoch in größeren und ggf. multizentrischen Studien evaluiert werden.

Auch warum der geschlechterunabhängige Altersdurchschnitt derer, die ein therapierelevantes Upstaging erfahren mit 5 Jahren jünger als der übrige Altersdurchschnitt dieser Studie ist, lässt sich nur mutmaßen. Ggf. ist eine höhere Radikalität der Lymphadenektomie bei jüngeren und damit zumeist fitteren Patienten eine mögliche Begründung. Ein Zusammenhang diesbezüglich wurde in dieser Studie allerdings nicht weiter analysiert.

6.2 Histologie der Lungenkarzinome

Die Verteilung der Tumorentitäten entspricht derer in der Literatur. So weist die Hälfte dieser Patienten ein Adenokarzinom auf (47,94%). An zweiter Stelle stehen die Plattenepithelkarzinome mit 40,88%, gefolgt von den kleinzelligen Karzinomen mit 2,35% und den großzelligen Karzinomen mit 1,47%. In der Mehrzahl der veröffentlichten Studien nehmen Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome mit weitem Abstand den Hauptteil ein (58, 64, 65). In älteren Studien wird das Plattenepithelkarzinom noch als häufigster histologischer Typ ausgewiesen (66). Das Adenokarzinom hat jedoch in den letzten 25 Jahren weltweit das Plattenepithelkarzinom als häufigsten histologischen Befund abgelöst. Die Ursache ist unklar (67).

Die übrigen Karzinome dieser Studie (undifferenzierte, adenosquamöse, Mischtumore mit Plattenepithel- und Adenokarzinomanteilen, bronchoalveoläre Karzinome und die Karzinoide) sind mit insgesamt 7,35% vertreten. Dieses entspricht ebenfalls der allgemeinen Literatur (7). Aufgrund der jeweils niedrigen Fallzahlen in der vorliegenden Studie spielen sie nur eine untergeordnete Rolle und konnten dementsprechend statistisch nicht sinnvoll weiter unterteilt werden. In unserer Studie hatte die Tumorentität keinen Einfluss auf einen durch die Immunhistologie erbrachten zusätzlichen Nachweis einer Metastasierung.

6.3 Lokalisation der Lungenkarzinome

Nicht nur in den oben bereits beschriebenen Punkten stimmt unser Patientenkollektiv mit der Literatur überein. Dies trifft auch auf die Lokalisation der Lungenkarzinome zu. In unserem Patientenkollektiv traten gehäuft die Karzinome in den Oberlappen auf. An erster Stelle im rechten Oberlappen mit 121 Fällen (35,59%). Auch in der Literatur werden die meisten Bronchialkarzinome im Oberlappen als führend im rechten Oberlappen beschrieben (58, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74). An zweiter Stelle steht in dieser Studie der linke Oberlappen mit 94 Fällen (27,65%). An letzter Stelle steht der Mittellappen mit 16 Fällen (4,71 %). Im Mittellappen treten Lungenkarzinome auch in der Literatur am seltensten auf (75). In der Recherche medizinischer Datenbanken ließ sich als Ursache des häufigen Auftretens der Lungenkarzinome im Oberlappen, die durch die Anatomie bedingte stärkere Belastung der oberen Lungenabschnitte beim Inhalieren von Noxen wie z.B. Zigarettenrauch finden. Der rechte Oberlappenbronchus ist im Vergleich zur Gegenseite deutlich kürzer und breiter im Querschnitt ausgebildet. Die Noxen erreichen somit bei jedem Atemzug verstärkt die rechts-apikalen Lungenbereiche und erst bei tieferer Inspiration die basalen Lungenabschnitte (76, 77, 78). Des Weiteren haben Untersuchungen mit radioaktiven Xenon bewiesen, dass es sich bei der in den Oberlappen einströmenden Luft vornehmlich um Totraumvolumina handelt. Bei Rauchern und Konsumenten anderer inhalativer Noxen befindet sich gerade im Totraumvolumen die höchste Konzentration der Noxe (79).

In unserer Studie profitierten besonders Patienten mit Befall des rechten Oberlappen von einer zusätzlichen immunhistologischen Untersuchung der Lymphknoten. Hier bedeutete der nachträgliche Metastasennachweis für 14,88 Prozent der Patienten ein Upstaging mit Anpassung auf eine geeignetere Therapie, die Ihnen nach rein konventioneller Diagnostik verwehrt geblieben wäre. Das Ergebnis ist mit $p=0,0913$ schwach signifikant.

Eine mögliche Erklärung liefert der Verlauf der pulmonalen Lymphabflusswege. Denn die rechtsseitige Oberlappenregion drainiert ihre Lymphe vorzugsweise in die paratracheale Lymphknotenstation 4 rechts (80, 93). In der Literatur finden sich auch hier bei rechtsseitigen Oberlappenkarzinomen am häufigsten Metastasen (93). Des Weiteren wird die Station 4 rechts aufgrund ihrer anatomisch bedingt besseren Erreichbarkeit zumeist am ertragreichsten reseziert (87). Auch in unserer Studie ist die Station 4 rechts bei der Resektionsrate führend. Linksseitige Oberlappenkarzinome metastasieren dagegen eher in die paraaortalen Lymphknotenstationen 5 und 6 (93). Diese werden bei der Mediastinoskopie jedoch nicht erreicht. Daraus lässt sich auch ein, im Vergleich zu den anderen Lungenlappen, erhöhteres Auffinden einer Metastasierung bei rechtsseitigen Oberlappenkarzinomen begründen.

Es stellt sich die Frage, ob diese Ergebnisse das Stagingvorgehen beeinflussen könnte.

Eine retrospektive Studie aus dem Jahre 2005 befasst sich mit dieser Fragestellung und empfiehlt bezüglich der linksseitigen Oberlappenkarzinome das mediastinale Staging auf die

Lymphknotenstationen 5 und 6 per VATS auszuweiten (80). Dieses wird in unserer Klinik tatsächlich bei in der Bildgebung bzw. in der PET-Untersuchung metastasenverdächtigen Lymphknoten so durchgeführt. Allerdings nur wenn die Ergebnisse die präoperative Therapiestrategie verändern könnten. In unserem Patientengut wurden die Stationen 5 und 6 für das präoperative Staging nicht reseziert und dementsprechend nicht dokumentiert.

6.4 Tumorgröße

Dass mit steigender Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit okkulte Metastasen in der konventionellen histologischen Untersuchung zu finden steigt, ist allgemein bekannt und in der Literatur ausreichend belegt. Ab einer definierten Größe von > 3 cm besteht ein signifikant erhöhtes Risiko einer Lymphknotenmetastasierung (58). Dementsprechend sind die europäischen Stagingempfehlungen beim Lungenkarzinom definiert (46).

Bei der immunhistologischen Untersuchung unserer konventionell negativen Lymphknoten konnte keine Korrelation zwischen der Tumorgröße und dem Auffinden einer therapielevanten Lymphknotenmetastasierung (Makro- sowie Mikrometastasen) nachgewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Literaturrecherche bezüglich immunhistologischer Untersuchungen mediastinaler Lymphknoten. Eine Studie der Universität Heidelberg, die rund 5299 Lymphknoten von insgesamt 170 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium I und II zusätzlich immunhistologisch untersuchte, konnte keine Korrelation zwischen dem Vorfinden einer Mikrometastasierung und der Tumorgröße belegen (48). Ebenso konnte eine retrospektive Studie aus Polen, die die prognostische Signifikanz immunhistologisch detektierter okkulter Mikrometastasen im mediastinalen Staging des Lungenkarzinoms bei 148 Patienten untersuchte, keine Korrelation mit der Tumorgröße belegen (12). Ferner fand eine amerikanische Studie, in der 14% der konventionell negativ untersuchten N1 und N2 Lymphknoten von 298 Patienten in der immunhistochemischen Untersuchung letztendlich doch Mikrometastasen vorwiesen, keinen Zusammenhang mit der Tumorgröße (13).

Aufgrund der Unabhängigkeit der Tumorgröße und des Nachweises von therapielevanten Mikro- und Makrometastasen schließt sich die Anwendung der Begrenzung der immunhistologischen Zusatzuntersuchung auf eine bestimmte Tumorgröße aus. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Indikationsstellung für eine zusätzliche immunhistologische Untersuchung nicht auf eine bestimmte Tumorgröße begrenzt werden kann, auch wenn aufgrund des erhöhten Zeit- und Kostenaufwandes einer zusätzlichen immunhistologischen Untersuchung diese Betrachtung interessant gewesen wäre.

6.5 Resektionsrate

In der Literatur kontrovers diskutierte Punkte sind die Anzahl der Lymphknoten bzw. der Lymphknotenstationen sowie die Stationen, die für ein akkurates Staging gescreent werden müssen (81, 82). In dieser Studie wurden die Lymphknotenstationen 2 bds., 4 bds. und 7 nach Möglichkeit systematisch radikal ausgeräumt. Laut der jüngst überarbeiteten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft der Thoraxchirurgen (European Society of Thoracic Surgery, ESTS) ist die Mindestanforderung im präoperativen mediastinalen Staging lediglich die Biopsie der Stationen 4 bds. und der subkarinalen Station 7. Wenn vorhanden, sollten die Lymphknoten der Stationen 2 links und rechts ebenfalls biopsiert werden. Die deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) sowie die S3 Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms der Gesellschaft für Pneumologie empfiehlt die komplette systematische mediastinale Lymphadenektomie, unabhängig von T-Faktor und Tumorlokalisation. Diese umfasst bei der Mediastinoskopie im Rahmen des Stagings idealerweise die vollständige Resektion aller 5 Stationen: 2 rechts und links, 4 rechts und links und 7 (1). Eine Empfehlung zu der Mindestanzahl an Lymphknoten, die im präoperativen Staging untersucht werden sollten, wird nicht explizit erwähnt. Dies dürfte auf die große Variabilität der resezierten Lymphknoten bzw. -stationen zurückzuführen sein. Kontrovers hierzu ist in mehreren Studien belegt, dass die Anzahl und die Radikalität der resezierten Lymphknoten eine bedeutende Rolle für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in der Therapie des Lungenkarzinoms spielen. (83, 84). Die von der Arbeitsgruppe Rami-Porta et al. veröffentlichten IASLC Kriterien für eine komplette R0 Resektion fordern unter anderem eine systematische mediastinale Dissektion mit einer Mindestzahl von 6 Lymphknoten, davon 3 aus mediastinalen Stationen, wobei die subkarinale Station 7 enthalten sein sollte (85). Dieses wird von einer weiteren Studie untermauert. Gajra et al. zeigte, dass Patienten im Stadium I NSCLC mit weniger als insgesamt 6 entfernten Lymphknoten und davon weniger als 3 mediastinal entfernten Lymphknoten ein schlechteres Überleben vorwiesen als die entsprechende Kontrollgruppe (84). Ludwig et al. führten ein verbessertes Überleben bei Patienten im Stadium I, denen eine höhere Anzahl an Lymphknoten entnommen wurde, auf ein radikaleres Staging zurück. Laut dieser Arbeitsgruppe verringert sich mit einer höheren Anzahl an entnommenen Lymphknoten die Wahrscheinlichkeit befallene Lymphknoten zu übersehen (81). Einige Autoren sehen in einer radikalen Lymphadenektomie neben dem verbesserten Staging aber auch einen therapeutischen Effekt. Durch die radikale Entfernung sämtlicher erreichbarer Lymphknoten werden häufig auch ansonsten unentdeckte Mikrometastasen mit entfernt. Dieses zeigte sich in der Studie von Didier Lardinois et al. mit einer signifikant niedrigeren Rate an Lokalrezidiven nach radikaler Lymphknotenentfernung (82). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die oben bereits erwähnte Studie von Gajra et al. mit 442 Patienten im Stadium I der Lungenkreberkrankung, die einer Operation unterzogen wurden. Gajra et al. konnten in einer multivarianten Analyse eine Korrelation zwischen Anzahl der resezierten Lymphknoten, Rezidivrisiko und der Überlebenswahrscheinlichkeit beweisen. Je höher die Anzahl der resezierten Lymphknoten, desto niedriger war die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und umso

höher war das Gesamtüberleben (84). Diese diversen Arbeiten weisen bereits auf die Wichtigkeit der radikalen mediastinalen Lymphadenektomie hin, die laut deutscher Leitlinien, wie oben erwähnt, jedoch nicht Pflicht ist.

In der vorliegenden Studie wurden im Mittel 14,69 Lymphknoten aus im Mittel 4,43 Lymphknotenstationen pro Patient reseziert. Bei fast der Hälfte der Patienten gelang es alle 5 Lymphknotenstationen (49,12 %) zu resezieren, so dass die Erreichbarkeit der einzelnen Stationen kein Grund für eine Reduzierung der resezierten Lymphknotenstationen darstellte. An zweithäufigster Stelle wurden 4 Lymphknotenstationen (45,59%) reseziert. Selten wurden weniger als 3 Stationen pro Patient reseziert (4,71%). Weniger als 2 Stationen wurden nie reseziert. Dieses geht mit den aktuellen Empfehlungen konform. Bei der Betrachtung der Resektionsraten, bezogen auf die einzelnen Lymphknotenstationen, fällt auf, dass die Station 2 links mit weitem Abstand am häufigsten nicht reseziert wurde. Sie wurde nur bei etwas mehr als 50 % (52,35 %) der Patienten entfernt. Dagegen wurden in dieser Studie die Station 7 (337 Patienten, 99,12 %) und die Station 4 rechts (331 Patienten, 97,35%) am häufigsten reseziert. Eine Studie der Charité in Berlin, die sich auf das mediastinale Staging des Lungenkarzinoms bezieht, kommt mit insgesamt 366 ausgewerteten Mediastinoskopien zu ähnlichen Ergebnissen. Auch dort wurden in der Station 4 rechts und 7 die höchsten Resektionsraten erzielt, wohingegen die Station 2 links überdurchschnittlich häufig nicht untersucht wurde. Die Resektionsrate lag bei ihnen bezogen auf die Station 2 links ebenfalls nur bei 61,1 %. Die Autoren vermuteten in der Diskussion ein zögerliches Vorgehen der Chirurgen aufgrund der Nähe dieser Lymphknotenstation zum linken N. laryngeus recurrens, denn eine Verletzung dieses Nerven kann u.a. zu einer hochgradigen Heiserkeit und einem verminderten Hustenstoß führen (86). Allerdings ist ein deutlich geringeres Lymphknoten Vorkommen in der Station 2 links auch anatomisch begründet. Dies wurde u.a. in einer postmortem Studie aus dem Jahre 2013 hinreichend belegt. Hierfür wurden die mediastinalen Lymphknoten von 62 Verstorbenen, welche weder an malignen Erkrankungen, noch an Infektionskrankheiten oder chronischen Erkrankungen gelitten haben, reseziert und auf die einzelnen Lymphknotenstationen ausgewertet. Die höchsten Raten wurden auch hier in den Stationen 4 rechts und 7 erzielt. Die Station 2 links wies auch hier eine auffällig niedrigere Rate an Lymphknoten auf. Des Weiteren waren die Lymphknoten der linken Seite im Vergleich zu der rechten Seite deutlich kleiner und leichter. Gründe hierfür ließen sich laut der Studie in der Literatur keine finden. Metastasen konnten in dieser Studie in der Station 2 links konventionell in nur 3 von 175 Fällen und somit im Vergleich mit den übrigen Lymphknotenstationen seltener und immunhistologisch in keinem Fall nachgewiesen werden. Somit ließ sich weder in der Literatur ein Nachteil einer nicht resezierten Station 2 noch eine Signifikanz zum Nachteil der Patienten bzw. bezüglich des Stagings in dieser Studie nachweisen (87). Ein statistischer Nachteil bei Nichtentnahme konnte in keiner Studie gezeigt werden. Hier müssen jedoch die geringe Patientenzahl sowie die fehlenden Langzeitergebnisse berücksichtigt werden, so dass die Relevanz der Station 2 nicht abschließend zu klären ist und in jedem Fall in prospektiven Studien weiter evaluiert werden sollte.

6.6 Resektionsrate und immunhistologischer Metastasennachweis

In unserem Patientenkollektiv konnte keine Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten bzw. Lymphknotenstationen und dem Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung (Mikro- und Makrometastasen) in der Immunhistologie nachgewiesen werden. Bei den 34 Patienten bei denen erst nach immunhistologischer Zusatzuntersuchung mediastinale Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden, wurden im Vergleich zu den 306 übrigen Patienten nicht wesentlich mehr Lymphknoten reseziert oder mehr Lymphknotenstationen ausgeräumt.

Ebenso sieht es bei der alleinigen Betrachtung der Mikrometastasen aus. Bei den Patienten mit Metastasennachweis wurden sowohl in der konventionellen Untersuchung, als auch in der anschließenden Immunhistologie weder mehr Lymphknotenstationen noch mehr einzelne Lymphknoten reseziert. Dieses spricht insgesamt für die Qualität dieser Untersuchung, unabhängig von der Quantität der untersuchten Lymphknoten.

Dass es allerdings eine Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und dem Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung gibt, wurde in verschiedenen konventionell histologischen Studien nachgewiesen (88, 84). Eine gemeinsame Schwachstelle der genannten Studien ist jedoch, dass die Anzahl der resezierten Lymphknoten bzw. die untersuchten Lymphknotenstationen und die Radikalität der Resektion sehr inhomogen sind und somit einem Vergleich nicht standhalten. Zusätzlich wurden die Lymphknoten größtenteils lediglich biopsiert und geben somit keinen Überblick über den gesamten Lymphknoten und insbesondere Mikrometastasen können bei Biopsien technisch bedingt leicht übersehen werden. Dementsprechend könnte eine deutlich stärkere Korrelation als bisher angenommen vorliegen.

Nelson et al. zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit befallene Lymphknoten nachzuweisen, nicht von der Anzahl der resezierten Lymphknoten, sondern in signifikanter Weise von dem Volumen der resezierten Lymphknoten im einzelnen abhängt (89). Eine höhere Anzahl an resezierten Lymphknotenstationen hatte demnach keinen Bezug zu einem erhöhten Nachweis einer Metastasierung. Anzumerken ist allerdings, dass hier im Schnitt nur 2,13 Lymphknotenstationen biopsiert wurden und dass das resezierte Volumen der Lymphknoten vor allem nur dann besonders hoch war, wenn nur wenige LK Stationen insgesamt durch den Chirurgen biopsiert wurden. Die Autoren vermuten analog zu Smulder et al., dass es sich hierbei um einen Bias durch den Chirurgen handelt, der bei besonders auffälligen Lymphknoten mehr Gewebe entnommen und in der Konsequenz daraus die anderen Stationen eher gemieden hat, so wie es Smulder et al. in *Surgical mediastinal Staging in daily practice* schon zuvor vermutet hatten (90, 89).

Eine mögliche Ursache für die Diskrepanz in unserer Studie, dass es keine Korrelation zwischen der Anzahl der Lymphknoten, der Lymphknotenstationen und dem immunhistologischen Nachweis

von Metastasen gibt, kann darin begründet sein, dass im Rahmen der VAMLA in unserem Patientengut, wie bereits erwähnt, routinemäßig radikal vorgegangen und das Maximum reseziert wird. Dementsprechend lagen bei den Patienten auch nicht mehr Lymphknoten vor, die ggf. hätten befallen sein können. Im Querschnitt aller Patienten ist das Screening immer gleich sorgfältig. Die Metastasen-Detektionsrate hat sich dementsprechend über das Patientengut gleich verteilt.

Legt man die genannten Studien und deren Ergebnisse der immunhistologischen Zusatzuntersuchung zugrunde, lässt dies die Schlussfolgerung zu, dass die Resektionsrate den immunhistologischen Nachweis nicht beeinflusst, wohl aber die Radikalität der Entfernung der einzelnen Lymphknoten. Dementsprechend gibt es keine sogenannte Mindestrate, die reseziert werden muss.

6.7 Mikrometastasen

Der Nachweis einer Mikrometastasierung gelang in der konventionellen histologischen Untersuchung aller resezierten Lymphknoten in insgesamt 8 Fällen (2,35%). Dies sind 0,16% aller untersuchten Lymphknoten.

In der immunhistologischen Untersuchung aller konventionell-negativen Lymphknoten konnte bei zusätzlich 21 Patienten (6,17%) eine Mikrometastasierung nachgewiesen werden. Dies entspricht dreimal so vielen Patienten wie in der rein konventionellen Diagnostik und ist somit hochsignifikant ($p=0,0067$). Die bessere Detektierbarkeit von Mikrometastasen mittels Immunhistologie bestätigt sich in dieser Studie eindrucksvoll.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine aktuelle polnische Studie von Pawel Gwózdź et al. mit 148 untersuchten Patienten. In dieser Studie, die eine prognostische Signifikanz immunhistochemisch detektierter okkulten Mikrometastasen in mediastinalen Lymphknoten nachweisen konnte, fand man bei 9,3 % der Stadium I Lungenkrebs Patienten (N 75) und bei 9,6% der Patienten im Stadium II (N 73) eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms okkulte Mikrometastasen mit Hilfe der immunhistologischen Zusatzuntersuchungen (12).

Ferner konnten in der bereits erwähnten amerikanischen Studie von Martin et al in 14% der konventionell negativ untersuchten N1 und N2 Lymphknoten von 298 Patienten in der immunhistochemischen Untersuchung Mikrometastasen nachgewiesen werden. Etwas mehr als 7% hiervon waren in der therapierelevanten N2 Position gelegen (13).

Somit zeigen nicht nur die signifikanten Ergebnisse dieser Studie sondern auch die beiden zitierten Studien die Wertigkeit bzw. mögliche Wichtigkeit der Immunhistologie bei der Detektion von Mikrometastasen auf. Hervorzuheben ist die in der Studie von Gwózdź et al. nachgewiesene prognostische Signifikanz. Obwohl derzeit in den aktuellen nationalen und internationalen

Leitlinienempfehlungen den Mikrometastasen im Staging des Lungenkarzinoms noch keine Wertigkeit beigemessen wird bzw. diese in der Therapieplanung keine zwingende Rolle spielen, könnten die hier dargestellten Ergebnisse erste Wegweiser für ein Umdenken in Staging und Therapieplanung des Lungenkarzinoms analog zu anderen Karzinomleitlinien darstellen (1, 52). So ist dies z.B. in den letzten Jahren beim Mammakarzinom geschehen (10).

Untermauert wird diese Relevanz durch weitere, bereits veröffentlichte Arbeiten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, die nachweisen konnten, dass bei Vorliegen einer mediastinalen Mikrometastasierung ein unterbliebenes Upstaging mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate assoziiert ist und so u.a. die Prognoseeinschätzung verändert wird (13, 14, 12, 53, 91).

Eine Metaanalyse von Jae Han Jeong et al. aus dem Jahr 2018 zeigte beim frühen Stadium des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, dass Lymphknotenmikrometastasen in 25,3 % der nicht-kleinzelligen Lungenkrebs Patienten ohne konventionell-histologischen Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung immunhistologisch vorgefunden wurden und dies signifikant mit einer höheren Rezidivrate und einem schlechteren Überleben assoziiert war. In der Metaanalyse schlussfolgerte diese Arbeitsgruppe bereits, dass die standardisierte Detektion okkulter Mikrometastasen in frühen Stadien des NSCLC bei der Therapieentscheidung hilfreich sein könnte (53).

Die signifikanten Ergebnisse dieser Studie, insbesondere unter Berücksichtigung dass es sich um einen repräsentativen Ausschnitt an Lungenkarzinompatienten handelt, die publizierten Artikel und die neuesten Leitlinien anderer Karzinome sind starke Hinweise, dass standardisierte Methoden und detaillierte Kriterien für eine Detektion von Mikrometastasen festgelegt werden müssen, die die u.a. zu verwendenden immunhistochemischen Biomarker und das therapierelevante Upstaging genau definieren sollten.

Erste Ansätze solcher Standardisierungen für das Lungenkarzinom wurden in der Studie von Amin et al. gemacht. Diese empfiehlt aufgrund eines verringerten Gesamtüberlebens bei Mikrometastasenachweis in N2 Positionen eine routinemäßige Überprüfung der konventionell histologisch negativen N2 Lymphknoten mit der Überlegung den N2 Mikrometastasenbefall in die Behandlungsstrategie mit einfließen zu lassen (11).

Eine noch detailliertere Standardisierung in Form eines Algorithmus wurde in der bereits erwähnten Studie der Universität Heidelberg schon im Jahr 2010 vorgeschlagen. Der Algorithmus wurde aufgrund des signifikant negativen prognostischen Stellenwerts im Gesamtüberleben bei immunhistologischem Nachweis einer Mikrometastasierung in ansonsten tumorfreien mediastinalen Lymphknoten bei Lungenkrebs in frühen Stadien zur Detektion mediastinaler Lymphknotenmikrometastasen entwickelt. Die Autoren dieser Studie hatten das Ziel einen sensitiveren als die konventionelle HE Färbung, aber zugleich auch kostengünstigeren Algorithmus

zu entwickeln, der besonders den Patienten zugutekommen würde, welche am meisten von einer adjuvanten Therapie nach chirurgischer Therapie profitieren würden. Sie empfehlen, wie auch in unserer Studie durchgeführt, bei Patienten in einem frühen Lungenkrebsstadium mit kurativer Therapieintention sämtliche konventionell-histologisch negativen N2 Lymphknoten zusätzlich immunhistologisch untersuchen zu lassen. Bei Nachweis einer Mikrometastasierung sollte dann ggf. ein Upstaging erfolgen (48).

In unserer Studie erhielten 19 der 21 Patienten mit immunhistologischer Mikrometastasierung nach Diskussion in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz dieses Upstaging mit daraus folgender therapeutischer Konsequenz. Bei diesen 19 Patienten trat durch die Immunhistologie an den betroffenen Stationen erstmalig ein Metastasennachweis auf. 12 von diesen Patienten wurden von N0 zu Monolevel N2 und 7 Patienten von Monolevel N2 zu Multilevel N2. Die übrigen 2 Patienten mit immunhistologischer Mikrometastasierung wiesen bereits konventionell-histologisch Metastasen in den entsprechenden Lokalisationen auf, so dass die Mikrometastasierung das primäre Staging nicht veränderte.

Im Rahmen der Tumorthherapie ist das übergeordnete Ziel das rezidivfreie Überleben zu verlängern. Ob dies durch die Detektion von Mikrometastasen und ein hierdurch bewirktes Upstaging erreicht werden kann, bzw. ob es sich hierbei um einen weiteren Baustein hierfür handelt, bleibt durch weitere prospektive Multicenter-Studien zu evaluieren. Diese sollten die Entwicklung der oben bereits erwähnten Standardisierungen berücksichtigen.

6.8 N-Upstaging: Therapeutische Konsequenz und Überlebensraten

Schaut man sich nun die Gesamtzahl immunhistologisch detektierter Metastasen an, so hat die Unterstützung der konventionellen Histologie durch die zusätzliche Immunhistologie bei 32 von insgesamt 340 ausgewerteten Patienten nach Fallvorstellung und Diskussion in der hausinternen interdisziplinären Tumorkonferenz aufgrund der Berücksichtigung der Immunhistologie zu einer ersten Änderung der therapeutischen Strategie noch vor der eigentlichen Karzinomresektion geführt. 19 der 32 Patienten erhielten, wie erwähnt, eine höhere Einstufung in der TNM Klassifikation infolge des Nachweises einer Mikrometastasierung (59,38%), 13 Patienten (40,63%) infolge nachträglich immunhistologisch detektierter Makrometastasen. Zusammengefasst betrifft dieses fast jede 11. im Rahmen des Stagings durchgeführte Mediastinoskopie. Gut die Hälfte dieser Patienten (N:16, 4,7%) war vor der immunhistologischen Untersuchung der resezierten Lymphknoten konventionell negativ ausgefallen (N0) und somit nach rein konventioneller Lymphknotenuntersuchung zu niedrig eingestuft.

Betrachtet man die geschätzte 5 Jahresüberlebensrate dieser als N0 eingestuften Patienten auf Basis des Stagings nach konventioneller Histologie, so liegt diese laut S3 Leitlinie zwischen 69 bis 89% (1). Durch die Immunhistologie wurde, wie bereits erwähnt, eine ipsilateral gelegene

Lymphknotenstation in 16 von unseren Fällen positiv. Bezieht man die Immunhistologie in das Staging mit ein, entspricht dies einer Höherstufung auf N2. Laut Leitlinie liegt die 5 Jahresüberlebensrate bei N2-Patienten nun deutlich niedriger (s.u.) und ist zusätzlich abhängig von einer postoperativen Radio/Chemotherapie. Die formale Therapieänderung sieht für diese Patienten nach aktueller Leitlinie statt der direkten Nachsorge im Anschluss an die Operation eine adjuvante Chemotherapie mit Bestrahlung vor. Durch eine postoperative cisplatinhaltige Chemotherapie kann die 5 Jahresüberlebensrate um 4,1-15% gesteigert werden (1). Die 5 Jahresüberlebensrate sinkt dennoch von möglichen 89% bei N0-Patienten auf maximal 24-44% bei N2-Patienten. In der statistischen Auswertung unserer 16 konventionell nach TNM Klassifikation zu niedrig eingestufte Patienten konnte nach einem Beobachtungszeitraum von > 5 Jahren wie erwartet eine Verringerung im Gesamtüberleben, sowie eine Verkürzung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu den unverändert als N0 eingestuft Patienten nachgewiesen werden. Bei zwei weiteren konventionell negativ eingestuften Patienten (0,58%) wurde sogar in mehr als einer Station eine Metastasierung nachgewiesen. Die nun als Multilevel eingestuften Patienten wurden den Leitlinienempfehlungen zufolge einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt. Die ursprünglich anhand der Datenlage geschätzte mögliche 5 Jahresüberlebensrate von bis zu 89% sinkt bei diesen durch die positive Immunhistologie erforderliche Höherstufung auf 15% bis maximal 40% (1). Auch dieses spiegelt sich in der Auswertung unserer Patientendaten dementsprechend im Gesamtüberleben wider. Darüberhinaus konnte eine signifikante Verringerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu den weiterhin als N0 eingestuften Patienten nachgewiesen werden (p:0,0061).

Für weitere 7 Patienten (2,05%), bei denen konventionell bereits eine Metastasierung in einer ipsilateralen Lymphknotenstation nachgewiesen wurde (N2 Monolevel), hat die immunhistologische Zusatzuntersuchung weitere ipsilateral metastasierte Stationen ergeben. Die somit ebenfalls als sogenannte multilevel eingestuften Patienten wurden im Rahmen des zu ändernden Therapieschemas einer neoadjuvanten Chemotherapie mit postoperativer Bestrahlung zugeführt. Die geschätzte 5 Jahresüberlebensrate reduzierte sich für diese Gruppe, wie bereits erwähnt, trotz Operation und adjuvanter Therapie von möglichen 40% auf 15 % (1). Im statistischen Gruppenvergleich dieser 7 Patienten mit denen der nach Immunhistologie weiterhin als Monolevel eingestuften Patienten ergaben sich in dieser Studie, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahlen, keine signifikanten Ergebnisse.

Die gleiche Anzahl an Patienten (N:7, 2,05%) wurde aufgrund der Detektion kontralateraler Metastasen als N3 höher eingestuft. Somit ist für diese Patienten entsprechend der Leitlinie eine operative Therapie nicht mehr zugänglich. Von diesen zuvor genannten 7 Patienten waren 3 zuvor als N0, 2 Patienten als N2 monolevel und 2 Patienten als N2 multilevel eingestuft. Die o.g. ursprünglich geschätzte 5 Jahresüberlebensrate von maximal 89% bei N0 liegt aufgrund des Upstaging auf N3 trotz Therapie bei höchstens 5-10% (1).

Die genannten Angaben zu den geschätzten Überlebensraten ergeben sich aus multiplen Langzeitstudien allerdings von lediglich konventionell-histologisch untersuchten Patienten (25, 28).

Ein kombinierter Gruppenvergleich aller zuvor konventionell als N0 eingestufte und nach Immunhistologie als N2 (mono oder multi) oder N3 höhergestufte Patienten (N:21) mit denen weiterhin als N0 geltenden Patienten (N: 265) ergab schwach signifikante Ergebnisse in der Verringerung des Gesamtüberlebens und signifikante Ergebnisse in der Verringerung des progressionsfreien Überlebens in dieser Gruppe.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie in der Zusammenschau mit weiteren Studien, die aufgrund der Durchführung einer Immunhistologie ebenfalls in einem gewissen Prozentsatz Patienten höher einstufen mussten (91, 92, 48) und vergleicht diese mit den 5 Jahres Überlebensraten der einzelnen Gruppen, so muss die Schätzung der Überlebensrate ohne immunhistologische Zusatzuntersuchung neu diskutiert werden.

Zusammengefasst hat die immunhistologische Zusatzuntersuchung in dieser Studie zu einer Detektion nach der TNM Klassifikation zu niedrig eingestufte Patienten geführt, die in Bezug auf die Überlebensrate und dem progressionsfreien Überleben bei alleiniger Betrachtung der konventionellen Histologie überschätzt worden wären. Folgt man dem Gedankengang, hätten diese zu niedrig eingestufte Patienten unter Umständen eine unzureichende Therapie erhalten und wiesen selbst bei regelkonformer Therapie per se bereits eine niedrigere 5 Jahresüberlebensrate auf, so wie es die Ergebnisse dieser Studie bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Überlebenszeit zum Teil signifikant darlegen.

Dementsprechend könnte die Einführung einer Immunhistologie im Sinne einer Leitlinienempfehlung zu einer Verschiebung bzw. Verlängerung der geschätzten 5 Jahresüberlebensraten beim Lungenkarzinom führen, da die konventionell zu niedrig eingestufte Patienten aufgrund der immunhistologischen Höherstufung aus der ursprünglichen N-Kategorie entfallen und sich daher die geschätzten Überlebensraten bei den verbliebenen Patienten verlängern müssten.

Diese Hypothese gilt es ebenfalls in prospektiven Multicenter-Studien mit großer Patientenzahl und ggf. Differenzierung zwischen Metastasen und Mikrometastasen und unter Einbeziehung der Ergebnisse der intrathorakalen Lymphknoten (N1-Lymphknoten) welche postoperativ bei einem Teil der Patienten die Therapieentscheidungen und dadurch auch die Langzeitergebnisse im Nachhinein noch beeinflussen können zu überprüfen.

6.9 Komplikationsraten

Bei insgesamt 21 Patienten (6,17%) traten operative Komplikationen auf. Den größten Anteil an Komplikationen nahmen die Rekurrensparesen in insgesamt 13 Fällen (3,82%) ein. Im überwiegenden Teil der Fälle (N:11) handelte es sich um eine linksseitige Rekurrensparese. In 2 Fällen um eine rechtsseitige. Die linksseitige Rekurrensparese ist die in der Literatur am häufigsten beschriebene Komplikation der Mediastinoskopie und anatomisch durch den ungünstigen Verlauf des linksseitigen Stimmbandnerven bedingt (97, 98, 99). Das Risiko einer einseitigen Rekurrensparese nach Mediastinoskopie wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben und schwankt zwischen 1-3% (100). Mit stetiger Zunahme der Radikalität des Eingriffes, aber auch mit der forcierten Diagnostik bei postoperativer Heiserkeit wird das Risiko bei einigen Autoren in der aktuellen Literatur eher bei 3-6% angegeben (100, 101, 102). In unserer Studie kam es in 3,82 % der Fälle zu einer meist vorübergehenden Schädigung des Stimmbandnervs und deckt sich somit mit den aktuellen Literaturangaben. Unmittelbar, aber spätestens nach HNO-ärztlicher Diagnosestellung sind intensive logopädische Übungsbehandlungen zur Stimmkräftigung und Kräftigung des Hustenstoßes dringend empfohlen (103). Da es sich oftmals nur um einen Dehnungsschaden des Nervens handelt (97) kann in der Regel mit einer vollständigen Restitution in 60-70% der Fälle gerechnet werden (100). Ggf. sollte in schwereren Fällen vor Durchführung lungenresezierender Maßnahmen eine temporäre Stimmbandaugmentation erfolgen um das Risiko einer Pneumonie oder Aspiration aufgrund des eingeschränkten Hustenstoßes zu minimieren (104). An zweithäufigster Stelle traten bei insgesamt 6 Patienten (1,76%) intraoperative Blutungen auf. Intraoperative Blutungen sind sehr seltene Komplikationen und in der Literatur nur wenig beschrieben. In unseren 6 Fällen entstanden die Blutungen infolge Verletzungen kräftiger Lymphknotenengefäße oder atypisch verlaufender Bronchialarterien die mittels Elektrokoagulation oder Clipping erfolgreich gestillt werden konnten. Eine Blutung war infolge einer V. azygos Läsion. Sämtliche Blutungskomplikationen waren ohne Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen. Bluttransfusionen waren nicht erforderlich. Eine Mediastinitis trat in unserem Patientengut einmal auf (0,29%). In der Literatur findet man nur wenig Beschreibungen dazu. Im allgemeinen wird das Risiko einer Mediastinitis nach Mediastinoskopie mit radikaler Lymphadenektomie auf unter 1% angegeben (113, 114). Ein drainagepflichtiger Pneumothorax wurde ebenfalls einmal dokumentiert (0,29%). Ausführliche Beschreibungen in der Literatur finden sich auch hier aufgrund der Seltenheit dieser Komplikationen keine.

In Anbetracht der hohen Fallzahl dieser Studie und der Radikalität der Lymphknotenresektion ist die Komplikationsrate in unserer Studie in der Nutzen Risiko Abwägung als adäquat einzustufen. Prinzipiell sind in der Medizin komplikationsarme Interventionen/Therapien vorzuziehen. Entsprechend ist im mediastinalen Staging des Lungenkarzinoms den weniger invasiven Methoden (EBUS/EUS) im Staging des Lungenkarzinoms leitliniengerecht zunächst der Vorzug zu geben (1, 20). Bei laut der Bildgebung (CT/PET-CT) positiven mediastinalen Lymphknoten aber negativen Ergebnissen in der EBUS/EUS -Diagnostik ist die Mediastinoskopie der nächste

empfohlene diagnostische Schritt (1, 20). Unbestritten steht und fällt das Ausmaß der Komplikationen mit der Professionalität des Chirurgen bei der Durchführung dieses Eingriffs (115). Um die Risiken des mediastinalen Stagings über eine Mediastinoskopie zu minimieren wird stets nach alternativen Untersuchungstechniken gesucht. Nicht nur in der komplikationsärmeren Gewinnung repräsentativer histologischer Proben, sondern auch in der histopathologischen Auswertung gewonnener Proben. So stehen unlängst molekular diagnostische Methoden wie z.B. die one-step acid nucleid amplification (OSNA) im Gespräch um auch in kleinsten Gewebeproben, wie sie z.B. in Feinnadelbiopsien gewonnen werden, schnell und zuverlässig Tumorzellen nachweisen zu können (105). Unter Umständen kann dem Patienten bei nachgewiesenen metastatischen Befall eine Mediastinoskopie erspart bleiben. Allerdings gibt es hier noch zu wenig Daten bezüglich der verschiedenen Tumorentitäten des Lungenkarzinoms. Weitere Studien sind erforderlich bis etwaige Techniken die radikale mediastinale Lymphadenektomie ersetzen bzw. ergänzen könnten.

6.10 Kritische Betrachtung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Monocenter-Studie. Dementsprechend handelt es sich bei den Patienten, um die des Einzugsgebietes einer Thoraxchirurgischen Klinik mit festem Einzugsgebiet bzw. zuweisenden Ärzten. Hierdurch bedingt wurde, im Vergleich zu anderen Studien, ein großes, relativ gesehen jedoch, ein kleines Patientenkollektiv untersucht. Insbesondere in den sich ergebenden Untergruppen. Der Hauptfokus wurde auf das präoperative Staging gelegt und die möglichen Folgen des Unterstagings dargestellt. Erhärtet wurden die Ergebnisse bei der Betrachtung der z. T. signifikanten Kurvenverläufe dieser Patienten in den Überlebenskurven und den progressionsfreien Überlebenskurven. Nicht ausser Betracht zu lassen sind die histologischen Auswertungen der intrathorakalen (N1) Lymphknoten der 32 Patienten für die die zusätzliche immunhistologische Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten ein Upstaging ergeben hat. Hiernach würden 6 Patienten (18,75%) durch einen N1-Metastasennachweis wenigstens eine adjuvante Chemotherapie zugesprochen werden. Eine mediastinale Bestrahlung, die v.a. im Stadium IIIA zu einer signifikanten Reduktion der lokoregionären Rezidivrate führt, wäre ihnen allerdings bei fehlenden Nachweis eines N2-Status weiterhin verwehrt geblieben (1, 112). Des Weiteren wurden aufgrund des Konsensus der interdisziplinären Tumorkonferenz unseres Hauses die Mikrometastasen vollwertig gewertet und die Therapie entsprechend der aktuell gültigen Leitlinien dementsprechend angepasst. Somit sind unter Berücksichtigung der hier erhaltenen signifikanten Ergebnisse sowie der aktuellen Literatur dringend prospektive, immunhistologische Multicenter-Studien notwendig, die sowohl zwischen Makro- und Mikrometastasen differenzieren als auch eventuelle Standardisierungen neuer Leitlinien berücksichtigen.

7. Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom ist mit 25 Prozent aller Malignome nach dem Prostatakarzinom und dem kolorektalen Karzinom die dritthäufigste Krebserkrankung beim Mann in Deutschland. Als Ursache bei den Krebssterbefällen liegt es bei den Männern auf Platz eins und bei den Frauen auf Platz zwei. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr weist eine steigende Tendenz auf (5).

Die Therapie des Lungenkarzinoms befindet sich derzeit im stetigen Wandel. V.a. die Systemtherapien (Chemotherapien, molekularstratifizierte Therapien, Immuntherapien) machen derzeitige rasante Entwicklungen. Je nach Tumorstadium ergänzen sie zumeist im Rahmen von Studien zunehmend das operative Konzept.

Eine präoperative Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten spielt hierbei eine der wichtigsten Schlüsselrollen in der Bestimmung des Therapieregimes. Bei der Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten kann die konventionelle histopathologische Untersuchung einfach und schnell eine Metastasierung nachweisen und ermöglicht somit eine zügige Einleitung einer adäquaten Therapie.

Allerdings werden die sogenannten Mikrometastasen hierbei häufig nicht nachgewiesen, da sie zu klein sind. Mikrometastasen werden mit dem Suffix „mi“ bezeichnet und finden im aktuellen Staging System des Lungenkarzinoms keine Berücksichtigung bei der Zuordnung in den N-Kategorien (1). Mikrometastasen sind definitionsgemäß jedoch Metastasen in einem frühen Stadium und erfüllen durch ihr Wachstumsverhalten sämtliche Kriterien der Malignität.

Zahlreiche Studien haben allerdings bewiesen dass bei Vorliegen einer mediastinalen Mikrometastasierung eine unterbliebene Höherstufung (Upstaging) mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate assoziiert ist (12,13,14, 53,91).

Die immunhistologische Untersuchung ermöglicht einen sichereren Nachweis einer Mikrometastasierung als die konventionelle Histologie. Des Weiteren kann sie konventionell verborgen gebliebene Makrometastasen enttarnen. Sie könnte sich in Ergänzung zur konventionellen Untersuchung vor allem im präoperativen Staging als deutlich sinnvoll erweisen, auch wenn dies u.a. ein zeitaufwendigeres und ggf. zweizeitiges Vorgehen in der operativen Therapie des Lungenkarzinoms bedeutet.

Diese retrospektive Studie hat das Ziel anhand histopathologischer Befunde der im Rahmen des mediastinalen Stagings resezierten Lymphknoten von 340 Patienten, die Wertigkeit einer zusätzlichen immunhistologischen Aufarbeitung aller in der konventionellen Begutachtung metastasenfremden mediastinalen Lymphknoten zu evaluieren. Anhand der Ergebnisse durch die

Änderungen der Therapiemodalität und den dadurch bedingten Auswirkungen auf das Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben durch ein sogenanntes Upstaging, soll die Sinnhaftigkeit einer zeitaufwendigeren und kostenintensiveren Immunhistochemie objektiv untermauert werden.

Die Studie ergab, in der Kombination aus einer radikalen mediastinalen Lymphadenektomie mit einer zusätzlichen immunhistologischen Untersuchung aller konventionell-histologisch negativen Lymphknoten durch den nachträglichen Nachweis einer Makro- als auch Mikrometastasierung ein signifikantes therapierelevantes Upstaging in 9,41 % der Fälle (32 Patienten). Ein hervorzuhebender statistisch signifikanter Profit einer zusätzlichen immunhistologischen Untersuchung ließ sich beim weiblichen Geschlecht, dem Befall des rechten Oberlappen und einem im Durchschnitt 5 Jahre jüngeren Patientengut als der Altersdurchschnitt dieser Studie nachweisen. Anhand der Auswertungen der progressionsfreien- und der Gesamtüberlebenszeit nach 5 Jahren Beobachtung unserer Patienten konnte ein signifikanter Nachteil im Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben in den Patientengruppen mit nachträglichem Upstaging nachgewiesen werden. Entfallen diese Patienten nun aus der konventionell zugeordneten niedrigeren N-Kategorie in eine höhere, müsste dieses dementsprechend zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens in der jeweils niedrigeren Kategorie führen. Somit müsste die bisherige Einschätzung der Überlebensraten bzw. der Prognose, welche bisher nur nach konventioneller Histologie bemessen wurde, neu diskutiert werden.

Eine Leitlinien-Empfehlung einer routinemäßigen immunhistologischen Zusatzuntersuchung im Lymphknotenstaging des Lungenkarzinoms, die sowohl zeit- als auch kostenintensiver ist, findet sich in der aktuellen Literatur bisher nicht. Die Durchführung und Wertung immunhistologischer Zusatzuntersuchungen wird in der heutigen Praxis noch uneinheitlich geführt.

Diese Studie und die in dieser Studie zitierten Studien zeigen den hohen Wert der immunhistologischen Zusatzuntersuchung im mediastinalen Staging des Lungenkarzinoms. Prospektive Multicenter-Studien sind in naher Zukunft notwendig um zu einer Änderung der Leitlinien beizutragen.

7. Summary

Lung carcinoma, accounting for 25 percent of all malignancies, is the third most common cancer in men in Germany after prostate carcinoma and colorectal carcinoma. It is the number one cause of cancer deaths in men and second in women. The number of new cases in Germany each year shows an upward trend (5).

Lung cancer therapy is currently undergoing constant change. In particular, system therapies (chemotherapies, molecularly stratified therapies, immunotherapies) are currently undergoing rapid developments. Depending on the tumor stage, they often supplement the surgical concept within the framework of ongoing studies.

A preoperative examination of the mediastinal lymph nodes plays one of the most important key roles in determining the therapy regime. When examining the mediastinal lymph nodes, the conventional histopathological examination can quickly and easily detect metastasis and thus enables appropriate therapy to be initiated quickly.

However, the so-called micrometastases are often not detected here because they are too small. Micrometastases are denoted by the suffix “mi” and are not included in the current staging system for lung cancer when they are assigned to the N categories (1). Yet, by definition, micrometastases are early-stage metastases and their growth behavior fulfills all criteria for malignancy.

Anyhow, numerous studies have shown that in the presence of mediastinal micrometastasis the omit of upstaging is associated with a significantly poorer survival rate (12,13,14,53,91).

The immunohistological examination enables a more reliable detection of a micrometastasis than the conventional histology. Furthermore, it can unmask conventionally hidden macrometastases. In addition to the conventional examination, it could prove to be particularly useful in preoperative staging, even if this means, among other things, a more time-consuming and possibly two-stage procedure in the surgical treatment of lung carcinoma.

The aim of this retrospective study was to use histopathological findings of the lymph nodes resected during mediastinal staging in 340 patients to evaluate the value of an additional immunohistological work-up of all mediastinal lymph nodes that were free of metastases in the conventional assessment. Based on the results of the changes in therapy modality and the resulting effects on overall survival and progression-free survival through so-called upstaging, the usefulness of a more time-consuming and cost-intensive immunohistochemistry should be objectively substantiated.

The study revealed, in the combination of a radical mediastinal lymphadenectomy with an additional immunohistological examination of all conventional histologically negative lymph nodes through the subsequent detection of a macro- and micrometastasis, a significant therapy-relevant upstaging in 9.41% of the cases (32 patients). A statistically significant benefit of an additional immunohistological examination, which should be emphasized, could be demonstrated in the female gender, the involvement of the right upper lobe and a patient population who were on average 5 years younger than the average age of this study. Based on the evaluation of the progression-free and overall survival time after 5 years of observation of our patients, a significant disadvantage in overall survival and progression-free survival in the patient groups with subsequent upstaging could be demonstrated. If these patients are now dropped from the conventionally assigned lower N category into a higher one, this should lead to a corresponding increase in overall survival and progression-free survival in the lower category in each case. Thus, the previous assessment of the survival rates and the prognosis, which was previously only measured according to conventional histology, would have to be discussed again.

A guideline recommendation for a routine additional immunohistological examination in lymph node staging of lung carcinoma, which is both time-consuming and costly, cannot be found in the current literature. The implementation and evaluation of additional immunohistological examinations is still inconsistent in today's practice.

This study and the studies cited in this study show the high value of the additional immunohistological examination in the mediastinal staging of lung carcinoma. Prospective multicenter studies are needed in the near future to contribute to a change in guidelines.

9. Literaturverzeichnis

- 1.) Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 AWMF-Registernummer: 020/007OL, Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>
- 2.) Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 144(8): 1941-1953
- 3.) Alberg AJ, Ford JG, Samet JM et al. (2007) Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132: 27-55
- 4.) Leon ME, Peruga A, McNeill A et al. (2015) European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer. *Cancer Epidemiol* 39: 20-33
- 5.) Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019
- 6.) Meyer R, 5-Jahres-Überlebensraten weltweit gestiegen bei großen internationalen Unterschieden, *Deutsches Ärzteblatt* 2018; 115(7): A:290/ B-247/ C-247, Januar 2018
- 7.) Griesinger F, Absenger G, Eberhardt W, Früh M et al. (2021) Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). <https://www.onkopediaguidelines.info/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>
- 8.) Thomas M, Baumann M, Deppermann M et al. (2002) Recommendations on the therapy of bronchial carcinoma. *Pneumologie* 56(2): 113-31
- 09.) Jantz MA (2019) Lung cancer staging: accuracy is critical. *J Thorac Dis* 11(9): 1322-1224
- 10.) Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, et al. (1999) Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet* 354: 896-900
- 11.) Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. (2017) The Eight Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a bridge from a population-based to a more „personalized“ approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 67(2): 93-99
- 12.) Gwóźdź P, Pasięka-Lis M, Kołodziej K et al. (2018) Prognosis of Patients With Stages I and II Non-Small Cell Lung Cancer With Nodal Micrometastases. *Ann Thorac Surg* 105(5): 1551-1557

- 13.) Martin LW, D'Cunha J, Wang X et al. (2016) Detection of Occult Micrometastases in Patients With Clinical Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Analysis of Mature Results of CALGB 9761 (Alliance). *J Clin Oncol* 34(13): 1484-1491
- 14.) Ren Y, Zhang L, Xie H et al. (2018) Lymph Node Micrometastasis Prognosticates Survival for Patients with Stage 1 Bronchogenic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 25(13): 3812-3819
- 15.) Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. (2006) Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 24(28): 4539-4544
- 16.) Ettinger DS, Aisner J (2006) Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *J Clin Oncol* 24(28): 4526-4527
- 17.) Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M et al. (1990) Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 8(9): 1563-1574
- 18.) Junker K (2006) Aktuelle morphologische Diagnostik bösartiger Lungentumoren. *Pathologe* 27: 90-98
- 19.) Lim E, Belcher E, Yap YK et al. (2008) The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol* 3(11): 1267-1271
- 20.) Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10(11): 1515-1522
- 21.) Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al. (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10(7): 990-1003
- 22.) Asamura H, Chansky K, Crowley J (2015) The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10(12): 1675-1684
- 23.) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. (2016) 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* 11(1): 39-51

- 24.) Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr et al. (2007) Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132(3): 243S-265S
- 25.) Mountain CF (1997) Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111(6): 1710-1717
- 26.) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. (2008) Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26(21): 3552-3559
- 27.) Rowell NP, Williams CJ (2001) 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* (2): CD002935
- 28.) Okada M, Nishio W, Sakamoto T et al. (2004) Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg* 77(6): 1926-1930
- 29.) Douillard JY, Tribodet H, Aubert D (2010) Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 5(2): 220-228
- 30.) Dautzenberg B, Chastang C, Arriagada R et al. (1995) Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. A randomized trial of 267 patients. GETCB (Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques). *Cancer* 76(5): 779-786
- 31.) Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatis G et al. (2017) Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget* 8(25): 41670-41678
- 32.) Burdett SS, Stewart LA, Ryzewska L (2007) Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 18(3): CD006157
- 33.) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17(9): 2692-2699
- 34.) Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M et al. (2004) Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 46(1): 87-98

- 35.) Wilfried E. Eberhardt, Sönke Korfee, Christoph Pöttgen, Horst Wagner, Thomas Gauler, Bernward Passlick, Georgios Stamatidis et al. (2007) Randomized multicenter German Trial of Surgery plus Radiotherapy versus TRI-Modality treatment for operable stage IIIA NSCLC- long-term follow-up data. *J Thorac Oncol.* 2(8): 310-311
- 36.) Curran W, Scott C, Langer C et al. (2003) Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nsccl: RTOG 9410 (2003 ASCO Annual Meeting). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 621
- 37.) Fournel P. et al. (2005) Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapie compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncology Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cacerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 23(25): 5910-5917
- 38.) Morth C, Valachis A (2014) Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 84(3): 209-214
- 39.) Gridelli C., Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C et al. (2004) Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an european Experts Panel. *Ann Oncol* 15(3): 419-426
- 40.) Loukeri AA et al. (2015) Metachronous and synchronous primary lung cancers: diagnostic aspects, surgical treatment and prognosis. *Clin Lung Cancer* 16(1): 15-23
- 41.) Villarreal-Garza C et al. (2013) Aggressive treatment of primary tumor in patients with non-small-cell lung cancer and exclusively brain metastases. *Clin Lung Cancer* 14(1): 6-13
- 42.) De Ruyscher D et al. (2012) Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial. *J Thorac Oncol* 7(10): 1547-1555
- 43.) DGHO, deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V., Berlin
- 44.) Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J. Med.* 357(7): 664-672
- 45.) Früh M, De Ruyscher D, Popat S et al (2013) Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practical Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 24(6): 99-105

- 46.) De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, Turna Akif et al (2014) Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*:1-12
- 47.) Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C (1999) International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastases. *Cancer*. 86(12): 2668-2673
- 48.) Herpel E, Muley T, Schneider T et al (2010) A pragmatic approach to the diagnosis of nodal micrometastases in early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5(8): 1206-1212
- 49.) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M (2002) *AJCC Cancer Staging Manual* (6th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer
- 50.) Wendler N (2009): Die lymphogene Metastasierung beim Bronchialkarzinom: Analyse von Genomstruktur und Proteasenexpression bei Primärtumoren und disseminierten Tumorzellen. Dissertation Humanbiologie LMU München, Fakultät für Biologie
- 51.) Paesmans M (2012): Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe* (9): 112-121
- 52.) Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (2016) *The AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer
- 53.) Jae Han Jeong, Nae Yu Kim, Jung-Soo Pyo (2018) Prognostic roles of lymph node micrometastases in non-small cell lung cancer. *Pathology, Research and Practice* 214: 240-244
- 54.) Luongo de Matos L, Trufelli DC et al. (2010) Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarks Insights* 5:9-20
- 55.) Yaziji H, Barry T (2006) Diagnostic Immunohistochemistry: what can go wrong. *Adv Anat Pathol* 13: 238-246
- 56.) Bela Bodey (2002) The significance of immunohistochemistry in the diagnosis and therapy of neoplasms. *Expert Opinion Biol Ther* 2(4): 371-393
- 57.) Raab S (2000) The cost-effectiveness of immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 124: 1185-1191

- 58.) Moulla Y, Gradistanac T, Wittekind C et al. (2019) Predictive risk factors for lymph node metastasis in patients with resected non-small cell lung cancer: a case control study. *J Cardiothorac Surg* 14(1): 11
- 59.) Al-Sarraf N, Aziz R (2008) Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Europ J Cardiothorac Surg* 33(1): 104-109
- 60.) Marra A, Richardsen G, Wagner W, Müller-Tidow C, Koch O, Hillejan L (2011) Prognostic factors of resected node-positive lung cancer: location, extent of nodal metastases, and multimodal treatment. *GMS Thorac Surg Sci* 8: Doc 01
- 61.) Sivrikoz CM, AK I, Simsek FS, Döner E et al (2012) Is Mediastinoscopy still the gold standard to evaluate mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma? *Thorac Cardiovasc Surg* 60(2): 116:121
- 62.) Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg. 2008): Frauen und Rauchen in Deutschland. Heidelberg, 2008. Available from: <https://www.dkfz.de>
- 63.) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts zur Inzidenz des Lungenkarzinoms
- 64.) Ali SZ, Yang G (2012) Lung and Mediastinum Histology in: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE (2012) *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, Lippincott Williams and Wilkins, Auflage: 4 th revised edition 2012; 10-13
- 65.) Devesa SS, Bray F, Vizcaino P, Parkin DM (2005): International lung cancer trends by histologic types. *Int J Cancer* 117: 294-299
- 66.) Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, Ris HB (2003) Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 75(4): 1102-1106
- 67.) Minna Jd: Lungentumoren in Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Kasper DC, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrisons Innere Medizin*. 16. Aufl, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2005; 536-546
- 68.) Gao L, Asmitanand T, Ren H, Wu F et al (2012) Fiber-optic bronchoscope and detection of lung cancer: A five year study. *Neoplasma* 59(2): 201-206

- 69.) Müller KM (2005) Lunge in: Böcker W, Denk H, Heitz PU: Pathologie, 3. Auflage. Urban und Fischer, München 2005: 619-620
- 70.) Riede UN, Costabel U (2005) Lunge in: Riede UN, Werner M, Schäfer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme 5. Auflage : 636-639
- 71.) Husain AN, Kumar V (2005) The Lung in: Robbins S, Cotran R, Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Pathologic Basis of Disease. 7. Auflage Elsevier : 757-764
- 72.) Marra A, Hillejan L, Pottgen C, Zaboura G, Fechner S, Greschuchna D, Stamatis G. (2002) Bedeutung der pulmonalen Lymphknotenmetastasierung bei lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Pneumologie 56(12): 773-780
- 73.) Fernandes OJ, Almgren SO, Thaning L, Filbey D, Helsing M, Karlsson M, Magnusson A, Souza D (2003) Prognostic factors for the survival of surgically treated patients for non-small cell lung cancer. Acta Oncologica 42(4): 338-341
- 74.) Gao L et al(2012) Fiber-optic bronchoscope and detection of lung cancer: A five year study. Neoplasma Vol 59 (2): 201-206
- 75.) Byers, TE et al (1984) Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. Journal of the National Cancer Institute 72(6): 1271-1275
- 76.) J. Holland, J. Milic-Emili, P.T. Macklem, D.V. Bates (1968) Regional Distribution of Pulmonary Ventilation and Perfusion in Elderly Subjects. Journal of Clinical Investigation 47: 81-92
- 77.) Blömeke B, Greenblatt MJ, Van Doan D, Bowman ED, Murphy SE, Chen CC, Kato S, Shields P (1996) Distribution of 7-alkyl-2-deoxyguanosine adduct levels in human lung. Carcinogenesis 17(4): 741-748
- 78.) Abe E. Sahmoun et al (2005) Anatomical Distribution of Small Cell Lung Cancer: Effects of Lobe and Gender on Brain Metastasis and Survival. Anticancer Research 25: 1101-1108
- 79.) Milic-Emili, J (1966) Regional distribution of inspire gas in the lung. J. Appl. Physiol. 21(3): 749-759
- 80.) Robert J. Cerfolio et al (2006) Distribution and Likelihood of Lymph Node Metastasis Based on the Lobar Location of Nonsmall-Cell Lung Cancer, Ann thoracic Surg 81: 1969-1973

- 81.) Ludwig MS, Goodman M, Miller DL, Johnstone PA (2005) Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 128: 1545-1550
- 82.) Didier Lardinois et al (2005) Comparison of Mediastinal Nodal Dissection and Sampling. *Ann Thorac Surg* 80: 268-75
- 83.) Doddoli C. et al.(2005) Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer?. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 27: 680-685
- 84.) Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohmann LJ, Graziano SL (2003) Effect of Number of Lymph Nodes Sampled on Outcome in Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 21(6): 1029-1034
- 85.) Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P (2005) International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 49: 25-33
- 86.) Dorothea Sperling (2010) Vergleich videoassistierter und konventioneller Mediastinoskopien beim Staging des Lungenkarzinoms. Dissertation Humanmedizin. Berlin 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.17169/refubium-5514>
- 87.) Ziyade et al (2013) Determination of standard number, size and weight of mediastinal lymph nodes in postmortem examinations: reflection on lung cancer surgery. *J cardiothorac Surg* 8: 94
- 88.) Osarogiagbon RU et al (2011) Pathologic lymph node staging practice and stage-predicted survival after resection of lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 91: 1486-1492
- 89.) Nelson E, Pape C, Jorgensen OD, Olsen KE, Licht PB (2010) Mediastinal staging for lung cancer: the influence of biopsy volume, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 37(1): 26-29
- 90.) Smulders SA, Smeenk FW, Janssen-Heijnen ML, Wielders PL, de Munck DR, Postmus PE (2005) Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer* 47(2): 243-251
- 91.) Li J, Li Z, Yu L et al (2013) Gene diagnosis of micrometastases in regional lymph nodes of patients with stage I non-small cell lung cancer: impact on staging and prognosis. *Clinical and Translational Oncology* 15(11): 882-888
- 92.) Takashi Ono et al (2009): Sentinel node mapping and micrometastasis in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 9: 659-661

- 93.) Kotulas CS et al (2004): Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location. Lung Cancer 44:183-191
- 94.) Böcker W et al (2012): Pathologie, Elsevier (5): 507-510
- 95.) Journal Onkologie (2020): Erstlinientherapie des ED-SCLC: Zulassungserweiterung für Durvalumab. <https://www.journalonko.de>.
- 96.) Eichhorn F, Winter H (2021): How to handle oligometastatic disease in nonsmall cell lung cancer. Eur Respir Rev (30): 200234. <https://doi.org/10.1183/16000617.0234-2020>
- 97.) Benouaich, V., Marcheix, B., Carfagna, L. et al (2009): Anatomical bases of the left recurrent nerve lesions during mediastinoscopy. Surg Radiol Anat 31: 295-299
- 98.) Roberts JR, Wadworth J (2007): Recurrent laryngeal nerve monitoring during mediastinoscopy: predictors of injury. Ann Thorac Surg 83(2):388-91
- 99.) Specht G (1977): Risks and complications on mediastinoscopy. Thoraxchir Vask Chir Vol 25(5): 336-8
- 100.) Achbar I et al (2022): Long-term follow up of voice changes after cervical mediastinoscopy. J Cardiothorac Surg 17: 161
- 101.) Yoo DG, Kim DK, Kim HR, Park SI (2011): Clinical feasibility and surgical benefits of video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy in the treatment of resectable lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 40(6):1483-6
- 102.) Yendamuri S, Demmy TL (2012): Is VAMLA/TEMLA the new standard of pre-resection staging of non-small cell lung cancer? J Thorac Cardiovasc Surg 144(3): 14-7
- 103.) Mattioli F et al (2015): Results of Early Versus Intermediate or Delayed Voice Therapy in Patients With Unilateral Vocal Fold Paralysis: Our Experience in 171 Patients. J Voice 29(4): 455-8
- 104.) R. Reiter et al (2014): Etiology, Diagnosis, Differential Diagnosis and Therapie of Vocal Fold Paralysis. Laryngorhinotologie 93(03): 161-173
- 105.) Namba K et al (2022): One-step nucleic acid amplification for intraoperative diagnosis of lymph node metastasis in lung cancer patients: a single-center prospective study. Sci Rep 12(1): 7297

- 106.) Tamaki Y (2016): One-step nucleid amplification (OSNA): where do we go with it?. International Journal Clin Oncol. 22: 3-10
- 107.) Min Zhou et al (2018): The diagnostic value of one step nucleid acid amplification (OSNA) in differentiating lymph node metastasis of tumors: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Surgery 56: 49-56
- 108.) Engels S (2021): Evaluation of fast molecular detection of lymph node metastases in prostate cancer patients using one-step nucleid acid amplification (OSNA).Cancers 13: 1117
- 109.) Hayama M (2014): One-step Nucleid Acid Amplification for Detection of Lymph Node Metastasis in Lung Cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 20: 181-184
- 110.) Namba K et al (2022): One-step nucleid acid amplification for intraoperative diagnosis of lymph node metastasis in lung cancer patients: a single-center prospective study. Scientific reports 12:7297
- 111.) Hermida-Romero M-T (2022): Molecular Detection of Lymph Node Metastases in Lung Cancer Patients Using the One-Step Nucleid Acid Amplification Method: Clinical Significance and Prognostic Value. Cells 11:4010
- 112.) Robinson CG et al (2015): Postoperative Radiotherapy for Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: A Review of the National Cancer Data Base. J Clin Oncol 33:870-876
- 113.) Zakkar M et al (2012): Complication rates in mediastinoscopy and training: video versus conventional mediastinoscopy. The Annals of thracic surgery 94: 337
- 114.) Socci L et al (2021): Complications of mediastinoscopy. Shanghai Chest 5:43
- 115.) Daemen JHT et al (2020): The learning curve of video-assisted mediastinoscopic lymphadenektomie for staging of non-small-cell lung carcinoma. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 31(4): 527-535

10. Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abb.01: Flow-Chart mediastinales Staging bis Therapieverfahren.....	S.19
Abb.02: Beispiel einer videoassistierten Mediastinoskopie.....	S.23
Abb.03: Nummerierung der mediastinalen Lymphknoten nach dem IASLC Lymphknotenschema (2009).....	S.24
Abb.04: Beispiel postoperativer Dokumentationsbogen (Pius Hospital Oldenburg 2015).....	S.25
Abb.05: Anfertigung der histologischen Präparate.....	S.28
Abb.06: Konventionelle HE-Färbung (100 fache Vergrößerung, Pathologie Oldenburg).....	S.29
Abb.07: Immunhistologische Färbung (100 fache Vergrößerung, Pathologie Oldenburg).....	S.29
Abb.08: Prozentuelle Geschlechterverteilung.....	S.31
Abb.09: Prozentuelle Verteilung nach histologischen Befund.....	S.32
Abb.10: Häufigkeitsverteilung der betroffenen Lungenlappen.....	S.33
Abb.11: Häufigkeiten der resezierten Lymphknotenstationen.....	S.35
Abb.12: Resektionsraten der resezierten Lymphknotenstationen.....	S.35
Abb.13: Verteilung der konventionell-histologisch positiven und negativen Lymphknotenstationen.....	S.38
Abb.14: Verteilung der immunhistologisch zusätzlich positiven Lymphknotenstationen.....	S.38
Abb.15: Die 8 konventionell-histologisch durch Mikrometastasierung positiven Lymphknoten aufgeteilt auf die einzelnen Stationen.....	S.39
Abb.16: Die 24 immunhistologisch durch Mikrometastasierung positiven Lymphknoten aufgeteilt auf die einzelnen Stationen.....	S.40
Abb.17: Lokalisation der für das Upstaging verantwortlichen Lymphknoten.....	S.44
Abb.18: Therapiestrategie vor dem Upstaging.....	S.46
Abb.19: Therapiestrategie nach dem Upstaging.....	S.46
Abb.20: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 1 und 2 nach VAMLA in Monaten.....	S.62
Abb.21: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 1 und 3 nach VAMLA in Monaten.....	S.62
Abb.22: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 1 und 4 nach VAMLA in Monaten.....	S.63
Abb.23: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 1 und 2,3,4 nach VAMLA in Monaten.....	S.63
Abb.24: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 5 und 6 nach VAMLA in Monaten.....	S.64
Abb.25: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 5 und 7 nach VAMLA in Monaten.....	S.64
Abb.26: Vergleich Gesamtüberleben Gruppe 8 und 9 nach VAMLA in Monaten.....	S.65
Abb.27: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 1 und 2 nach VAMLA in Monaten.....	S.65
Abb.28: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 1 und 3 nach VAMLA in Monaten.....	S.66
Abb.29: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 1 und 4 nach VAMLA in Monaten.....	S.66
Abb.30: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 1 und 2,3,4 nach VAMLA in Monaten.....	S.67
Abb.31: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 5 und 6 nach VAMLA in Monaten.....	S.67

Abb.32: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 5 und 7 nach VAMLA in Monaten.....	S.68
Abb.33: Vergleich progressionsfreies Überleben Gruppe 8 und 9 nach VAMLA in Monaten.....	S.68
Abb.34: Prozentuelle Verteilung der Komplikationsraten.....	S.69

10.2 Tabellenverzeichnis

Tab.1: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project (gültig ab dem 01.07.2017).....	S.09
Tab.2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 (gültig ab dem 01.07.2017).....	S.10
Tab.3: Mittelwert, Median, Minimum und Maximum der resezierten Lymphknoten.....	S.29
Tab.4: Mittelwert, Median, Minimum und Maximum der resezierten Lymphknotenstationen.....	S.29
Tab.5: Häufigkeiten positiver Lymphknotenstationen in der konventionellen Histologie.....	S.31
Tab.6: Verteilung der konventionell-histologisch positiven Lymphknotenstationen.....	S.31
Tab.7: Häufigkeiten positiver Lymphknotenstationen in der zusätzlichen Immunhistologie.....	S.32
Tab.8: Verteilung der immunhistologisch positiven Lymphknotenstationen.....	S.32
Tab.9: Häufigkeiten der nachgewiesenen Mikrometastasen in der konventionellen Histologie...	S.34
Tab.10: Häufigkeiten der zusätzlich nachgewiesenen Mikrometastasen in der Immunhistologie.....	S.35
Tab.11: Vergleichende Gegenüberstellung beider diagnostischer Verfahren.....	S.36
Tab.12: Korrelation der Anzahl der Lymphknoten und Lymphknotenstationen und konventioneller Nachweis einer Mikrometastasierung.....	S.37
Tab.13: Korrelation der Anzahl der Lymphknoten und Lymphknotenstationen und konventioneller Nachweis einer Mikrometastasierung.....	S.37
Tab.14: Korrelation der Anzahl der Lymphknoten und Lymphknotenstationen und immunhistologischer Nachweis einer Mikrometastasierung.....	S.38
Tab.15: Änderung des N-Status nach immunhistologischer Zusatzuntersuchung (Upstaging)...	S.40
Tab.16: Korrelation Upstaging und Geschlecht.....	S.42
Tab.17: Korrelation Upstaging und Alter.....	S.43
Tab.18: Korrelation Upstaging und Tumorhistologie.....	S.44
Tab.19: Korrelation Upstaging und Tumorlokalisation.....	S.46
Tab.20: Korrelation Upstaging und Tumorgröße.....	S.47
Tab.21: Korrelation Upstaging und konventionell-positive Lymphknoten Station 4 rechts.....	S.48
Tab.22: Korrelation Upstaging und konventionell-positive Lymphknoten Station 2 rechts.....	S.49
Tab.23: Korrelation Upstaging und konventionell-positive Lymphknoten Station 2 links.....	S.50
Tab.24: Korrelation Upstaging und konventionell-positive Lymphknoten Station 4 links.....	S.51
Tab.25: Korrelation Upstaging und konventionell-positive Lymphknoten Station 7.....	S.52
Tab.26: Gruppeneffinitionen und Größen.....	S.53
Tab.27: Anzahl Todesfälle, Zensierungen und mediane Überlebenszeiten in Monaten.....	S.54
Tab.28: Anzahl Progressen, Zensierungen und mediane progressionsfreie Überlebenszeiten in Monaten.....	S.55
Tab.29: Gruppenvergleiche und p-Werte der Logrank-Tests.....	S.56

10.3 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name, Vorname	Siefken, Mareike
Geburtsdatum	23.09.1978
Geburtsort	Westerstede
Familienstand	ledig

Beruflicher Werdegang

Seit 06/2014	Fachärztin für Thoraxchirurgie im Pius Hospital Oldenburg
2008-2014	Assistenzärztin in der Klinik für Thorax-Gefäß und endovaskuläre Chirurgie im Pius Hospital Oldenburg

Universitärer Werdegang

06.12.2007	Approbation als Ärztin (neue ÄAppO)
13.11.2007	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
15.09.2004	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2001-2007	Studium der Medizin an der Universität Rostock

Ausbildung

2001	Staatsexamen Krankenpflege
1998-2001	Krankenpflegerische Ausbildung im Evangelischen Krankenhaus Oldenburg

Schulischer Werdegang

1998	Allgemeine Hochschulreife
1991-1998	Gymnasium Bad Zwischenahn-Edeweicht
1989-1991	Orientierungsstufe Edeweicht
1985-1989	Grundschule Edeweicht

10.4 Danksagung und Würdigung weiterer Beitragender

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. Frank Griesinger, Klinikdirektor der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Oldenburg, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Bei Frau Prof. Dr. Sarah Heinze möchte ich mich besonders für die hervorragende Betreuung, die stetige Hilfsbereitschaft, sowie für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanken.

Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Christel Weiß, Leiterin der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim, für die statistische Auswertung meiner erhobenen Daten.

Prof. Dr. R.-P. Henke vom Institut für Pathologie Oldenburg möchte ich für die Anfertigung und Bereitstellung der Mikroskopie-Aufnahmen, sowie für die fachliche Beratung danken.

Und ganz besonders meinen Eltern, meiner Großmutter, meinen Geschwistern, meiner Tante und meinem Patenonkel für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung vor allem während meines Studiums.

