

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und
Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

Hämangiosis carcinomatosa und Lymphangiosis carcinomatosa als prognostische Faktoren für das Survival bei Patienten mit NSCLC – Eine multizentrische Analyse

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Aldisa Günther
aus Shkoder Albanien

promoviert am 31. Oktober 2025

Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

Privatdozent Dr. med. G. Schlachtenberger

Privatdozentin Dr. med. L. Biehl

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Herr Privatdozent Dr. med. Georg Schlachtenberger
Herr Professor Dr. med. Khosro Hekmat
Herr Dr. med. Simon Schallenberg

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Unterschrift:

Danksagung

Ich möchte meine aufrichtige Dankbarkeit gegenüber PD Dr. med. Georg Schlachtenberger und Prof. Dr. Khosro Hekmat zum Ausdruck bringen. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Georg Schlachtenberger für das kontinuierliche Feedback und die Unterstützung sowie für eine zuverlässige und freundliche Betreuung.

Diese Arbeit ist meiner Familie und insbesondere meinem Ehemann gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1. Epidemiologie	12
2.2. Ätiologie	13
2.2.1. Risikofaktoren	13
2.2.2. Pathogenese und histologische Einteilung	14
2.3. Prävention und Früherkennung	15
2.4. Klinische Symptomatik	16
2.5. Klassifikation des Lungenkarzinoms	16
2.6. Definition von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa in Studien	22
2.7. Therapie des NSCLC	23
2.7.1. UICC-Stadium I und II	23
2.7.2. UICC-Stadium III	24
2.7.3. UICC-Stadium IV	25
2.7.4. Überleben nach Therapie	26
2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	27
3. MATERIAL UND METHODEN	28
3.1. Patientenkollektiv	28
3.2. Retrospektive Datenerhebung	28
3.2.1. Methode	28
3.2.2. Patientendaten und Rauchverhalten	29
3.2.3. Diagnose und Operation	29
3.2.4. Tumorklassifikation	29
3.2.5. Nachsorge	30
3.3. Statistische Analyse	31

4.	ERGEBNISSE	32
4.1.	Patienten- und Tumorcharakteristika der Gesamtkohorte	32
4.1.1.	Alter und Geschlecht	32
4.1.2.	Rauchverhalten	32
4.1.3.	Tumorhistologie	32
4.1.4.	Tumorlokalisation	33
4.1.5.	Operation	34
4.1.6.	Tumorgröße und Lymphknoten	34
4.1.7.	Grading	35
4.1.8.	UICC-Stadium	36
4.2.	Patienten- und Tumorcharakteristika der Invasionsgruppen L0 und L1	37
4.3.	Patienten- und Tumorcharakteristika der Invasionsgruppen V0 und V1	40
4.4.	Patienten- und Tumorcharakteristika nach PSM bei Lymphangiosis carcinomatosa	43
4.5.	Patienten- und Tumorcharakteristika nach PSM bei Hämangiosis carcinomatosa	45
4.6.	Überlebenszeitanalysen bei Lymphangiosis carcinomatosa	46
4.7.	Überlebenszeitanalysen bei Lymphangiosis carcinomatosa nach PSM	48
4.8.	Überlebenszeitanalysen bei Hämangiosis carcinomatosa	50
4.9.	Überlebenszeitanalysen bei Hämangiosis carcinomatosa nach PSM	52
5.	DISKUSSION	55
5.1.	Epidemiologische Daten – Patienten- und Tumorcharakteristika	56
5.1.1.	Alter	56
5.1.2.	Rauchverhalten	56
5.1.3.	NSCLC in frühen Stadien und histopathologische Untersuchung	56
5.2.	Lymphangiosis carcinomatosa als unabhängiger prognostischer Faktor	58
5.3.	Hämangiosis carcinomatosa als unabhängiger prognostischer Faktor	59
5.4.	Überlebensanalysen	60
5.5.	Auswirkungen der Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis Carcinomatosa auf die Therapie und Nachsorge bei Patienten mit NSCLC	63
5.6.	Ausblick	66

6.	LITERATURVERZEICHNIS	67
7.	ANHANG	76
7.1.	Abbildungsverzeichnis	76
7.2.	Tabellenverzeichnis	77
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	78

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic-Lymphoma-Kinase
BRAF	B-Rapidly-Accelerated-Fibrosarcoma
CT	Computertomographie
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
EML4	Echinoderm-Microtubule-Associated-Protein-Like-4
EVG-Färbung	Elastika-van-Gieson-Färbung
G	Grading, Differenzierungsgrad
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HER2	Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2
KRAS	Kirsten-Rat-Sarcoma
L	Lymphangiosis carcinomatosa, Lymphgefäßinvasion
LNR	Lymphnode-Ratio/Lymphknotenquotient
MET	Mesenchymal-Epithelial-Transition
NSCLC	Non-small-cell lung cancer; nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OMD	Oligometastatic Disease; oligometastatische Erkrankung
PD-L1	Programmed-Death-Ligand-1
PSM	Propensity-Score-Matching
RKI	Robert-Koch-Institut
ROS-1	ROS-Proto-Oncogene-1
SCLC	Small-cell lung cancer; kleinzelliges Lungenkarzinom
SD	Standard Deviation; Standardabweichung
TNM	Tumor, Nodes/Lymphknoten, (Fern-)Metastasen; Tumorklassifizierung nach ihrer anatomischen Ausbreitung
TVI	Tumorgefäßinvasion (Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

USA	United States of America; Die Vereinigten Staaten von Amerika
V	Hämangiosis carcinomatosa, Veneninvasion
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

Lungenkrebs gehört in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen aller Krebsarten. Die meisten Erkrankungsfälle sind auf das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC, non-small-cell lung cancer) zurückzuführen. Trotz verschiedener Behandlungsmöglichkeiten weisen Patienten mit NSCLC insbesondere in fortgeschrittenen Stadien eine ungünstige Prognose auf. Die Therapiewahl richtet sich nach dem Krankheitsstadium und die Komorbiditäten der Betroffenen.

Die TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes/Lymphknoten, (Fern-)Metastase) sowie die Stadieneinteilung nach der 8. Auflage der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) bieten eine standardisierte und einheitliche Beschreibung des Tumors, die essenziell für die therapeutische Entscheidung ist. Lymphangiosis carcinomatosa (L) und Hämangiosis Carcinomatosa (V) sind wichtige histopathologische Prognosefaktoren die auch Bestandteil der TNM-Klassifikation sind.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich diese Parameter negativ auf die Prognose eines Patienten auswirken. Die Anwesenheit einer Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa ist mit einem höheren Rezidivrisiko und schlechterem Überleben bei den betroffenen Patienten verbunden.

In dieser Arbeit wurden Patienten, die sich im Zeitraum von 2010 - 2020 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln sowie in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin operiert wurden, untersucht. Es ergab sich somit eine Anzahl von insgesamt 1164 Patienten, deren Daten retrospektiv erhoben und analysiert wurden. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei diesem Patientenkollektiv bei 66,1 Jahren. Männer waren mit einem Prozentsatz von 64,3% häufiger betroffen als Frauen. Hinsichtlich des histologischen Subtyps wurden Adenokarzinome weitaus häufiger diagnostiziert als Plattenepithelkarzinome.

Untersucht wurde der Einfluss von Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa auf das Überleben der NSCLC Patienten. Eine positive Lymphangiosis (L1) wurde bei etwa 22% der Patienten diagnostiziert und eine positive Hämangiosis (V1) bei ca. 10% der Betroffenen nachgewiesen. Die meisten Patienten mit L1 und V1 befanden sich im UICC-Stadium III. Außerdem wurde in der L1-Kohorte, mit einem Anteil von 45,5%, am häufigsten ein Lymphknotenbefall im Stadium N2 diagnostiziert. In der V1-Kohorte wurde bei den meisten Patienten das Stadium N0 nachgewiesen.

Der Einfluss einer Lymphangiosis carcinomatosa oder Hämangiosis carcinomatosa wurde mittels Überlebensanalysen ermittelt. Die Gesamtkohorte wurde hinsichtlich der Anwesenheit einer Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa in zwei Gruppen eingeteilt und das

Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie Intervall vor und nach Propensity-Score-Matching (PSM) ermittelt. Die PSM-Analyse wurde durchgeführt, um eine Vergleichbarkeit der Gruppen herzustellen. Patienten, bei denen keine Lymphangiosis (L0) und Hämangiosis carcinomatosa (V0) diagnostiziert wurde, zeigten bessere Überlebensraten als Patienten mit L1 und V1. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der L0-Gruppe betrug 46,5% vor PSM und 45,1% nach PSM, während sie in der L1-Gruppe bei 25,4% vor PSM und 27,5% nach PSM lag. Sowohl vor PSM ($p < 0,001$), als auch nach PSM ($p = 0,001$) handelt es sich um einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil in der L0-Kohorte.

In den V-Kohorten lebten nach 5 Jahren noch 43,7% der Patienten mit nachgewiesenem V0, bei V1 hingegen nur noch 25%. Diese Ergebnisse vor PSM zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den V-Gruppen ($p = 0,001$). Auch nach PSM wies die V0-Gruppe ein höheres Überleben im Vergleich zu den Patienten mit V1 auf. Allerdings handelt es sich hier um statistisch nicht signifikante Ergebnisse ($p = 0,34$). Im Vergleich zu anderen Studien könnte die unterschiedliche statistische Signifikanz vor und nach PSM daran liegen, dass in unserer Arbeit der Anteil der Patienten mit diagnostizierter Hämangiosis carcinomatosa geringer war.

Durch die zunehmende Bedeutung der Parameter Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa wird empfohlen, dass diese bei jedem Patienten mit NSCLC erhoben und dokumentiert werden. Bei anderen Tumorentitäten, wie beim kolorektalen Karzinom oder beim Cervixkarzinom, sind diese beiden Prognosefaktoren laut Leitlinie Teil des pathologischen Befundberichts. Zudem ist Lymphangiosis carcinomatosa, beispielsweise beim Cervixkarzinom, Teil neuer Therapieempfehlungen.

Diese beiden histopathologischen Parameter könnten herangezogen werden, um die Prognose der Patienten mit einer positiven Lymphangiosis carcinomatosa oder Hämangiosis carcinomatosa zu verbessern. Somit könnten Patienten herausgefiltert werden, die ein höheres Risiko dafür aufweisen, nach der chirurgischen Resektion Rezidive oder Metastasen zu entwickeln. Durch eine Therapieanpassung, wie eine adjuvante Chemotherapie, könnte das Überleben der Betroffenen verbessert werden.

2. Einleitung

Lungenkrebs ist eine der häufigsten durch Malignome bedingten Todesursachen in Deutschland.¹ Lungenkarzinome oder Bronchialkarzinome sind bösartige, epitheliale Lungentumoren.² Es erfolgt zudem eine histologische Differenzierung zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC, small-cell lung cancer) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, non-small-cell lung cancer).³ Die meisten Lungenkrebsfälle sind auf den histologischen Subtypen NSCLC zurückzuführen.⁴ Bei einem Großteil der Betroffenen mit Lungenkrebs wird ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung diagnostiziert, das mit einer schlechten Prognose verbunden ist.⁵ Bedingt wird dies durch ein unspezifisches Beschwerdebild und ein spätes Auftreten von Symptomen.³

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Lungenkarzinoms zählen die inhalativen Substanzen. Hier steht insbesondere der Nikotinkonsum im Vordergrund. Raucher zeigen im Vergleich zu Nicht-Rauchern ein höheres Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken.^{1,3} Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome gehören zu den wichtigsten Subtypen des NSCLC. Dabei ist die Mehrheit der Plattenepithelkarzinome mit Rauchen assoziiert.⁶

Zu den Therapiemöglichkeiten gehören die chirurgische Resektion, die Chemotherapie, die Strahlentherapie sowie die zielgerichtete Therapie. Die Therapieentscheidung richtet sich nach der Stadieneinteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC), die wiederum auf der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes/Lymphknoten, (Fern-)Metastase) beruht.^{5,7} Diese Klassifikation ermöglicht ein standardisiertes und einheitliches Vorgehen die Tumorerkrankung individuell zu beschreiben. Zur TNM-Klassifikation gehören neben der Tumorgroße, dem Lymphknotenstatus und den Fernmetastasen auch fakultative Parameter wie die Lymphangiosis carcinomatosa (L, Lymphgefäßinvasion) und Hämangiosis Carcinomatosa (V, Veneninvasion).⁸

2.1. Epidemiologie

Lungenkrebs ist eine der häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen in Deutschland. Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts (RKI) machte Lungenkrebs mit jeweils 13% bzw. 9,8% aller Krebsneuerkrankungen im Jahr 2020 bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Tumorlokalisation aus. Es erkrankten 2020 34100 männliche und 22590 weibliche Patienten an Lungenkrebs. Dabei wiesen Frauen zwischen 70 und 74 Jahre im Zeitraum von 2019-2020 die höchste Inzidenzrate auf. Bei den Männern war die Altersgruppe 75 bis 79 Jahre am häufigsten betroffen.¹

Lungenkrebs machte im Jahr 2020 bei Männern 22,2% aller Krebssterbefälle aus und lag damit an erster Stelle bei den durch Malignome verursachten Sterbefällen. Bei Frauen stand

er mit 16,3%, nach Brustkrebs, an zweiter Stelle. Des Weiteren starben im Jahr 2021 ungefähr 17400 weibliche und 27200 männliche Erkrankte daran. Das mittlere Sterbealter betrug bei Frauen 71 Jahre und bei Männern 72 Jahre.¹

Hinzu kommt, dass Lungenkrebs in Überlebensanalysen eine schlechte Prognose aufweist. Im Zeitraum von 2019-2020 betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen 25% und bei Männern nur 19%. Nach 10 Jahren betrug die Überlebensrate jeweils nur noch 19% bzw. 14%.¹

Das NSCLC macht ca. 80% aller bösartigen Neubildungen der Lunge aus. Dessen Subtypen Adeno- und Plattenepithelkarzinome machen die meisten Fälle aus.⁴ Wie den RKI-Daten zu entnehmen ist, stellen Adenokarzinome mit 49% bei Frauen und 40% bei Männern im Zeitraum von 2019 bis 2020 den größten Anteil unter den histologischen Subtypen dar. An zweiter Stelle stehen die Plattenepithelkarzinome, die mit 27% häufiger bei Männern anzutreffen sind, im Vergleich zu einem Anteil von nur 15% bei Frauen.⁹

2.2. Ätiologie

2.2.1. Risikofaktoren

Inhalative Noxen gehören zu den wesentlichen Risikofaktoren bei der Entstehung eines Bronchialkarzinoms. Der bedeutsamste Vertreter ist hier das Tabakrauchen, gefolgt von weiteren karzinogenen Stoffen wie Chromverbindungen, Asbest, Arsen, Nickel und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe.³

In Deutschland werden bei Männern 89% der Lungenkrebstodesfälle durch das Rauchen verursacht, bei Frauen 83%.¹⁰ Vergleicht man Nicht-Raucher mit Rauchern so weisen letztere ein 12- bis 22-fach höheres Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken auf. Wichtig ist hierbei die Berücksichtigung der Dauer sowie der Menge des Rauchens.³

Darüber hinaus erhöht ebenfalls das Passiv-Rauchen (Rauchexposition) das Lungenkrebsrisiko.¹¹ Bei einer Rauchexposition steigt das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken um 20-30%.¹⁰

Gemäß dem RKI werden bei Männern neun von zehn Lungenkrebserkrankungen durch das aktive Rauchen verursacht. Bei Frauen sind es acht von zehn Erkrankungsfällen.¹ Das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken ist auch bei Ex-Rauchern erhöht. Laut einer Analyse von Simonato et al. 2001 verfügen Männer die Tabak konsumieren über ein 24-fach höheres Erkrankungsrisiko, während Ex-Raucher ein 7,5-fach höheres Risiko aufweisen. Beim weiblichen Geschlecht ist das Erkrankungsrisiko 8,7-fach bzw. 2-fach höher.¹²

Allerdings sind ungefähr 9-15 von 100 Erkrankungsfällen anderen kanzerogenen Stoffen als Rauchen geschuldet.^{1,9} Hierbei spielen berufliche Karzinogene eine besonders wichtige Rolle. Asbest und Siliziumdioxid gehören zu den bedeutendsten beruflichen Noxen, die zu einem

Lungenkarzinom als anerkannte Berufskrankheit führen können.⁷

Außerdem steigert Radon als weiterer Risikofaktor auch das Lungenkrebsrisiko. Bei der Inhalation dieses radioaktiven Stoffes ist das Bronchialepithel der Alpha-Strahlung direkt exponiert.¹³ Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) sind weltweit 3-14% der Lungenkrebsfälle auf Radon zurückzuführen.¹⁴

2.2.2. Pathogenese und histologische Einteilung

Basierend auf der aktuellen WHO-Klassifikation (2021) werden Lungentumore in epitheliale Tumoren, neuroendokrine Neoplasien, Tumoren des ektopen Gewebes, mesenchymale Tumoren und hämatolymphoide Tumoren eingeteilt. Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome gehören gemäß dieser Klassifikation zu den epithelialen Tumoren.²

Darüber hinaus wird beim Bronchialkarzinom zwischen dem SCLC und dem NSCLC unterschieden.³ Beim NSCLC gehören die Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome zu den häufigsten histologischen Subtypen, gefolgt von den großzelligen Karzinomen.⁴ Die großzelligen Karzinome sind aggressive Lungentumoren und histologisch kaum differenziert.⁶ Diese finden sich in nur etwa 5% der Fälle.⁴

Verschiedene Substanzen, wie beispielsweise das Zigarettenrauchen, führen über eine karzinogene Wirkung zu molekularen Veränderungen in der Schleimhaut der Bronchien. Im Verlauf kommt es zu Metaplasien und später zu Dysplasien des Epithelgewebes, welche die Vorstufe zum Carcinoma in situ darstellen. Eine Zunahme der molekularen Aberrationen führt schließlich zu einem invasiven Karzinom. Dafür verantwortlich sind unter anderem Genmutationen.⁶

Patienten mit diagnostiziertem Adenokarzinom zeigen zu etwa 30% eine Kirsten-Rat-Sarcoma-Mutation (KRAS). Beim Plattenepithelkarzinom sind es nur ca. 5% der Fälle. Außerdem ist diese Mutation häufiger bei Rauchern anzutreffen. KRAS ist ein Signalprotein, welches ein Bestandteil des Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Signalwegs (EGFR) ist. Dieses Signalprotein kann als Onkogen diesen Weg aktivieren und zu einem übermäßigen Wachstum der Tumorzellen führen.¹⁵

Hinzu kommen weitere aktivierende Mutationen, die den EGF-Rezeptor (insbesondere Exon 19 und 21) betreffen. In den westlichen Ländern wie den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und Westeuropa sind 10-16% der Adenokarzinome auf EGFR-Mutationen zurückzuführen. Eine weitere Mutation stellt die Translokation des Anaplastic-Lymphoma-Kinase-Gens (ALK) dar, aus dem das Fusionsprodukt Echinoderm-Microtubule-Associated-Protein-Like-4-ALK (EML4-ALK) hervorgeht. Diese Mutation kommt typischerweise beim Adenokarzinom vor. Davon sind 1-10% aller NSCLC-Patienten betroffen. Bei einem geringen Anteil, etwa 1-3% der NSCLC-Patienten, kann eine Translokation des ROS-Proto-Oncogene-1 (ROS-1) gefunden werden, die am häufigsten bei Adenokarzinomen vorkommt. Die

EGFR-, ALK- und ROS1-Mutationen sind häufiger bei leichten Rauchern (Light-Smoker) oder Nie-Rauchern (Never-Smoker) anzutreffen.¹⁶

2.3. Prävention und Früherkennung

Rauchen spielt hinsichtlich der Vorbeugung von Lungenkarzinomen eine besonders wichtige Rolle. Da 85% aller Lungenkrebstodesfälle mit Rauchen assoziiert sind, empfiehlt die S3-Leitlinie das Tabakrauchen zu vermeiden oder zu beenden. Darüber hinaus sollte eine Exposition durch Passivrauchen vermieden werden.⁷

Zudem korreliert der Zeitpunkt der Beendigung des Tabakkonsums vor dem Eintreten der Erkrankung mit der Prognose, wie die Studie von Zhou et al. 2006 zeigt. Patienten mit NSCLC, die zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose noch geraucht haben, wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% auf. Im Vergleich dazu betrug die Überlebensrate bei Ex-Rauchern die seit 9-17 Jahren nicht mehr geraucht haben 59% und bei Nie-Rauchern 76%.¹⁷

Des Weiteren sollen Arbeitsschutzvorschriften und Verordnungen am Arbeitsplatz die Gefahr minimieren die von kanzerogenen Stoffen ausgeht. Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen dienen auch einer Sekundärprävention, besonders unter Berücksichtigung der langen Latenzzeit bis zur Manifestation von Lungenkrebs bei bestimmten Noxen.⁷

Übersichtsaufnahmen des Thorax und Sputumzytologie werden von der Leitlinie als Möglichkeiten der Früherkennung bei asymptomatischen Risikopatienten nicht empfohlen. Allerdings ziehen asymptomatische Risikopatienten in der Altersgruppe von 50 bis 75 Jahren, die ≥ 15 Zigaretten pro Tag für mindestens 25 Jahre oder ≥ 10 Zigaretten pro Tag für mindestens 30 Jahre geraucht haben und keine oder weniger als 10 Jahre Nikotinkarenz aufweisen, ein Nutzen von einer jährlichen Niedrigdosis-Computertomographie(CT)-Untersuchung.⁷

Eine große Studie aus den USA (National Lung Screening Trial) kam zu dem Ergebnis, dass eine jährliche Niedrigdosis-CT, durchgeführt bei Personen mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom, zu einer Senkung der Lungenkrebssterblichkeit führt.¹⁸ Die NELSON-Studie (Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial) zeigte ähnliche Ergebnisse. Die Lungenkrebspezifische Mortalität wurde dadurch signifikant reduziert.¹⁹

Von der US Preventive Services Task Force (USPSTF) wird in den USA ein jährliches Screening von Risikopatienten für ein Lungenkarzinom mittels Niedrigdosis-CT empfohlen. Als Zielgruppe wurden dabei Patienten zwischen 50 und 80 Jahren festgelegt, die eine Raucheranamnese von 20 pack years aufweisen und zum Zeitpunkt der Anamnese rauchen oder innerhalb der letzten 15 Jahre damit aufgehört haben.²⁰

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen in Deutschland hat seit Oktober 2020 das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Niedrigdosis-CT-Screening für

Lungenkarzinome als positiv bewertet.²¹ Außerdem ist seit dem 01.07.2024 eine vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz erlassene Verordnung in Kraft getreten, in der ein Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis-CT unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt wird.²²

2.4. Klinische Symptomatik

Das Lungenkarzinom zeichnet sich durch ein spätes Auftreten der Symptome aus. In frühen Stadien kann es zu unspezifischen Beschwerden wie Husten und Auswurf kommen, die aber für diese Erkrankung nicht pathognomonisch sind. Fortgeschrittene Stadien sind durch Symptome wie Atemnot, Heiserkeit, Fieber, Gewichtsverlust und Thoraxschmerzen gekennzeichnet.³

Laut einer spanischen Registerstudie aus dem Jahr 2020 treten Husten und Thoraxschmerzen mit jeweils ca. 33% bzw. 25% bei Patienten mit NSCLC am häufigsten auf. Etwa 46% der untersuchten Patientenkohorte wiesen das UICC-Stadium IV auf. In diesem Stadium machten Husten mit ca. 34% und Dyspnoe mit ca. 27% die häufigsten Beschwerden aus.²³

Therapieresistente Erkältungskrankheiten, rezidivierende Pneumonien oder Hämoptysen können Hinweise einer Lungenkarzinomerkrankung sein. Abhängig von der Tumorausdehnung kann es zu spezifischen Beschwerden wie Schluckstörungen, Heiserkeit, Belastungsdyspnoe oder obere Einflusstauung kommen. Je nach Metastasierungsort können weitere Symptome wie neurologische Ausfälle und Krampfanfälle bei Hirnbefall oder Schmerzen bei Infiltration von Knochen, Pleura und Perikard auftreten.³

Darüber hinaus sind paraneoplastische Syndrome ein häufiges Begleitphänomen der Lungenkarzinome. Die meisten paraneoplastischen Syndrome sind besonders beim SCLC anzutreffen. Dazu zählen z.B. das ektopische Cushing-Syndrom, das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons, zerebelläre Degeneration sowie die limbische Enzephalopathie. Beim NSCLC kann eher eine Hyperkalzämie, Dermatomyositis, hypertrophische Osteoarthropathie oder eine Venenthrombose auftreten.³

2.5. Klassifikation des Lungenkarzinoms

Die TNM-Klassifikation spielt eine entscheidende Rolle bei der individuellen Therapieentscheidung bei Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung. Zudem können über diese Klassifikation Informationen zur Prognose eines Patienten gewonnen sowie Behandlungsergebnisse besser beurteilt werden. Diese Klassifikation basiert auf der anatomischen Ausbreitung der Erkrankung und besteht aus den drei Elementen T, N und M. Der Buchstabe T steht für die Ausbreitung des Primärtumors, abhängig von der Größe und Infiltrationstiefe des Tumors, wie in Tabelle 1 dargestellt. Der Buchstabe N steht für die

Ausbreitung des Tumors in die regionären Lymphknoten und M für die Fernmetastasen. Zur Schweregradeinteilung des Tumors finden klinische, radiologische und endoskopische Untersuchungen sowie chirurgische Explorationen Anwendung.⁸

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (8. Auflage): T - Primärtumor ⁸

T-Kategorie	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	größte Ausdehnung des Tumors $\leq 3\text{cm}$, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T1a(mi)	minimal invasives Adenokarzinom
T1a	größte Ausdehnung des Tumors $\leq 1\text{cm}$
T1b	größte Ausdehnung des Tumors $> 1\text{cm}$ und $\leq 2\text{cm}$
T1c	größte Ausdehnung des Tumors $> 2\text{cm}$ und $\leq 3\text{cm}$
T2	größte Ausdehnung des Tumors $> 3\text{cm}$ und $\leq 5\text{cm}$ <u>oder</u> Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor befällt Hauptbronchus, unabhängig vom Abstand zur Carina aber ohne Befall der Carina • Tumor infiltriert viszerale Pleura • assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganze Lunge einnehmend
T2a	größte Ausdehnung des Tumors $> 3\text{cm}$ und $\leq 4\text{cm}$
T2b	größte Ausdehnung des Tumors $> 4\text{cm}$ und $\leq 5\text{cm}$
T3	größte Ausdehnung des Tumors $> 5\text{cm}$ und $\leq 7\text{cm}$ <u>oder</u> Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard; <u>oder</u> separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
T4	größte Ausdehnung des Tumors $> 7\text{cm}$ <u>oder</u> Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennter Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite

T-Tumor, N-Nodes, M-Metastasen

Die TNM-Klassifikation kann sowohl klinisch (cTNM), als auch pathologisch (pTNM) angewandt werden. Die klinische Klassifikation wird prätherapeutisch erhoben, basierend auf den gesammelten Untersuchungsergebnissen, wie beispielsweise durch klinische und radiologische Befunde sowie durch Endoskopien und Biopsien. Dies ist entscheidend für die Auswahl des passenden therapeutischen Ansatzes.⁸

Die pathologische Klassifikation wird dagegen postoperativ bestimmt und besonders bei der Entscheidungsfindung im Hinblick auf eine adjuvante Therapie berücksichtigt. Zudem können damit die Prognose und die Behandlungsergebnisse besser beurteilt und angepasst werden. Um die pT-Kategorie bestimmen zu können, ist eine Resektion des Primärtumors notwendig. Zur Bestimmung des pN-Stadiums ist die Entfernung einer ausreichenden Anzahl der regionären Lymphknoten erforderlich, um zuverlässig das Fehlen von Lymphknotenmetastasen (pN0) feststellen zu können und zugleich das höchste pN-Stadium bestimmen zu können. Eine detailliertere Darstellung der N-Stadien findet sich in Tabelle 2.⁸

Durch die aktuelle Leitlinie wird eine histologische Untersuchung aller Lymphknoten, die im präoperativen Tumorstaging, bei einer Mediastinoskopie oder einer videoassistierten mediastinalen Lymphadenektomie entfernt wurden, empfohlen. Dadurch sollen die Metastasen in die regionären Lymphknoten möglichst vollständig erfasst werden.⁷

Tabelle 2: TNM-Klassifikation (8. Auflage): N - Regionäre Lymphknoten ⁸

N-Kategorie	Beschreibung
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

T-Tumor, N-Nodes, M-Metastasen

Zu den regionären Lymphknoten gehören die mediastinalen, hilären, lobären, segmentalen, subsegmentalen sowie Skalenus- und supraklavikulären Lymphknoten.⁸ Lungenkarzinome zeigen früh und häufig eine lymphogene Metastasierung in die regionären Lymphknoten, insbesondere in die mediastinalen und hilären Lymphknoten.⁶

Darüber hinaus streuen Lungenkarzinome früh hämatogen. Sie metastasieren in 40% der Fälle am häufigsten in die Leber, gefolgt von 30% in die Nebennieren, in den Knochen mit 5-

25% sowie das Gehirn mit 10%.⁶ Der Befall von nicht-regionären Lymphknoten wird ebenfalls als Fernmetastase betrachtet. Ein pM1 Stadium bezeichnet dabei das Vorliegen von mikroskopisch gesicherten Fernmetastasen. Die einzelnen M-Stadien sind in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.⁸

Tabelle 3: TNM-Klassifikation (8. Auflage): M - Fernmetastasen ⁸

M-Kategorie	Beschreibung
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss
M1b	Eine extrathorakale Metastase in einem Organ
M1c	Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder multiplen Organen

T-Tumor, N-Nodes, M-Metastasen

Das histopathologische Grading liefert wichtige Informationen bezüglich des Differenzierungsgrades eines Tumors.⁸ Eine schlechte Differenzierung ist mit einer schlechteren Prognose verbunden.²⁴ Gemäß der Leitlinie soll für die Adenokarzinome das Gradingssystem der aktuellen WHO-Klassifikation (5. Auflage, 2021)² verwendet werden. Diese basiert auf der histologischen Typisierung des Adenokarzinoms, wie in Tabelle 4 dargestellt. Für Plattenepithelkarzinome und adenosquamöse Karzinome kann auch ein dreistufiges Gradingssystem (G1-G3) verwendet werden. Jedoch gibt es bezüglich der heranzuziehenden Kriterien nicht genügend Daten.⁷

Tabelle 4: Grading des invasiven nicht-muzinösen Adenokarzinoms (5. Auflage der WHO-Klassifikation, 2021) ^{2,7}

Differenzierungsgrad	Histologisches Muster
gut differenziert (G1)	prädominant lepidisch und < 20% high-grade Muster
mäßig differenziert (G2)	prädominant azinär oder papillär und < 20% high-grade Muster
schlecht differenziert (G3)	Jeder Tumor mit ≥ 20% high-grade Muster (solide, mikropapillär, kribriform oder komplexes glanduläres Muster)

Die UICC legt auf Basis der TNM-Klassifikation die Stadien für das Lungenkarzinom fest und aktualisiert diese regelmäßig. Die Klassifikation der 8. Auflage wird in Tabelle 5 dargestellt.⁸

Die UICC-Stadieneinteilung spielt für die Abschätzung der Prognose und für die Therapieplanung eines Patienten eine wesentliche Rolle. Laut der Leitlinie soll diese Klassifikation bei allen Patienten mit Lungenkarzinom erhoben werden.⁷ Durch diese internationale Klassifikation können klinische Erfahrungen einfacher austauschbar sowie vergleichbar gemacht werden. Stadium 0 wird Erkrankungsfällen mit diagnostiziertem „Carcinoma in situ“ zugeordnet. Wenn der Tumor nur das Ursprungsorgan befällt, dann gehören die Betroffenen je nach Konstellation zum Stadium I oder II. Stadium III ist zusätzlich durch lokale Lymphknotenmetastasen gekennzeichnet. Wenn Fernmetastasen diagnostiziert werden, dann liegt ein Stadium IV der Erkrankung vor. Metastasen, die 0,2 cm oder kleiner sind, werden als Mikrometastasen bezeichnet und können durch den Zusatz „mi“ gekennzeichnet werden.⁸

Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC (8. Auflage)⁸

UICC-Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
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, T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T1a-c, T2a, T2b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a, M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Union Internationale Contre le Cancer (UICC); T-Tumor, N-Nodes, M-Metastasen

Das Stadium IIIA wird wegen der hohen therapeutischen Bedeutung zusätzlich nach der Robinson-Klassifikation²⁵ weiter eingeteilt. Die einzelnen Subgruppen sind nicht nur für die Therapie, sondern auch für die Prognose wichtig. Hierfür soll die N2-Kategorie, die den ipsilateralen, mediastinalen oder subkarinalen Lymphknotenbefall beinhaltet, näher beschrieben werden. Eine detailliertere Beschreibung dieser Klassifikation ist der Tabelle 6 zu entnehmen.⁷

Tabelle 6: Klassifikation des Stadiums IIIA nach Robinson ^{7,25}

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	Inzidenteller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
IIIA ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA ₃	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder Positronenemissionstomographie
IIIA ₄	“Bulky“ (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3 cm mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten

Eine wesentliche Ergänzung zur TNM-Klassifikation stellt zudem die R-Klassifikation dar, die den Residualtumor nach der Behandlung beschreibt. Diese ist in der untenstehenden Tabelle 7 abgebildet. Die Bestimmung und Dokumentation des Resttumors insbesondere nach der chirurgischen Therapie ist besonders wichtig, da dieser Parameter Informationen über den Therapieerfolg, Therapieplan und die Prognose liefert.⁸

Tabelle 7: R-Klassifikation – Residualtumor ⁸

R-Stadium	Beschreibung
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Es können außerdem noch andere histopathologische Parameter erhoben werden, welche die Tumorausbreitung umfassender beschreiben können. Dazu gehören die sogenannten fakultativen Deskriptoren: Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und perineurale Invasion. Diese Parameter beschreiben den Befall eines Gefäßes oder eines Nerven und werden je nach Erkrankungsfall wie in den Tabellen 8-10 angegeben.⁸

Tabelle 8: L-Klassifikation – Lymphgefäßinvasion ⁸

L-Stadium	Beschreibung
LX	Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

Tabelle 9: V-Klassifikation – Veneninvasion ⁸

V-Stadium	Beschreibung
VX	Veneninvasion kann nicht beurteilt werden
V0	Keine Veneninvasion
V1	Mikroskopische Veneninvasion
V2	Makroskopische Veneninvasion

Tabelle 10: Pn-Klassifikation – Perineurale Invasion ⁸

Pn-Stadium	Beschreibung
PnX	Perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden
Pn0	Keine perineurale Invasion
Pn1	Perineurale Invasion

2.6. Definition von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa in Studien

Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa werden in verschiedenen Studien als unabhängige Prognoseparameter angesehen.^{26,27}

Samejima et al. 2019 definierten in Ihrer Studie die Lymphangiosis carcinomatosa, auch Lymphgefäßinvasion genannt, als die Anwesenheit von Tumorzellen in lymphatischen Gefäßen, immunhistochemisch nachgewiesen in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-

Färbung) und D2-40-Färbung (Antikörper gegen lymphatische Endothelien). Hämangiosis carcinomatosa, auch Veneninvasion genannt, wurde durch den Nachweis einer Gefäßlumeninvasion oder Gefäßwanddestruktion in der HE- und in der Elastika-van-Gieson-Färbung (EvG) definiert.²⁸

Eine genauere Definition zu Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa lieferte Ramnefjell et al. 2017. Als Hämangiosis carcinomatosa galt eine Gruppe von Tumorzellen umgeben von einer Endothelschicht oder von einer muskulären Wandschicht mit elastischen Fasern, mit möglichem Vorkommen von Erythrozyten im Gefäßlumen. Als Lymphangiosis carcinomatosa wurden dagegen Tumorzellen in Gefäßen ohne Nachweis einer muskulären und elastischen Schicht definiert. Die Autoren konnten in Ihrer Studie darlegen, dass diese histopathologischen Parameter getrennte, unabhängige Prognosefaktoren beim NSCLC darstellen.²⁹

Manche Autoren wie Shimada et. al 2010 haben bei NSCLC-Patienten zwischen einer intratumoralen und einer extratumoralen Gefäßinvasion unterschieden. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer extratumoralen Gefäßinvasion eine höhere Inzidenz einer Fernmetastasierung besteht. Dies könnte daran liegen, dass dieser Parameter einen Teil des Prozesses der Metastasierung darstellt.³⁰

In der Studie von Wagner et al. 2011 korrelierte die KRAS-Genamplifikation bei Patienten mit diagnostiziertem Adenokarzinom mit einer vermehrten Gefäßinvasion. Somit könnte eine Gefäßinvasion Hinweise auf die Tumorbilogie und seine Aggressivität geben.³¹

Auch in Metaanalysen wird die schlechte Prognose der NSCLC-Patienten mit Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa damit assoziiert, dass diese Faktoren einen wesentlichen Schritt in der Verbreitung des Tumors und somit der Bildung der Metastasen darstellen könnten.^{26,27}

2.7. Therapie des NSCLC

Die Therapie des NSCLC richtet sich nach dem zugehörigen UICC-Stadium und nach den Komorbiditäten des Patienten.⁵

2.7.1. UICC-Stadium I und II

Bei den Stadien I und II gilt die operative Therapie als Methode der Wahl in kurativer Absicht. Wichtig ist hierbei, dass hinsichtlich der funktionellen Operabilität eine ausreichende kardiopulmonale Reserve bei den Patienten besteht. Am häufigsten erfolgt eine Lobektomie mit systematischer Lymphknotendisektion. Die Lobektomie sollte bevorzugt minimal invasiv erfolgen. Im Stadium I gilt die videoassistierte thorakoskopische Lungenresektion als Standardtherapie, welche mit einer geringeren postoperativen Morbidität verbunden ist.⁵

Eine weitere Möglichkeit der Lungenresektion stellt die anatomische Segmentresektion dar, die bei Tumoren ≤ 2 cm angewendet wird. Außerdem wird selten, je nach Tumorlokalisation und Resektabilität, eine Pneumonektomie durchgeführt. Dies betrifft insbesondere Tumore, die zentral lokalisiert sind. Bei ausreichendem Sicherheitsabstand kann hier alternativ eine Lobektomie mit Bronchus- bzw. Gefäßmanschettenresektion erfolgen.⁷

Wird eine R0-Situation nicht erreicht, so wird eine Nachresektion empfohlen. Sofern dies nicht möglich ist, sollte eine Strahlentherapie durchgeführt werden. Ebenfalls beim Vorliegen einer funktionellen Inoperabilität sollte im Stadium IA und IB eine Strahlentherapie erfolgen.⁵ Auch bei einer Brustwandinfiltration (T3-Stadium) stellt das Erreichen eines R0-Stadiums einen wichtigen Prognosefaktor dar. Gemäß der Leitlinie sollte deshalb eine en bloc Resektion erfolgen.⁷

Eine neoadjuvante Systemtherapie wird im Stadium I nicht empfohlen.⁷

Patienten im Stadium II sollen dagegen unter bestimmten Voraussetzungen eine Immunchemotherapie präoperativ erhalten. Darüber hinaus soll bei diesen Patienten nach R0-Resektion eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, wenn sie keine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Zudem sollte sich der adjuvanten Chemotherapie, bei Vorliegen bestimmter Mutationen, eine Immuntherapie oder eine molekulare zielgerichtete Therapie anschließen.⁷

Eine adjuvante Systemtherapie kann im Stadium IB unter Berücksichtigung unterschiedlicher Risikofaktoren erwogen werden. Dies soll durch prospektive Studien weiter untersucht werden.⁵

2.7.2. UICC-Stadium III

Das Stadium III weist eine große Heterogenität auf und wird aufgrund dessen in weitere Stadien unterteilt. Für die Therapieplanung soll hierbei sowohl die TNM-Klassifikation, als auch die Robinson-Klassifikation herangezogen werden. Laut der Leitlinie soll der Therapieplan sowie erforderliche Zusatzdiagnostik durch ein Thorax-Onkologisches Tumorboard erörtert und bestimmt werden.⁷ Auch in diesem Stadium wird grundsätzlich ein kuratives Therapieziel verfolgt.⁵

Die Patienten im Stadium IIIA T3N1 und T4N0/1 erhalten eine ähnliche Behandlung wie Patienten im Stadium IIB, eine Resektion mit adjuvanter Systemtherapie. Unter bestimmten Voraussetzungen stellt eine neoadjuvante Systemtherapie eine weitere Alternative dar.⁵

Bei Patienten im Stadium IIIA1 oder IIIA2 liegt definitionsgemäß ein inzidentelles N2-Stadium vor. Diese Patienten sollten nach einer vollständigen chirurgischen Resektion (R0) eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Außerdem sollte bei Betroffenen mit bestimmten Mutationen und Expression des Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1) nach der Chemotherapie, eine Immuntherapie oder zielgerichtete Therapie erfolgen. Zudem sollte eine

sich an die Chemotherapie anschließende Bestrahlung des Mediastinums nicht routinemäßig, sondern nur in bestimmten Fällen durchgeführt werden. Wird eine R0-Resektion nicht erreicht, sollte eine postoperative Strahlentherapie erfolgen.⁷

NSCLC-Patienten im Stadium IIIA3 sollten auch eine multimodale Behandlung erhalten. Eine Möglichkeit wäre die chirurgische Therapie nach neoadjuvanter Therapie. Eine weitere Alternative stellt die definitive Radiochemotherapie dar. Zusätzlich kann bei bestimmten Patientengruppen eine Immuntherapie zum Einsatz kommen.⁷ Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die Induktionschemotherapie mit anschließender Bestrahlung und Operation dar.⁵ Hierbei sollte nach der Operation bei erhöhtem Rezidivrisiko eine Bestrahlung des Mediastinums durchgeführt werden.⁷

Bei Patienten im Stadium IIIA4 und IIIB sollte ebenfalls nach Besprechung im Tumorboard eine multimodale Therapie unter Berücksichtigung einer chirurgischen Resektion erfolgen, falls die Möglichkeit einer R0-Resektion besteht. Liegt eine klare Inoperabilität vor, sollte eine definitive simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden. Letzteres betrifft auch NSCLC-Patienten im Stadium IIIC. Bei Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren (Expression $\geq 1\%$) ohne Krankheitsfortschritt schließt sich eine konsolidierende Immuntherapie an. Gemäß der Leitlinie wird eine konsolidierende Chemotherapie im Anschluss an die definitive Radiochemotherapie nicht empfohlen. Wenn bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA4, IIIB und IIIC kein kurativer Anspruch besteht, sollte eine palliative Strahlentherapie erfolgen.⁷

2.7.3. UICC-Stadium IV

Bei Patienten im Stadium IV ist eine Therapie in kurativer Absicht nur möglich, wenn eine oligometastatische Erkrankung (OMD, Oligometastatic Disease) besteht.⁵ Für die OMD gibt es keine einheitliche Definition. Laut der Leitlinie variiert sie von einer solitären Fernmetastase (M1b) bis hin zu fünf Fernmetastasen. Der Therapieplan wird in interdisziplinären Tumorboards festgelegt und beinhaltet eine multimodale Behandlung. Die Patienten sollten eine lokal ablativ Therapie zur Behandlung des Primärtumors und der Metastasen sowie eine systemische Therapie erhalten. Die Reihenfolge der lokalen und der systemischen Therapie soll individuell bestimmt werden. Organmetastasen können durch ein operatives oder ein radiotherapeutisches Verfahren behandelt werden. Zur systemischen Therapie gehören neben der Chemotherapie auch die Immuntherapie sowie die zielgerichtete Therapie.⁷

Im Stadium IV besteht bei den meisten Patienten kein kurativer Therapieanspruch. Hier stehen die Linderung der tumorbedingten Symptome sowie die Lebenszeitverlängerung im Vordergrund. Diese Patienten erhalten eine individuelle Therapie. Für die Festlegung der optimalen systemischen Therapie sind molekulopathologische und immunhistochemische Untersuchungen sehr wichtig.⁵ Die Therapie richtet sich nach den molekularen Aberrationen des Tumors. Liegt eine bestimmte Mutation wie z.B. eine EGFR-Mutation, ALK- oder ROS1-

Translokation vor, werden zielgerichtete Medikamente eingesetzt, die in den entsprechenden Signalwegen eingreifen. Bei fehlenden therapierbaren genetischen Aberrationen ist die Therapie vom Grad der PD-L1-Expression abhängig, wodurch die Immuntherapie am Patientenfall angepasst wird. Zu einem individuellen Therapiekonzept wird den Patienten zusätzlich eine „Best-Supportive-Care“ Therapie angeboten.⁷

2.7.4. Überleben nach Therapie

Die Überlebensraten nach therapeutischer Intervention nehmen bei Patienten mit NSCLC mit zunehmendem UICC-Stadium kontinuierlich ab. Dies zeigt die durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie präsentierte Studienlage. Basierend auf den angegebenen Überlebensraten wurde die untenstehende Tabelle 11 zur übersichtlicheren Darstellung erstellt. Die höchsten 5-Jahresüberlebensraten wiesen Patienten im Stadium IA und IB, mit über 70% auf. Dagegen lebten nach 5 Jahren nur noch 5-10% der Betroffenen mit Stadium IIIB.⁵

Tabelle 11: 5-Jahresüberlebensraten in den UICC-Stadien IA-IIIB nach Therapie ⁵

UICC-Stadium	5-Jahresüberlebensrate
IA	80-93%
IB	ca. 73%
IIA	60-65%
IIB	53-56%
IIIA	15-40%
IIIB	5-10%

Diese Daten beruhen auf Studien analysiert von der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa stellen in zahlreichen Studien unabhängige Prognosefaktoren beim NSCLC dar.^{28,29,32} Auf dieser Grundlage besteht das Ziel der vorliegenden Arbeit darin, den prognostischen Einfluss dieser histopathologischen Parameter mittels Überlebensanalysen zu untersuchen.

Es erfolgt die retrospektive Auswertung der Daten von Patienten mit NSCLC, die im Institut für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln sowie in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin operiert wurden.

Zuerst soll das Patientenkollektiv näher betrachtet und ein Überblick über die Verteilung der Patientencharakteristika gegeben werden.

Außerdem werden Patientengruppen hinsichtlich der Anwesenheit einer Lymphangiosis carcinomatosa oder einer Hämangiosis carcinomatosa gebildet und die Patientencharakteristika sowie die durchgeführten Überlebenszeitanalysen gegenübergestellt. Darüber hinaus werden die erzielten Ergebnisse mit Daten aus der Literatur verglichen.

Des Weiteren wird erörtert, wie sich die Ergebnisse auf die Therapie auswirken können. In Bezug darauf wird die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie bei Patienten mit NSCLC nach der chirurgischen Resektion diskutiert.

Anschließend wird der Einfluss von Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa auf die Therapieentscheidung bei anderen Tumorentitäten zum Vergleich herangezogen.

Die Untersuchung dieser Zusammenhänge soll einen Beitrag bei der Therapiewahl zur Entwicklung eines individuellen Therapiekonzeptes leisten.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit diagnostiziertem NSCLC untersucht, die im Zeitraum von 2010-2020 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln sowie in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin operiert wurden. In allen Fällen wurde eine muskelsparende Thorakotomie durchgeführt. Das Ausmaß der chirurgischen Resektion beinhaltete eine Segmentektomie, eine Lobektomie, eine Bilobektomie oder eine Pneumonektomie. Zudem haben sich die Patienten stets einer radikalen Lymphadenektomie unterzogen.

Alle Patienten erhielten eine stadiengerechte Therapie nach den Guidelines der European Society of Medical Oncology³³. Abhängig vom Stadium wurde eine adjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie durchgeführt. Zudem wurde individuell eine neoadjuvante Therapie verfolgt.

Berücksichtigt wurden alle Patienten mit einem Stadium I-IV nach UICC-8⁸, die mit kurativem Ziel operiert wurden. Alle Patienten mit NSCLC hatten sich einem vollständigen Staging unterzogen und wurden interdisziplinär in Tumorkonferenzen besprochen. Zum Staging gehörte eine hochauflösende CT (HRCT), Positronenemissionstomographie-CT und Schädel-Magnetresonanztomographie.

Präoperativ erhielten alle Patienten zur Bestimmung der funktionellen Operabilität eine Lungenfunktionsprüfung, wobei insbesondere die Einsekundenkapazität (FEV1) und die Diffusionskapazität (DLCO) der Lunge bestimmt wurden.

Berücksichtigt wurden nur Patienten, bei denen vollständige Daten in Bezug auf die pathologische TNM-Klassifikation vorlagen.

Es wurden hinsichtlich Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa jeweils zwei Patientengruppen (L0 vs. L1; V0 vs. V1) gebildet. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wurden die Datensätze von insgesamt 1164 Patienten ausgewertet.

3.2. Retrospektive Datenerhebung

3.2.1. Methode

Sämtliche Daten wurden anonymisiert aus dem Krankenhaus-Informationssystem ORBIS des Universitätsklinikums Köln und der Charité-Universitätsmedizin Berlin erhoben. Entnommen wurden die benötigten Informationen aus den vorliegenden Arztbriefen, Befunden, Anamnesebögen, Operationsberichten und Anästhesieprotokollen. Diese wurden

anonymisiert in eine Datenbank übertragen. Die Zusammenstellung der Datenbank wurde mit freundlicher Unterstützung von PD Dr. med. Georg Schlachtenberger (Oberarzt in der Thoraxklinik St. Hildegardis Krankenhaus Köln, habilitiert in der Uniklinik Köln) und Dr. med. Simon Schallenberg (Facharzt im Institut für Pathologie in der Charité-Universitätsmedizin Berlin) durchgeführt und zum Zweck dieser Arbeit anonymisiert bereitgestellt.

3.2.2. Patientendaten und Rauchverhalten

Persönliche Daten der Patienten, wie das Alter zum Zeitpunkt der Operation und das Geschlecht, wurden anonymisiert erhoben.

Zudem wurden Daten zum Tabakkonsum der Betroffenen erfasst. Dabei wurde die Rauchmenge in pack years angegeben. Diese wurde errechnet durch die Multiplikation der Menge der täglich konsumierten Zigarettenspackungen und der Raucherjahre (siehe Tabelle 12).

3.2.3. Diagnose und Operation

Es wurden weitere Daten bezüglich der Diagnose sowie des operativen Verfahrens erhoben. Der histologische Subtyp wurde aus den pathologischen Briefen dokumentiert. Festgehalten wurde außerdem die Tumorlokalisation in Bezug auf den betroffenen Lungenlappen. Eine detailliertere Darstellung kann der Tabelle 12 entnommen werden.

Das angewendete Operationsverfahren wurde aus den Operationsberichten erhoben. Sofern auch ein intraoperativer Schnellschnitt erfolgte, wurde dies festgehalten. Einige Patienten hatten wegen der Tumorgröße eine neoadjuvante Therapie erhalten, welche ebenfalls dokumentiert wurde.

3.2.4. Tumorklassifikation

Bei allen Patienten erfolgte eine retrospektive, detaillierte Tumordokumentation. Zusätzlich zur histopathologisch festgestellten Diagnose wurde auch die entsprechende TNM-Klassifikation erhoben.

Die Tumorgröße wurde in cm angegeben. Zusätzlich zum N-Stadium wurden weitere Daten zu den Lymphknoten gesammelt. Von besonderem Interesse ist der Lymphknotenquotient (LNR, Lymph-Node-Ratio). Er beschreibt die Anzahl der positiven Lymphknoten im Verhältnis zur Anzahl der analysierten Lymphknoten.^{34,35} Hierfür wurden die Anzahl der analysierten Lymphknoten und die der positiven Lymphknotenstationen festgehalten.

Darüber hinaus wurden weitere Parameter wie L-, V-, R- und G-Status des Tumors dokumentiert. Zusätzlich zum G-Stadium (Differenzierungsgrad) G1-G3 wurde auch das G-Stadium (yG) festgehalten, das nach einer neoadjuvanten Therapie diagnostiziert wurde.

Diese Daten stammen aus den Arztbriefen des pathologischen Instituts der Uniklinik Köln und der Charité-Uniklinik Berlin.

Des Weiteren wurde das UICC-Stadium nach der 8. Auflage erhoben.⁸ Dies wurde auch für Patienten bestimmt, bei denen das Stadium nicht auf der neuesten Auflage basierte. Dementsprechend wurde bei diesen Patienten das UICC-Stadium abgeändert und in die neuste Auflage überführt.

3.2.5. Nachsorge

Im Rahmen der Nachsorge wurden Daten zum Auftreten von Rezidiven und Metastasen erfasst. Außerdem wurde bei Sterbefällen der Tod des Patienten dokumentiert. Es wurden Follow-Up-Daten aus dem Landeskrebsregister (Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI in Berlin) durch die teilnehmenden Lungenzentren (Uniklinik Köln, Charité Berlin) gesammelt.

Tabelle 12: Übersicht der erfassten Daten im Rahmen der Tumordokumentation des untersuchten Patientenkollektivs

Daten	Beschreibung
Patient	Alter bei der Operation, Geschlecht (männlich, weiblich)
Nikotinkonsum	Zigarettenanzahl prä- und postoperativ, Zeitraum des Tabakkonsums Anzahl pack years (Packungen/Tag x Konsumjahre)
Diagnose	histologische Sicherung präoperativ, histologischer Subtyp (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, andere) Tumorklassifikation (Rechter Oberlappen, Mittellappen, rechter Unterlappen, linker Oberlappen und linker Unterlappen)
TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes/Lymphknoten, (Fern-)Metastasen)	pTNM (Tumorgroße, N0-N2) Stadium nach UICC-8 ⁸ (I-IV), Lymphangiosis carcinomatosa (L0, L1) Hämangiosis carcinomatosa (V0, V1) Resektionsränder (R0, R1) Grading (G1-G3, yG bei Bestimmung des G-Status nach einer neoadjuvanten Therapie)
Operation und sonstige Therapie	operatives Verfahren (Segmentektomie, Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie) intraoperativer Schnellschnitt Neoadjuvanz
Follow-Up	Rezidiv, Metastasen, Todesdatum

Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

3.3. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogrammes SPSS Version 22 und Microsoft Excel.

Bei den Patientencharakteristika handelt es sich sowohl um qualitative als auch um quantitative Merkmale. Die quantitativen Merkmale wie das Alter, der Tabakkonsum (angegeben in pack years), die Tumorgröße und Daten zu Lymphknotenbefall wurden anhand des Mittelwertes und die Streubreite durch die Standardabweichung angegeben. Zur besseren Veranschaulichung wurden in dieser Arbeit Kreisdiagramme gebildet.

Zur Beschreibung der qualitativen Merkmale (kategoriale Variablen) erfolgte die Angabe der Häufigkeiten in Prozent. Kreisdiagramme und Tabellen wurden auch hierbei für die Darstellung von Merkmalen wie Tumorcharakteristika verwendet.

Nach der Beschreibung der Gesamtkohorte wurden zwei Invasionsgruppen/Kohorten hinsichtlich des Parameters Lymphangiosis carcinomatosa und zwei Invasionsgruppen/Kohorten hinsichtlich Hämangiosis carcinomatosa erstellt. Die Patientencharakteristika wurden anhand von statistischen Tests wie dem Student-t-Test, dem exakten Fisher-Test und dem Pearson Chi-Quadrat-Test analysiert. Für die qualitativen Merkmale wurden der Fisher-Test sowie der Pearson Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für die quantitativen Merkmale wurde der Student-t-Test angewendet. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert $<0,05$.

Darüber hinaus wurde eine Propensity-Score-Matching-Analyse (PSM) durchgeführt. Dadurch sollen Störvariablen reduziert und eine Vergleichbarkeit der Invasionsgruppen erreicht werden. Bei Lymphangiosis carcinomatosa wurden für ein Patienten-Matching das Tumorstadium (UICC), das Lymphknotenstadium, die analysierten und die befallenen Lymphknoten, die Tumorphistologie, die Operation, das Grading sowie die Tumorgröße berücksichtigt.

Bei Hämangiosis carcinomatosa wurde ein Patienten-Matching hinsichtlich der Tumorgröße, der Lymphknoten und des Lymphknotenstadiums, des Differenzierungsgrades sowie des UICC-Stadiums durchgeführt.

Die Überlebensanalyse wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Bestimmt wurden das krankheitsfreie Intervall und das Gesamtüberleben. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurden die Ein-Jahres-Überlebensrate, die Drei-Jahres-Überlebensrate und die Fünf-Jahres-Überlebensrate ermittelt. Diese Endpunkte wurden für die Gesamtkohorte und jeweils für die L- und V-Kohorten bestimmt. Dargestellt wurden die Überlebenszeiten der Invasionsgruppen in Kaplan-Meier-Kurven. Die Signifikanzen der Überlebenskurven wurden anhand des Log-Rank-Tests validiert.

Außerdem wurden die Überlebenszeiten in den L- und V-Invasionsgruppen sowohl vor der PSM-Analyse als auch danach bestimmt und mittels Log-Rank-Test validiert. Für alle statistischen Tests in dieser Arbeit wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der retrospektiven Analyse der Gesamtkohorte von 1164 Patienten sowie der jeweiligen Invasionssubgruppen hinsichtlich der histopathologischen Parameter Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis Carcinomatosa vor und nach PSM dargestellt.

Es handelt sich hier um Patienten mit NSCLC, die in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln sowie in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von 2010 bis 2020 operiert wurden.

4.1. Patienten- und Tumorcharakteristika der Gesamtkohorte

4.1.1. Alter und Geschlecht

Im Gesamtkollektiv von 1164 Patienten betrug der Altersdurchschnitt $66,1 \pm 9,2$ Jahre. Der Anteil der männlichen Patienten lag bei 64,3% (siehe Abbildung 1).

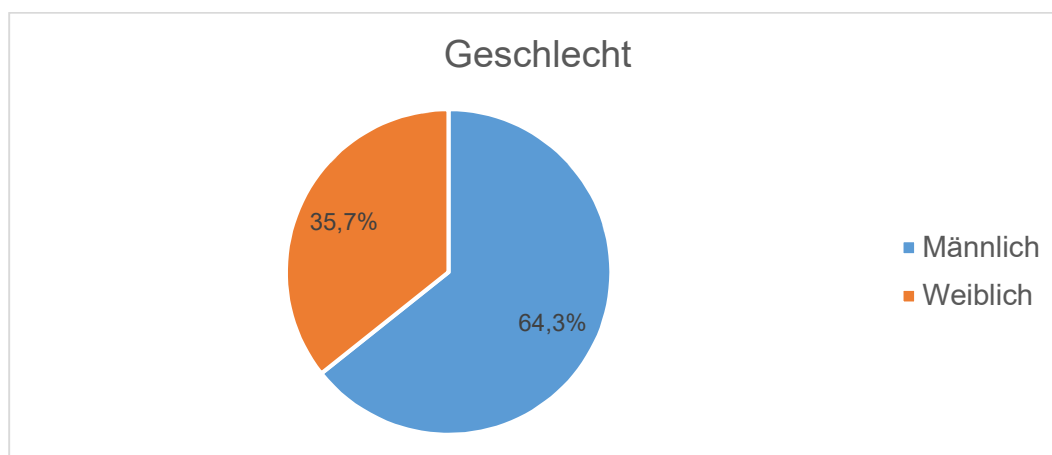


Abbildung 1: Verteilung des Geschlechtes in der Gesamtkohorte

4.1.2. Rauchverhalten

Im gesamten Patientenkollektiv lag die Rauchmenge bei durchschnittlich $43,6 \pm 22,2$ pack years (Packungen pro Tag x Raucherjahre).

4.1.3. Tumorhistologie

Eine Verteilung der histologischen Subtypen wird in Abbildung 2 dargestellt.

Die meisten diagnostizierten Lungenkarzinome waren mit einem Anteil von ca. 60%

Adenokarzinome. Plattenepithelkarzinome machten etwa 33% der Fälle aus.

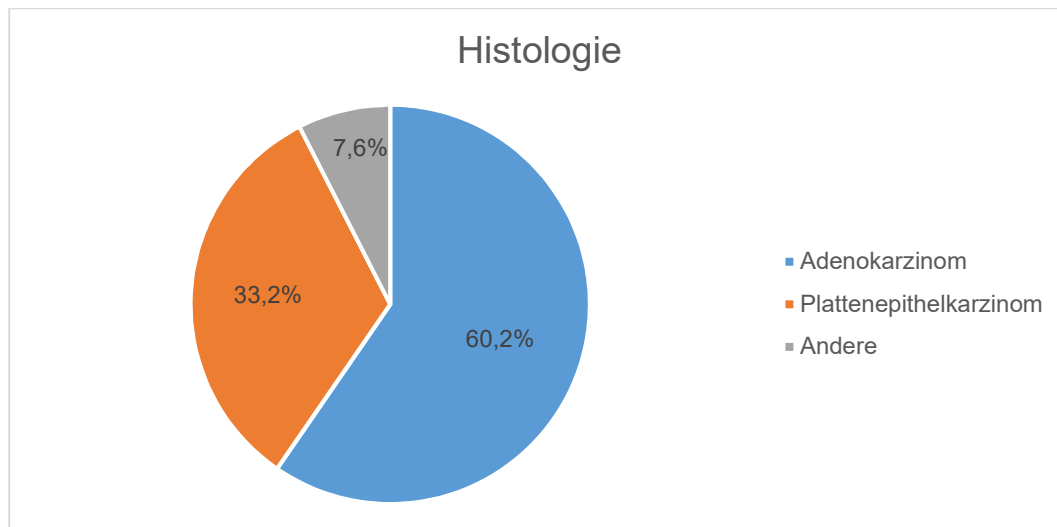


Abbildung 2: Histologische Subtypen in der Gesamtkohorte

4.1.4. Tumorlokalisation

Die folgende Abbildung 3 gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Tumore in den Lungenlappen.

Bei den meisten Patienten befand sich das Lungenkarzinom in den beiden Oberlappen. Bei rund einem Viertel der Patienten wurde der Tumor im rechten Oberlappen diagnostiziert. Damit war dieser am häufigsten betroffen. Der linke Oberlappen war bei etwa 21% der Patienten vom Tumor befallen. Der linke Unterlappen und der Mittellappen waren hingegen am seltensten betroffen.

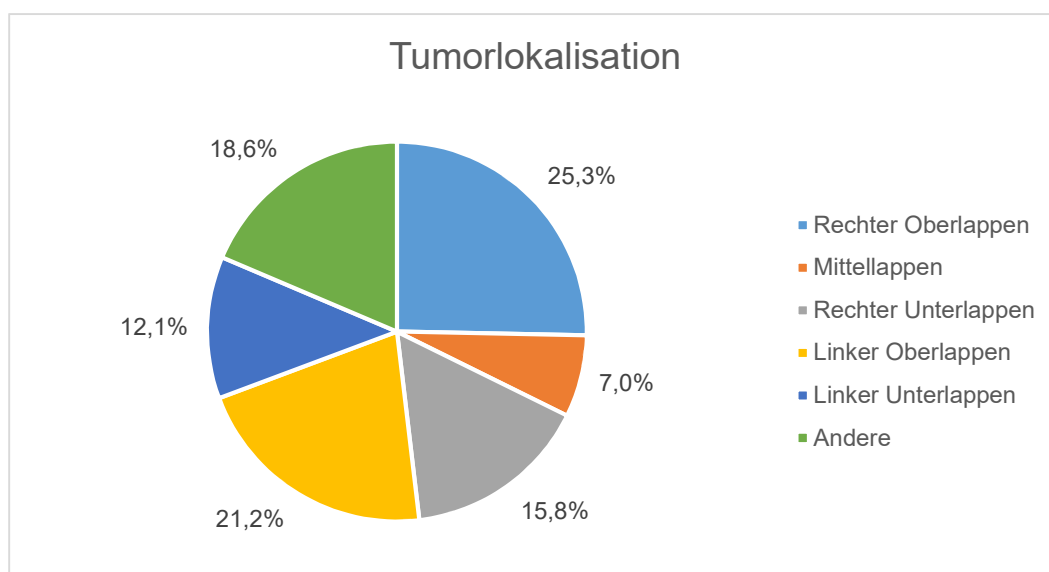


Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisation in der Gesamtkohorte

4.1.5. Operation

Eine detaillierte Darstellung der Anteile der unterschiedlichen chirurgischen Resektionsverfahren findet sich in Abbildung 4 wieder.

Bei den allermeisten Patienten wurde eine Lobektomie durchgeführt. Insgesamt wurden weniger als 20% der Patienten in der Gesamtkohorte einer Segmentektomie, Bilobektomie oder einer Pneumonektomie unterzogen.

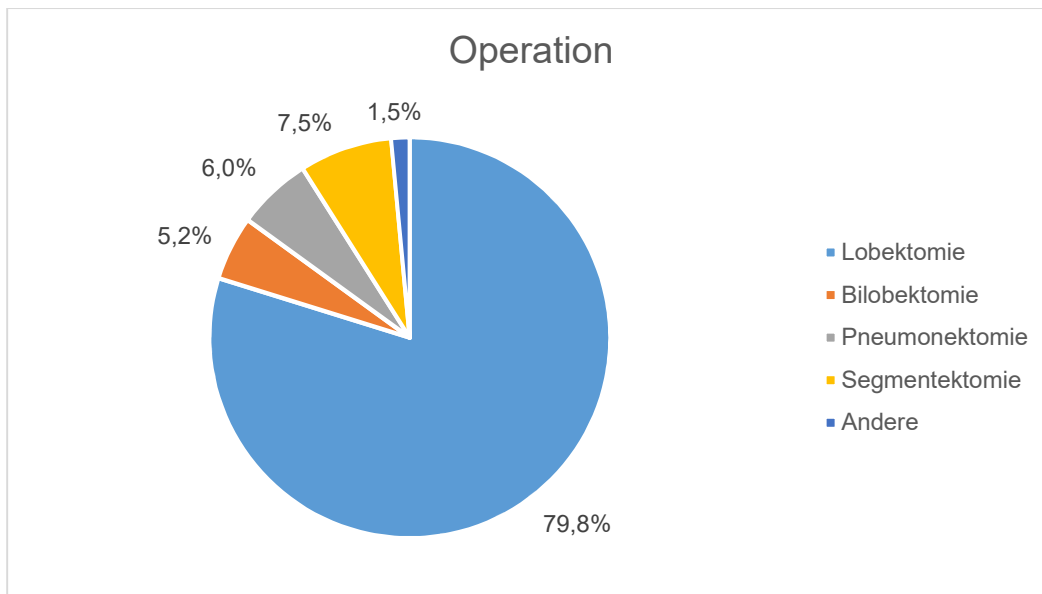


Abbildung 4: Verteilung der chirurgischen Verfahren in der Gesamtkohorte

4.1.6. Tumorgröße und Lymphknoten

Die folgende Tabelle 13 stellt die Durchschnittswerte bezüglich der Tumorgröße sowie der untersuchten Lymphknoten im gesamten Patientenkollektiv dar.

Die durchschnittliche Tumorgröße lag in der Gesamtkohorte bei ca. $3,4 \pm 2,7$ cm.

Zudem wurden Daten über die resezierten und positiven Lymphknoten erhoben. Es wurden im Schnitt 8,43 Lymphknoten mit einer Standardabweichung (standard deviation, SD) von 13,6 Lymphknoten reseziert. Die Anzahl der positiven Lymphknotenstationen lag bei ca. 1,45 (SD = 3,1), wie der Tabelle 13 zu entnehmen ist. Aus den beiden Parametern wurde die LNR gebildet. Dieser Quotient lag in der Gesamtpopulation bei durchschnittlich 0,07 mit einer Standardabweichung von 0,17.

Tabelle 13: Tumorgröße und Anzahl der resezierten und positiven Lymphknoten sowie des Lymphknotenquotienten

Tumorgröße und Lymphknoten	
Tumorgröße (cm)	3,4 ± 2,7
Analysierte Lymphknoten (n)	8,43 ± 13,6
Positive Lymphknotenstationen (n)	1,45 ± 3,1
Lymphknotenquotient (LNR) (n)	0,07 ± 0,17

Außerdem wird in der untenstehenden Abbildung 5 die prozentuale Verteilung der Lymphknotenstadien in der Gesamtpopulation aufgezeigt.

Bei etwa 18% der Patienten wurde das N-Stadium N0 diagnostiziert. Ungefähr ein Viertel der Patienten wurde dem Stadium N1 zugeordnet, knapp 20% dem Stadium N2.

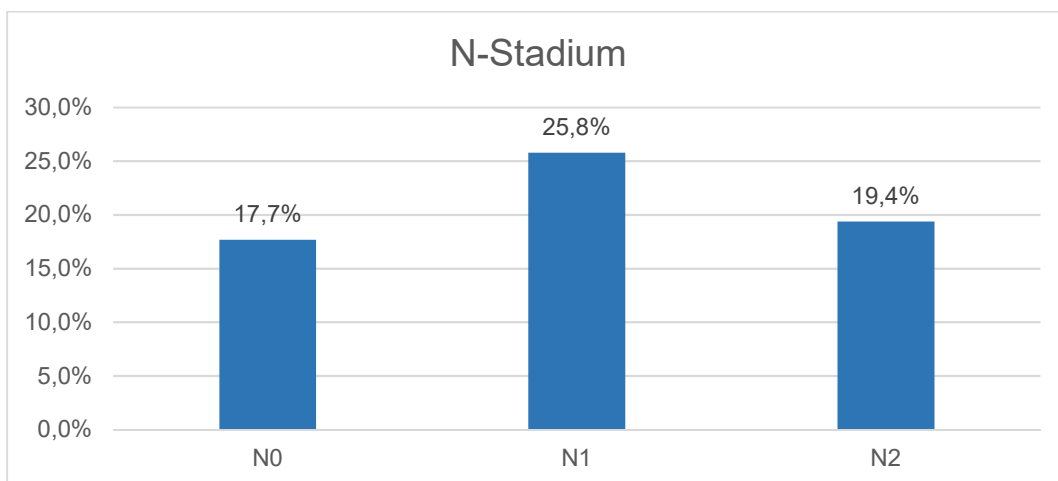


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der regionären Lymphknotenmetastasen (N, Nodes) in der Gesamtkohorte

4.1.7. Grading

Wie Abbildung 6 zeigt, wurden in der Gesamtpopulation mäßig und schlecht differenzierte Tumore häufiger diagnostiziert. Mit ca. 55% an Betroffenen kam das Stadium G2 am häufigsten vor. Das Stadium G3 wurde bei ca. einem Drittel der Patienten festgestellt. Bei einem kleinen Teil der Patienten wurde der Differenzierungsgrad nach einer neoadjuvanten Therapie diagnostiziert. Dies war bei etwa 4% der Patienten der Fall.

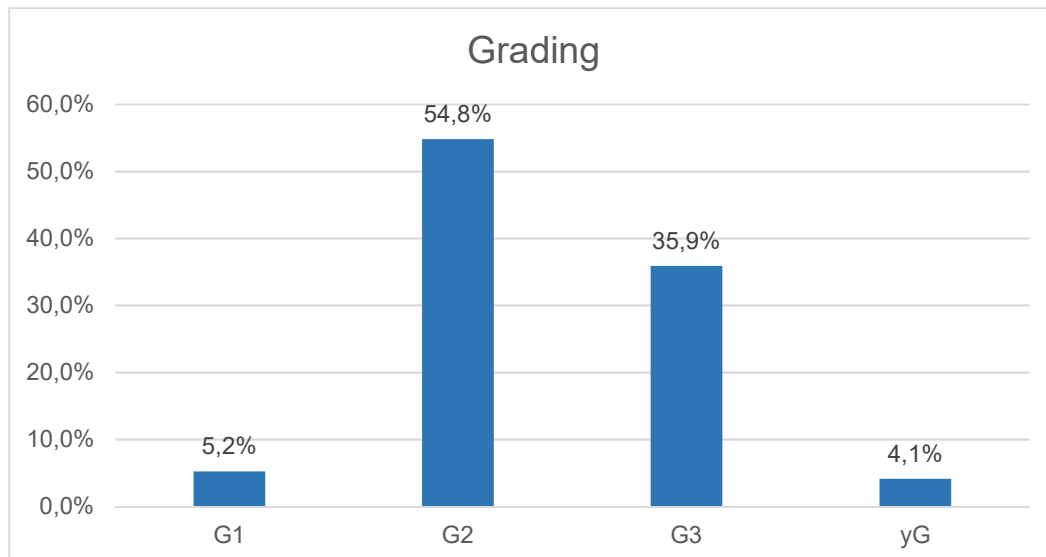


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung des Differenzierungsgrades (G-Stadiums) in der Gesamtkohorte

4.1.8. UICC-Stadium

Die folgende Abbildung 7 stellt die Verteilung der UICC-Stadien in der Gesamtpopulation dar. Dabei kam das UICC-Stadium I mit etwa 44% am häufigsten vor. Mit ca. 24% war der Anteil der Patienten im UICC-Stadium II gleich groß wie der im Stadium III. Wie die Grafik zeigt, war das Stadium IV am seltensten anzutreffen.

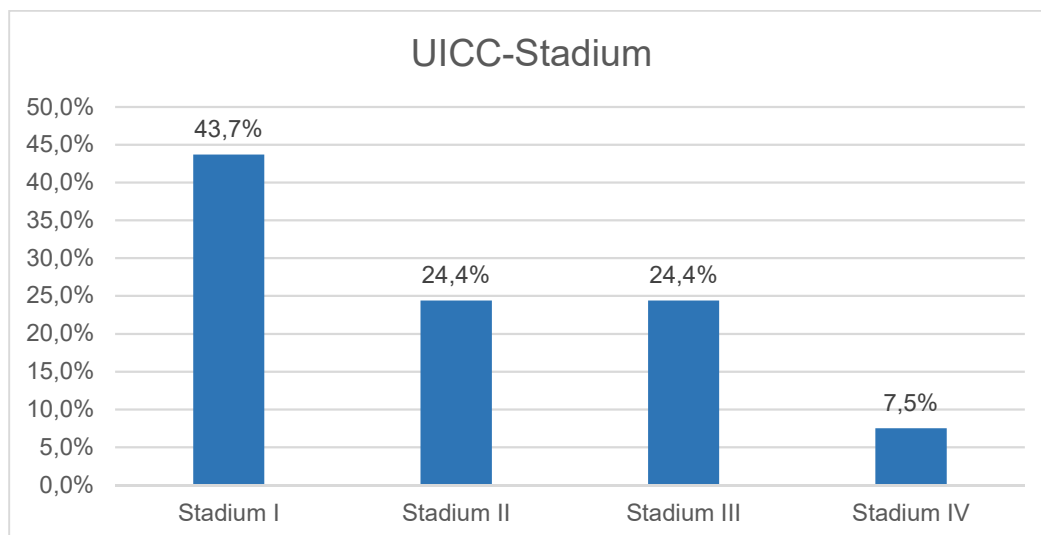


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Stadieneinteilung nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in der Gesamtkohorte

4.2. Patienten- und Tumorcharakteristika der Invasionsgruppen L0 und L1

Die Gesamtpopulation wurde basierend auf dem Parameter Lymphangiosis carcinomatosa in zwei Gruppen unterteilt. Die untenstehende Tabelle (Tab. 14) gibt einen Überblick über die allgemeinen Patientencharakteristika sowie die Tumoreigenschaften in den beiden Invasionsgruppen.

Der ersten Gruppe wurden Patienten zugeordnet, bei denen der histopathologische Parameter L0 diagnostiziert wurde. Dies war bei den meisten Betroffenen (894) der Fall. L1 wurde lediglich bei 255 Patienten festgestellt. Diese Patienten fielen in die zweite Invasionsgruppe.

Der Lebensaltersdurchschnitt der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ca. 66 Jahre in der L0-Gruppe und etwa 65 Jahre in der L1-Gruppe. Hinsichtlich des Alters gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Wie der Tabelle 14 zu entnehmen ist, ist der Anteil der männlichen Patienten in den beiden Invasionsgruppen ähnlich groß. Auch hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Auch das Rauchverhalten war bei den beiden Gruppen sehr ähnlich, mit einem Mittelwert von ca. 44 ($\pm 22,9$) pack years in der L0-Gruppe und ca. 43 ($\pm 20,1$) pack years in der L1-Gruppe.

Dargestellt sind zudem die histopathologischen Tumorentitäten ohne statistisch signifikante Unterschiede in deren Verteilung. Den größten Anteil der NSCLC machten bei beiden Invasionsgruppen die Adenokarzinome aus. In der L1-Gruppe kam dieser histologische Subtyp bei ca. 65% der Patienten und in der L0-Gruppe bei etwa 59% der Fälle vor. Die Plattenepithelkarzinome traten mit ca. einem Drittel der Fälle in den beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit auf.

Zudem ist die Tumorlokalisation in der L0-Kohorte annähernd gleich wie in der L1-Kohorte verteilt. Der rechte Oberlappen stellt mit etwa 25% den vom NSCLC am meisten betroffenen Lungenlappen dar, gefolgt vom linken Oberlappen mit ca. 21% (L0) bzw. 24% (L1). Mit Ausnahme des rechten Unterlappens zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Invasionsgruppen.

Wie man der Tabelle 14 entnehmen kann, stellt die Lobektomie das häufigste chirurgische Resektionsverfahren in den beiden Kohorten dar. In der L0-Gruppe wurden ca. 10% mehr Lobektomien als in der L1-Gruppe durchgeführt. Eine Bilobektomie kam in der L1-Gruppe häufiger vor. Es handelt sich hierbei um statistisch signifikante Unterschiede. Außerdem waren die Tumore in der L1-Gruppe im Durchschnitt größer als die in der L0-Gruppe ($p < 0,001$).

In der L1-Kohorte zeigte sich im Vergleich zur L0-Kohorte eine größere Anzahl der analysierten Lymphknoten und der positiven Lymphknotenstationen. Die Unterschiede zwischen den Kohorten bezüglich der Lymphknoten waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 14. Ebenso war der Anteil der Patienten mit Lymphknotenstadium N1 und N2 in der L1-Gruppe höher als in der L0-Gruppe. In der L0-

Kohorte wurde dagegen am häufigsten das Stadium N0 diagnostiziert. Hier wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den L-Kohorten festgestellt ($p < 0,001$).

Betrachtet man den Differenzierungsgrad, so kann festgestellt werden, dass die Stadien G2 und G3 in den beiden Invasionsgruppen am häufigsten anzutreffen sind. Das fortgeschrittene Stadium G3 kam in der L1-Kohorte häufiger vor als in der L0-Gruppe ($p = 0,01$).

In Tabelle 14 sind auch die Ergebnisse der prozentualen Verteilung des UICC-Stadiums in den beiden Invasionsgruppen dargestellt. Der Anteil der Patienten mit UICC-Stadium I war bei den Betroffenen ohne Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa weitaus größer. Hierbei handelt es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Dagegen wurde in der L1-Gruppe das fortgeschrittene UICC-Stadium III häufiger diagnostiziert als in der L0-Kohorte ($p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse bei den beiden Kohorten zeigten sich in der Verteilung des UICC-Stadiums II und IV.

Tabelle 14: Patienten- und Tumorcharakteristika in der L0- und L1-Invasionsgruppe

Patienten- und Tumorcharakteristika bei Lymphangiosis carcinomatosa (L)			
	L0 (n=894)	L1 (n=255)	p-Wert
Alter (Jahre)	66,4 ± 9,1	65,1 ± 9,3	0,82
Männliches Geschlecht (%)	63,1	64,2	0,67
Pack years (n)	43,9 ± 22,9	42,7 ± 20,1	0,78
Tumorhistologie:			
Plattenepithelkarzinom (%)	33,4	32,5	0,76
Adenokarzinom (%)	58,7	65,1	0,12
Andere (%)	7,9	2,4	0,09
Tumorlokalisation:			
Linker Oberlappen (%)	20,5	23,9	0,45
Linker Unterlappen (%)	11,7	13,3	0,12
Rechter Oberlappen (%)	25,2	25,1	0,89
Mittellappen (%)	7,4	5,9	0,22
Rechter Unterlappen (%)	16,9	12,2	0,01
Operation:			
Lobektomie (%)	83,9	73,0	0,03
Bilobektomie (%)	4,9	16,2	0,002
Pneumonektomie (%)	9,4	5,0	0,02
Segmentektomie (%)	8,5	3,9	0,01
Tumorgröße (cm)	3,1 ± 2,1	4,2 ± 3,9	<0,001
Lymphknoten:			
Analysierte Lymphknoten (n)	5,9 ± 11,9	17,1 ± 15,2	<0,001
Positive Lymphknotenstationen (n)	0,85 ± 2,17	3,35 ± 4,64	<0,001
Lymphknotenquotient (LNR) (n)	0,04 ± 0,11	0,17 ± 0,26	<0,001
Lymphknotenstadium:			
N0 (%)	74,3	29,0	<0,001
N1 (%)	14,4	25,5	<0,001
N2 (%)	11,3	45,5	<0,001
Grading:			
G1 (%)	6,3	1,6	<0,001
G2 (%)	56,8	48,2	0,34
G3 (%)	33,1	45,3	0,01
yG (%)	2,5	4,3	0,09
UICC-Stadium:			
Stadium I (%)	51,3	17,3	<0,001
Stadium II (%)	22,1	32,2	0,23
Stadium III (%)	19,4	42,0	<0,001
Stadium IV (%)	7,2	8,6	0,54

4.3. Patienten- und Tumorcharakteristika der Invasionsgruppen V0 und V1

Hinsichtlich des Vorliegens einer Hämangiosis carcinomatosa wurden Patienten ebenfalls in zwei Invasionsgruppen eingeteilt. Die meisten Patienten (1038) gehörten der V0-Gruppe an. Bei lediglich 113 Patienten wurde eine Hämangiosis carcinomatosa diagnostiziert. Diese wurden somit der V1-Kohorte zugeordnet.

In den beiden Invasionsgruppen lag das Durchschnittsalter bei etwa 66 Jahren. Auch bezüglich der Geschlechterverteilung zeigt sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Das männliche Geschlecht machte in der V0-Gruppe ca. 64% und in der V1-Gruppe ca. 67% der Betroffenen aus. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich zwischen den beiden Invasionsgruppen auch beim Rauchkonsum mit jeweils etwa 43 pack years.

Betrachtet man die Tumorhistologie, so zeigt sich auch hier zwischen den beiden Invasionsgruppen kein signifikanter Unterschied. Das Adenokarzinom stellt in den beiden Kohorten den häufigsten histologischen Subtyp dar. Wie der Tabelle 15 zu entnehmen ist, kam das Adenokarzinom fast doppelt so häufig vor wie das Plattenepithelkarzinom.

Der rechte Oberlappen machte mit ca. 32% an Betroffenen in der V1-Kohorte und etwa 25% in der V0-Kohorte die häufigste Tumorlokalisation aus. Der linke Oberlappen wurde mit jeweils ca. 21% der Fälle in den beiden Gruppen am zweithäufigsten befallen. Bis auf den rechten Unterlappen zeigt sich in den beiden Invasionsgruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Tumorlokalisation. Der rechte Unterlappen ist in der V1-Kohorte weniger betroffen als in der V0-Gruppe. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 15.

Das am häufigsten durchgeführte Operationsverfahren stellt in den beiden Kohorten die Lobektomie dar. Insgesamt zeigt sich eine ähnliche Verteilung der chirurgischen Resektionsverfahren in den beiden Kohorten.

Die durchschnittliche Tumorgröße beträgt in der V0-Gruppe 3,3 (\pm 2,7) cm und in der V1-Gruppe 4,1 (\pm 2,1) cm. Es handelt sich hier um einen statistisch signifikanten Unterschied.

In der V1-Kohorte wurden ca. 12,6 (\pm 14,2) Lymphknoten analysiert und durchschnittlich 2,9 (\pm 4,24) befallene Lymphknotenstationen festgestellt. Im Vergleich dazu wurden in der V0-Gruppe durchschnittlich 7,9 (\pm 13,4) Lymphknoten analysiert. Dabei wurden 1,29 (\pm 2,9) positive Lymphknotenstationen nachgewiesen. Diese Ergebnisse zeigten sich bei den beiden Kohorten als statistisch signifikant. In den beiden Gruppen wurde das Lymphknotenstadium N0 am häufigsten diagnostiziert. Mit etwa 66% wurde N0 in der V0-Kohorte am häufigsten festgestellt ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu gehörte der höchste Anteil der Patienten (31%) mit nachgewiesenem N2-Lymphknotenstadium der V1-Invasionsgruppe an ($p < 0,001$).

Die Verteilung des G-Stadiums in den V-Kohorten kann ebenfalls der Tabelle 15 entnommen werden.

Bei knapp über der Hälfte der Patienten in der V0-Gruppe wurde der Differenzierungsgrad G2

diagnostiziert. Das G3-Stadium machte in der V0-Kohorte etwa ein Drittel der Fälle aus. Ähnlich wie in der V0-Kohorte wurde auch in der V1-Invasionsgruppe bei ca. der Hälfte der Patienten das G2-Stadium diagnostiziert. Etwa die andere Hälfte entfiel auf das Stadium G3. Bezüglich des G3-Stadiums zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied.

Wie in Tabelle 15 dargestellt, wurde in der V0-Kohorte das UICC-Stadium I mit ca. 46% der Patienten am häufigsten festgestellt ($p < 0,001$). Etwa jeweils ein Viertel der Betroffenen war dem Stadium II und III zugeordnet.

Im Gegensatz dazu wurde bei den meisten Patienten in der V1-Invasionsgruppe, mit einem Anteil von ca. 37%, das UICC-Stadium III diagnostiziert ($p < 0,001$). Jeweils ca. 27% der Patienten gehörten dem UICC-Stadium I bzw. II an.

Die Verteilung des UICC-Stadiums II und IV zeigt in den beiden Invasionsgruppen keinen signifikanten Unterschied. Eine detaillierte Darstellung ist in Tabelle 15 zu finden.

Tabelle 15: Patienten- und Tumorcharakteristika in der V0- und V1-Invasionsgruppe

Patienten- und Tumorcharakteristika bei Hämangiosis carcinomatosa (V)			
	V0 (n=1038)	V1 (n=113)	p-Wert
Alter (Jahre)	66,1 ± 9,2	66,1 ± 9,4	0,98
Männliches Geschlecht (%)	63,8	66,8	0,08
Pack years (n)	43,3 ± 22,4	42,7 ± 20,1	0,38
Tumorhistologie:			
Plattenepithelkarzinom (%)	33,0	34,5	0,75
Adenokarzinom (%)	60,0	61,2	0,87
Andere (%)	7,0	4,2	0,23
Tumorlokalisation:			
Linker Oberlappen (%)	21,1	21,3	0,99
Linker Unterlappen (%)	12,2	10,6	0,12
Rechter Oberlappen (%)	24,6	31,9	0,89
Mittellappen (%)	7,1	6,2	0,22
Rechter Unterlappen (%)	16,6	8,8	0,01
Operation:			
Lobektomie (%)	77,9	82,7	0,09
Bilobektomie (%)	5,0	7,1	0,12
Pneumonektomie (%)	9,4	5,0	0,22
Segmentektomie (%)	7,7	5,3	0,41
Tumorgröße (cm)	3,3 ± 2,7	4,1 ± 2,1	<0,001
Lymphknoten:			
Analysierte Lymphknoten (n)	7,9 ± 13,4	12,6 ± 14,2	0,001
Positive Lymphknotenstationen (n)	1,29 ± 2,9	2,9 ± 4,24	<0,001
Lymphknotenquotient (LNR) (n)	0,06 ± 0,16	0,15 ± 0,22	<0,001
Lymphknotenstadium:			
N0 (%)	66,3	45,1	<0,001
N1 (%)	16,1	23,9	<0,001
N2 (%)	17,6	31,0	<0,001
Grading:			
G1 (%)	5,8	0	n.s.
G2 (%)	56,2	55,5	0,87
G3 (%)	33,7	55,3	<0,001
yG (%)	2,7	4,2	0,09
UICC-Stadium:			
Stadium I (%)	45,5	27,4	<0,001
Stadium II (%)	24,6	26,5	0,23
Stadium III (%)	23,0	37,2	<0,001
Stadium IV (%)	7,3	8,8	0,54

Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

4.4. Patienten- und Tumorcharakteristika nach PSM bei Lymphangiosis carcinomatosa

Um zwei vergleichbare Gruppen zu bilden wurde das Propensity Score Matching angewendet. Es wurde ein Patienten-Matching bezüglich des Operationsverfahrens, der Tumorhistologie, der Tumorgöße, der Lymphknoten und des Lymphknotenstadiums, des Differenzierungsgrades sowie des UICC-Stadiums durchgeführt.

Der L0-Gruppe wurden nach PSM 238 Patienten zugeordnet. Der L1-Gruppe gehörten 212 Patienten an. Insgesamt zeigten sich auch nach PSM vergleichbarere Ergebnisse zwischen den Kohorten.

Wie man der Tabelle nach PSM (Tab. 16) entnehmen kann, kommt das Adenokarzinom häufiger vor als das Plattenepithelkarzinom, mit ähnlicher Verteilung bei den beiden Invasionsgruppen.

Auch nach PSM stellt die Lobektomie mit ca. 83% in den beiden L-Gruppen das weitaus häufigste operative Verfahren dar. Die Anteile der restlichen chirurgischen Resektionsverfahren waren in den beiden Kohorten ähnlich verteilt.

Auch was die Tumorgöße betrifft, zeigen sich ähnliche Durchschnittswerte bei den beiden Invasionsgruppen.

Hinsichtlich der Anzahl der analysierten Lymphknoten sowie des LNR zeigte sich ein geringer Unterschied zwischen den Kohorten. Dieser ist jedoch im Vergleich zum Zustand vor dem PSM statistisch nicht signifikant ($p=0,06$). Es wurden zudem 2,17 positive Lymphknotenstationen mit einer SD von $\pm 3,4$ in der L0-Gruppe diagnostiziert. In der L1-Gruppe wurden $2,9 \pm 4,24$ positive Lymphknotenstationen festgestellt. Auch hier war nach PSM kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar.

Das Lymphknotenstadium N0 wurde nach PSM bei den beiden Invasionsgruppen am häufigsten diagnostiziert, mit ca. 43% der Betroffenen in der L0- und 40% in der L1-Gruppe. Am zweithäufigsten kam in den beiden Gruppen das N2-Stadium vor. Im Vergleich zu den Kohorten vor PSM zeigt sich bezüglich der Verteilung des N-Stadiums nach PSM kein statistisch signifikanter Unterschied.

Wie in Tabelle 16 dargestellt, zeigt sich bei den beiden L-Gruppen eine ähnliche Verteilung der Differenzierungsgrade wie vor dem PSM, mit den meisten diagnostizierten Fällen im G2- und G3-Stadium. Statistisch signifikante Unterschiede wurden weiterhin beim G1- und G3-Stadium festgestellt.

Bei den UICC-Stadien zeigt sich eine gering unterschiedliche Verteilung der betroffenen Patienten in den jeweiligen Gruppen. In der L0-Gruppe kam das UICC-Stadium III mit ca. 39% am häufigsten vor. Etwa 28% der Patienten in der L0-Invasionsgruppe gehörten dem Stadium I an. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich der Verteilung der Stadien

I und III. In der L1-Gruppe wurden die meisten Patienten im UICC-Stadium II und III mit gleichen Anteilen diagnostiziert.

Tabelle 16: Patienten- und Tumorcharakteristika in der L0- und L1-Invasionsgruppe nach Propensity-Score-Matching (PSM)

Patienten- und Tumorcharakteristika nach PSM bei Lymphangiosis carcinomatosa (L)			
	L0 (n=238)	L1 (n=212)	p-Wert
Tumorhistologie:			
Plattenepithelkarzinom (%)	33,4	32,5	0,76
Adenokarzinom (%)	62,7	63,1	0,12
Andere (%)	7,9	6,4	0,29
Operation:			
Lobektomie (%)	83,9	83,0	0,98
Bilobektomie (%)	5,2	6,7	0,67
Pneumonektomie (%)	8,8	8,0	0,78
Segmentektomie (%)	5,7	7,1	0,65
Tumorgröße (cm)	3,6 ± 2,5	3,6 ± 2,1	0,86
Lymphknoten:			
Analysierte Lymphknoten (n)	13,8 ± 15,3	15,3 ± 15,2	0,06
Positive Lymphknotenstationen (n)	2,17 ± 3,4	2,9 ± 4,24	0,29
Lymphknotenquotient (LNR) (n)	0,11 ± 0,15	0,15 ± 0,27	0,06
Lymphknotenstadium:			
N0 (%)	42,9	40,0	0,09
N1 (%)	24,8	29,7	0,45
N2 (%)	32,4	36,3	0,12
Grading:			
G1 (%)	5,1	3,6	<0,001
G2 (%)	51,1	49,0	0,34
G3 (%)	34,3	45,1	0,01
yG (%)	2,5	4,3	0,09
UICC-Stadium:			
Stadium I (%)	28,2	20,3	<0,001
Stadium II (%)	26,5	35,4	0,23
Stadium III (%)	39,1	35,4	<0,001
Stadium IV (%)	6,3	9,0	0,54

Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

4.5. Patienten- und Tumorcharakteristika nach PSM bei Hämangiosis carcinomatosa

Nach PSM wurden 116 Patienten der Gruppe V0 und 113 Betroffene der Invasionsgruppe V1 zugeordnet. Es erfolgte ein Patienten-Matching hinsichtlich der Tumorgröße, der Lymphknoten und des Lymphknotenstadiums, des Differenzierungsgrades sowie des UICC-Stadiums.

Die durchschnittliche Tumorgröße in der V0-Kohorte lag bei ca. 3,9 (\pm 2,2) cm. Mit 4,1 (\pm 2,1) cm zeigte sich ein ähnlicher Wert auch in der V1-Kohorte ($p=0,27$).

Wie Tabelle 17 zeigt, wurden in den beiden Invasionsgruppen nach PSM ähnlich viele Lymphknoten analysiert. In den beiden Gruppen wurden etwa 2,9 positive Lymphknotenstationen diagnostiziert. Vergleichbare Werte zeigten sich auch beim LNR, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den V-Kohorten.

Nach PSM wurde das N2-Lymphknotenstadium in der V0-Kohorte, mit ca. 40% der Patienten, am häufigsten festgestellt. Bei etwa einem Drittel der Betroffenen in der V0-Gruppe wurde das N0-Stadium diagnostiziert. In der V1-Gruppe kam mit etwa 45% das N0-Lymphknotenstadium am häufigsten vor. An zweiter Stelle wurde das N2-Stadium mit etwa 31% an Betroffenen festgestellt. Im Vergleich zu den Daten vor PSM, zeigt sich zwischen den V-Invasionsgruppen nach dem Matching kein statistisch signifikanter Unterschied mehr.

Die meisten Patienten wurden mit ähnlichen Anteilen in den beiden Kohorten dem Grading-Stadium G3 zugeordnet ($p=0,87$). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich beim G2-Stadium mit ca. 43% in der V0-Gruppe bzw. ca. 42% in der V1-Gruppe.

Nach PSM gehörten die meisten Patienten dem UICC-Stadium III, mit etwa 41% in der V0-Kohorte und etwa 37% in der V1-Kohorte, an ($p=0,69$). Bei ca. 28% der Patienten in der V0-Gruppe wurde das UICC-Stadium II diagnostiziert und bei ca. 22% der Betroffenen das Stadium I. In der V1-Kohorte zeigten sich mit jeweils ca. 27% ähnlich viele Betroffene in den UICC-Stadien I und II, wie ebenfalls der Tabelle 17 zu entnehmen ist. Somit konnte zwischen den V-Gruppen eine vergleichbare Verteilung der UICC-Stadien festgestellt werden.

Insgesamt zeigten sich nach der PSM-Analyse keine signifikanten Unterschiede der Tumorcharakteristika zwischen den V-Kohorten.

Tabelle 17: Patienten- und Tumorcharakteristika in der V0- und V1-Invasionsgruppe nach Propensity-Score-Matching (PSM)

Patienten- und Tumorcharakteristika nach PSM bei Hämangiosis carcinomatosa (V)			
	V0 (n=116)	V1 (n=113)	p-Wert
Tumorgröße (cm)	3,9 ± 2,2	4,1 ± 2,1	0,27
Lymphknoten:			
Analysierte Lymphknoten (n)	16,2 ± 16,0	15,6 ± 14,2	0,25
Positive Lymphknotenstationen (n)	2,88 ± 3,7	2,9 ± 4,24	0,85
Lymphknotenquotient (LNR) (n)	0,14 ± 0,18	0,15 ± 0,22	0,66
Lymphknotenstadium:			
N0 (%)	32,8	45,1	0,09
N1 (%)	27,6	23,9	0,45
N2 (%)	39,7	31,0	0,12
Grading:			
G1 (%)	1,8	0	n.s.
G2 (%)	43,3	41,8	0,65
G3 (%)	52,4	55,1	0,87
yG (%)	2,5	3,1	0,45
UICC-Stadium:			
Stadium I (%)	21,6	27,4	0,06
Stadium II (%)	27,6	26,5	0,51
Stadium III (%)	41,4	37,4	0,69
Stadium IV (%)	8,8	9,5	0,54

Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

4.6. Überlebenszeitanalysen bei Lymphangiosis carcinomatosa

Bestimmt wurden das krankheitsfreie Intervall, das Ein-Jahres-Überleben, das Drei-Jahres-Überleben sowie das Fünf-Jahres-Überleben im gesamten Patientenkollektiv sowie in den L-Invasionsgruppen.

Das krankheitsfreie Intervall beträgt in der Gesamtkohorte ca. 40 Monate. In der L0-Kohorte sind es etwa 44 Monate. Im Vergleich dazu liegt das krankheitsfreie Intervall in der L1-Kohorte bei 29 Monaten und ist signifikant geringer als in der L0-Gruppe ($p < 0,001$).

Das Ein-Jahres-Überleben liegt in allen Kohorten bei über 80%, wie in Tabelle 18 dargestellt wird. Beim Vergleich der L-Kohorten beträgt der p-Wert 0,05 und grenzt an eine statistische Signifikanz.

Nach drei Jahren leben über 60% der Patienten in der Gesamtkohorte sowie in der L0-Gruppe. In der L1-Gruppe zeigt sich vergleichsweise ein signifikant schlechteres Überleben. Hierbei liegt das Drei-Jahres-Überleben bei etwa 47% ($p < 0,001$).

Nach fünf Jahren leben im gesamten Patientenkollektiv über 40% der Patienten. In der L0-Kohorte sind es ca. 47%. In der L1-Gruppe leben lediglich noch ca. 25% der Betroffenen. Auch hierbei handelt es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den L-Kohorten.

Tabelle 18: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall in der Gesamtkohorte sowie in den L-Kohorten (Lymphangiosis carcinomatosa)

Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall (L)				
	Gesamtkohorte n=1164	L0 n=894	L1 n=255	p-Wert
Krankheitsfreies Intervall (Monate)	40,4 ± 36,0	43,7 ± 36,9	29,0 ± 29,8	<0,001
Ein-Jahres-Überleben (%)	86,3	87,2	82,9	0,05
Drei-Jahres-Überleben (%)	61,5	65,6	46,5	<0,001
Fünf-Jahres-Überleben (%)	41,9	46,5	25,4	<0,001

Die folgende Abbildung 8 stellt die Kaplan-Meier-Kurven der L0- und L1-Kohorte dar. In der L1-Invasionsgruppe zeigt sich ein geringeres kumulatives Überleben im Vergleich zur L0-Gruppe. Der p-Wert des Log-Rank-Test ist <0,001 und stellt damit einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven dar.

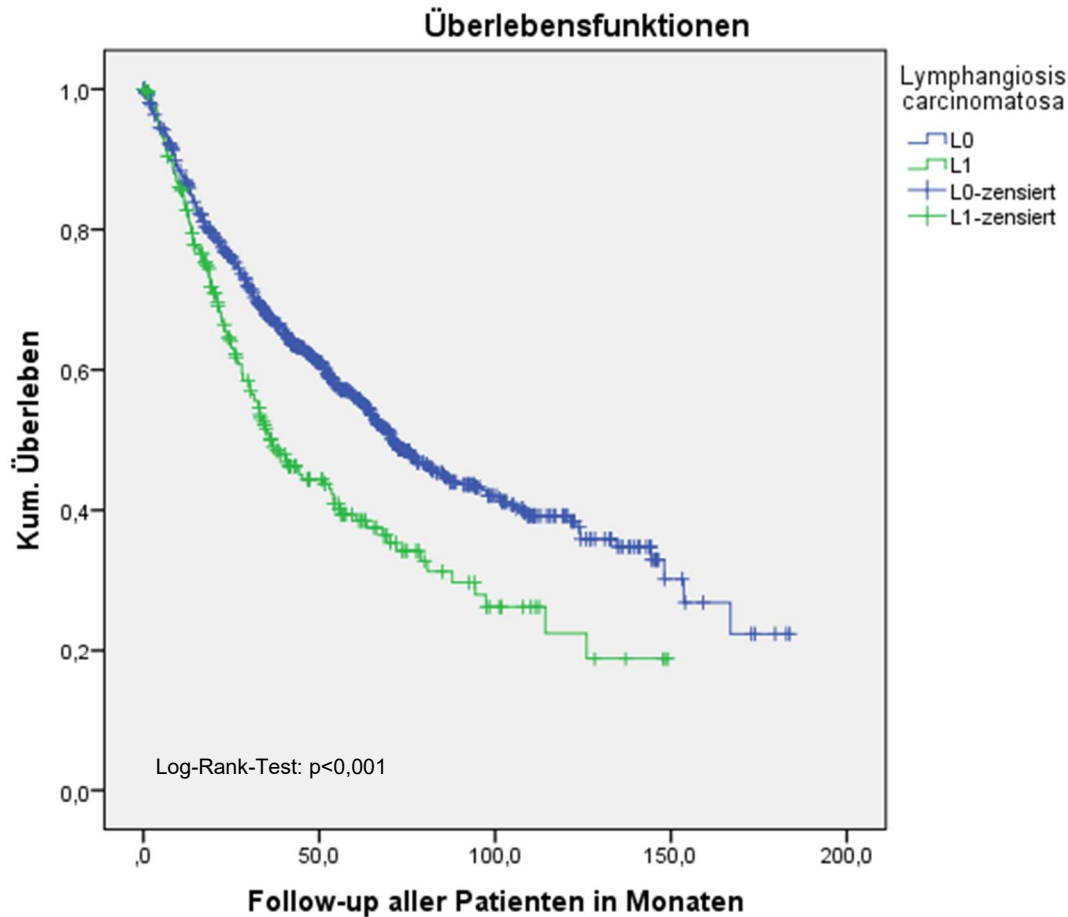


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven der L0- und L1-Kohorten

4.7. Überlebenszeitanalysen bei Lymphangiosis carcinomatosa nach PSM

Nach PSM liegt das krankheitsfreie Intervall in der Gesamtkohorte mit 450 Patienten bei etwa 30 Monaten. In der L1-Kohorte sind es ebenfalls ca. 30 Monate. Mit etwa 44 Monaten zeigt sich in der L0-Gruppe ein signifikant höheres krankheitsfreies Intervall.

Auch nach PSM beträgt das Ein-Jahres-Überleben bei allen Kohorten über 80%. Allerdings besteht hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den L-Invasionsgruppen ($p=0,26$).

Wie der Tabelle 19 zu entnehmen ist, leben nach drei Jahren ca. 56% der Patienten im Gesamtkollektiv. Das Drei-Jahres-Überleben liegt in der L1-Kohorte bei etwa 51%. Im Vergleich dazu weisen Patienten in der L0-Kohorte ein signifikant höheres Überleben auf ($p < 0,001$). In der L0-Gruppe lebten nach drei Jahren noch ca. 62% der Betroffenen.

Nach PSM beträgt das Fünf-Jahres-Überleben in der Gesamtkohorte etwa 37%. In der L0-Gruppe zeigt sich mit ca. 45% ein besseres Fünf-Jahres-Überleben. Im Gegensatz dazu leben

in der L1-Gruppe nach fünf Jahren lediglich ca. 28% der Patienten. Es handelt sich hierbei um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den L-Invasionsgruppen.

Insgesamt zeigen sich in den L-Kohorten vor und nach PSM ähnliche Werte bezüglich des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens.

Tabelle 19: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall in der Gesamtkohorte sowie in den L-Kohorten (Lymphangiosis carcinomatosa) nach Propensity-Score-Matching (PSM)

Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall nach PSM (L)				
	Gesamtkohorte n=450	L0 n=238	L1 n=212	p-Wert
Krankheitsfreies Intervall (Monate)	30,4 ± 28,5	43,8 ± 39,3	29,7 ± 30,3	<0,001
Ein-Jahres-Überleben (%)	81,6	85,5	82,8	0,26
Drei-Jahres-Überleben (%)	56,3	62,4	51,4	<0,001
Fünf-Jahres-Überleben (%)	37,4	45,1	27,5	0,001

Die Kaplan-Meier-Kurven nach PSM sind in der untenstehenden Abbildung 9 dargestellt. Wie der Grafik zu entnehmen ist, zeigen sich bei einem Log-Rank-Test $p < 0,001$ statistisch signifikante Unterschiede im Hinblick auf das kumulative Überleben in den L-Invasionsgruppen nach PSM.

In der L0-Kohorte zeigt sich ein besseres Überleben im Vergleich zur L1-Gruppe.

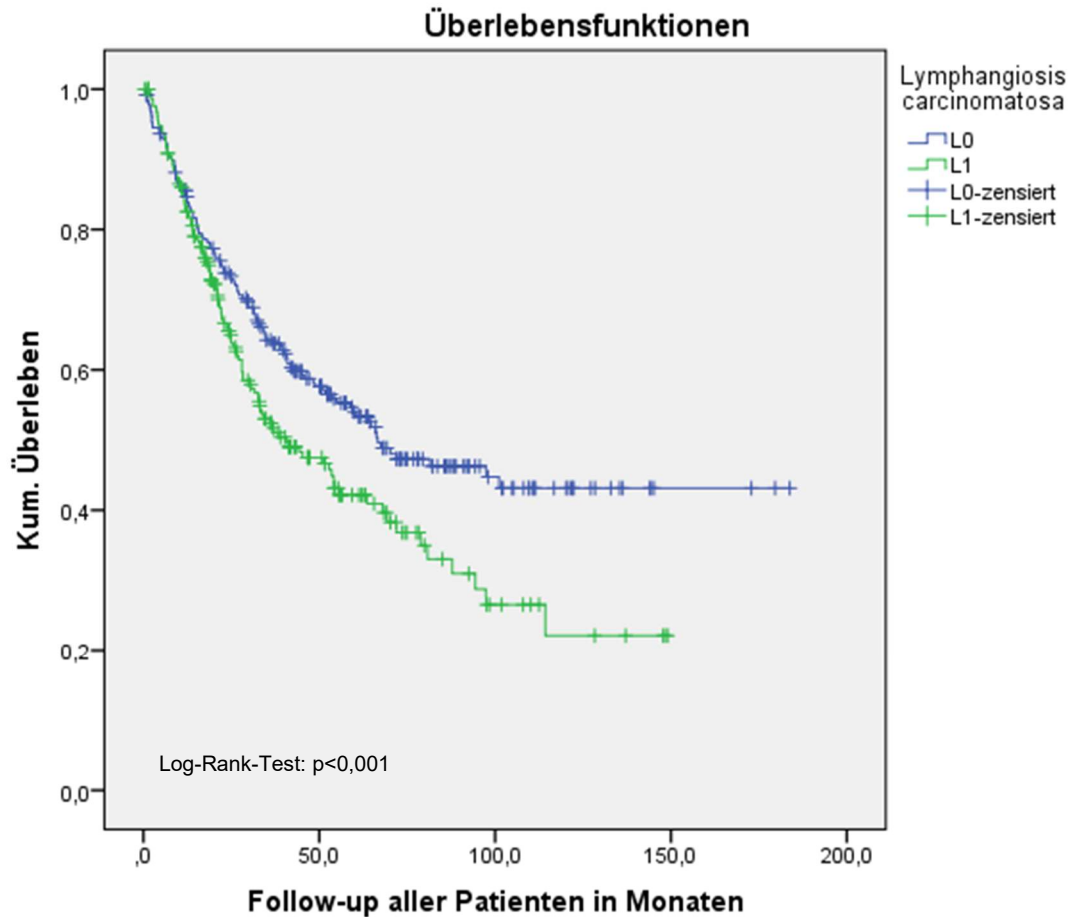


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven der L0- und L1-Kohorten nach Propensity-Score-Matching (PSM)

4.8. Überlebenszeitanalysen bei Hämangiosis carcinomatosa

Das Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie Intervall wurden auch in den Kohorten der Hämangiosis carcinomatosa bestimmt.

Das krankheitsfreie Intervall liegt in der Gesamtkohorte sowie in der V0-Kohorte bei über 40 Monaten. Im Vergleich dazu sind es in der V1-Kohorte nur etwa 27 Monate ($p < 0,001$). Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 20.

Nach einem Jahr leben in den V-Gruppen über 80% der Patienten ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes ($p = 0,08$).

Nach drei Jahren leben in der Gesamtkohorte sowie in der V0-Kohorte über 60% der Patienten. Im Gegensatz dazu waren es in der V1-Gruppe nur noch etwa 46%. Das Überleben bei Patienten mit diagnostiziertem V1 war im Vergleich zu Patienten mit V0 signifikant schlechter ($p = 0,001$).

Das Fünf-Jahres-Überleben beträgt im Gesamtkollektiv und in der V0-Kohorte über 40%. In der V1-Gruppe liegt es dagegen bei lediglich 25%. Wie in Tabelle 20 dargestellt, zeigen sich zwischen den V-Gruppen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Überlebens.

Tabelle 20: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall in der Gesamtkohorte sowie in den V-Kohorten (Hämangiosis carcinomatosa)

Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall (V)				
	Gesamtkohorte n=1164	V0 n=1038	V1 n=113	p-Wert
Krankheitsfreies Intervall (Monate)	40,4 ± 36,0	41,8 ± 36,4	27,0 ± 27,9	<0,001
Ein-Jahres-Überleben (%)	86,3	86,8	81,3	0,08
Drei-Jahres-Überleben (%)	61,5	63,0	45,7	0,001
Fünf-Jahres-Überleben (%)	41,9	43,7	25,0	0,001

Das kumulative Überleben der V-Kohorten ist mittels Kaplan-Meier-Kurven in der folgenden Abbildung 10 dargestellt. In der V0-Gruppe zeigt sich ein besseres Überleben im Vergleich zur V1-Gruppe. Es handelt sich hier um einen statistisch signifikanten Unterschied (Log-Rank-Test $p<0,01$).

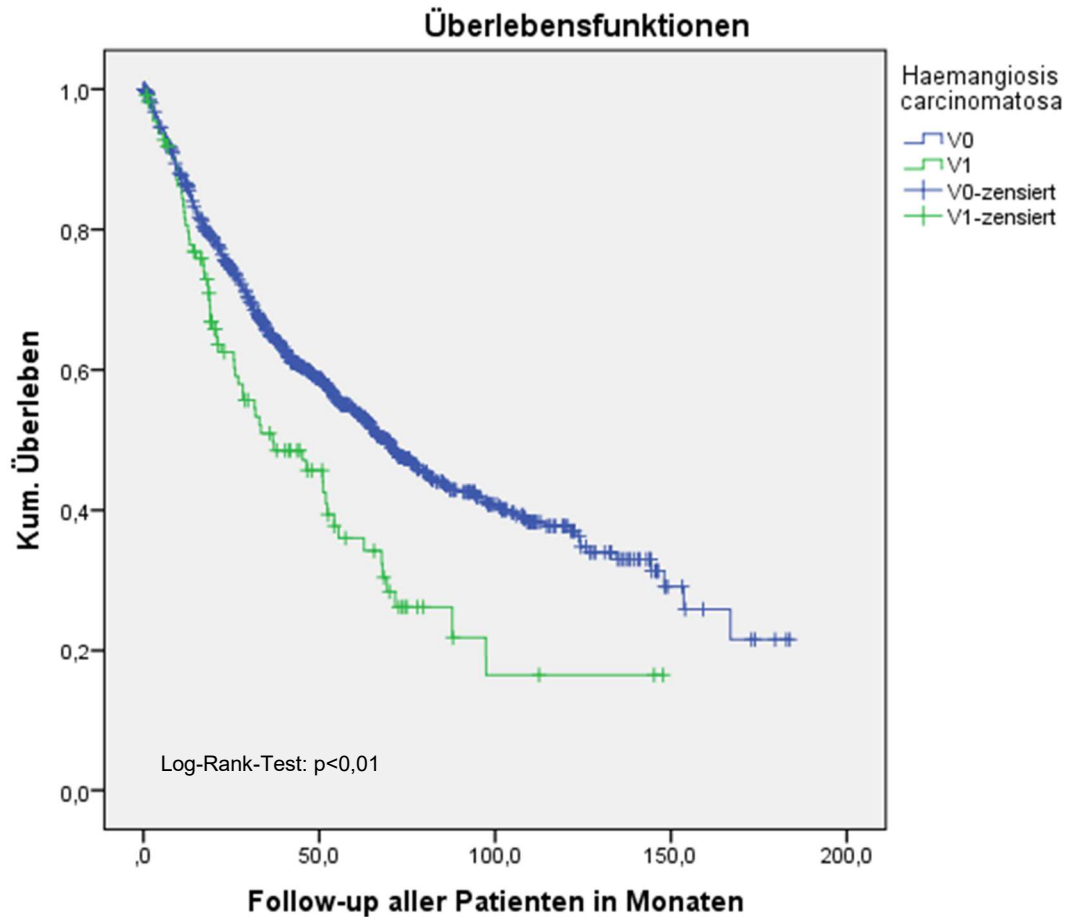


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven der V0- und V1-Kohorten

4.9. Überlebenszeitanalysen bei Hämangiosis carcinomatosa nach PSM

Nach PSM wurden das krankheitsfreie Intervall und das Gesamtüberleben in den V-Kohorten sowie in der Gesamtkohorte mit insgesamt 229 Patienten bestimmt. Dargestellt sind die Ergebnisse in Tabelle 21.

Das krankheitsfreie Intervall beträgt sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der V0-Gruppe über 30 Monate. In der V1-Invasionsgruppe liegt das Intervall bei etwa 27 Monaten. Es zeigt sich hierbei tendenziell ein etwas kürzeres krankheitsfreies Intervall in der V1-Kohorte, dies grenzt an eine statistische Signifikanz ($p=0,05$).

Das Ein-Jahres-Überleben liegt nach PSM in den V-Invasionsgruppen bei über 80%. Wie vor PSM zeigt sich dabei ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Nach drei Jahren leben im gesamten Kollektiv sowie in der V0-Gruppe noch über 50% der Patienten. In der V1-Kohorte leben etwa 46% der Betroffenen. Es handelt sich dabei um keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,1$).

Das Fünf-Jahres-Überleben beträgt in der Gesamtkohorte ca. 28%. In der V0-Gruppe leben nach fünf Jahren fast ein Drittel der Patienten. In der V1-Kohorte lebt dagegen nur noch ein Viertel der Betroffenen. Auch hierbei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den V-Kohorten ($p=0,34$).

Tabelle 21: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall in der Gesamtkohorte sowie in den V-Kohorten (Hämangiosis carcinomatosa) nach Propensity-Score-Matching (PSM)

Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall nach PSM (V)				
	Gesamtkohorte n=229	V0 n=116	V1 n=113	p-Wert
Krankheitsfreies Intervall (Monate)	31,5 ± 30,9	35,4 ± 33,1	27,3 ± 27,9	0,05
Ein-Jahres-Überleben (%)	82,8	84,2	81,3	0,59
Drei-Jahres-Überleben (%)	51,0	55,8	45,7	0,1
Fünf-Jahres-Überleben (%)	28,1	31,3	25,0	0,34

Die Überlebensfunktionen der V-Invasionsgruppen nach PSM-Analyse sind anhand von Kaplan-Meier-Kurven in der folgenden Grafik (Abb. 11) abgebildet. In der V1-Gruppe zeigt sich ein schlechteres kumulatives Überleben als in der V0-Kohorte. Bei einem p-Wert von $<0,13$ (Log-Rank-Test) zeigt sich bezüglich des Überlebens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den V-Gruppen.

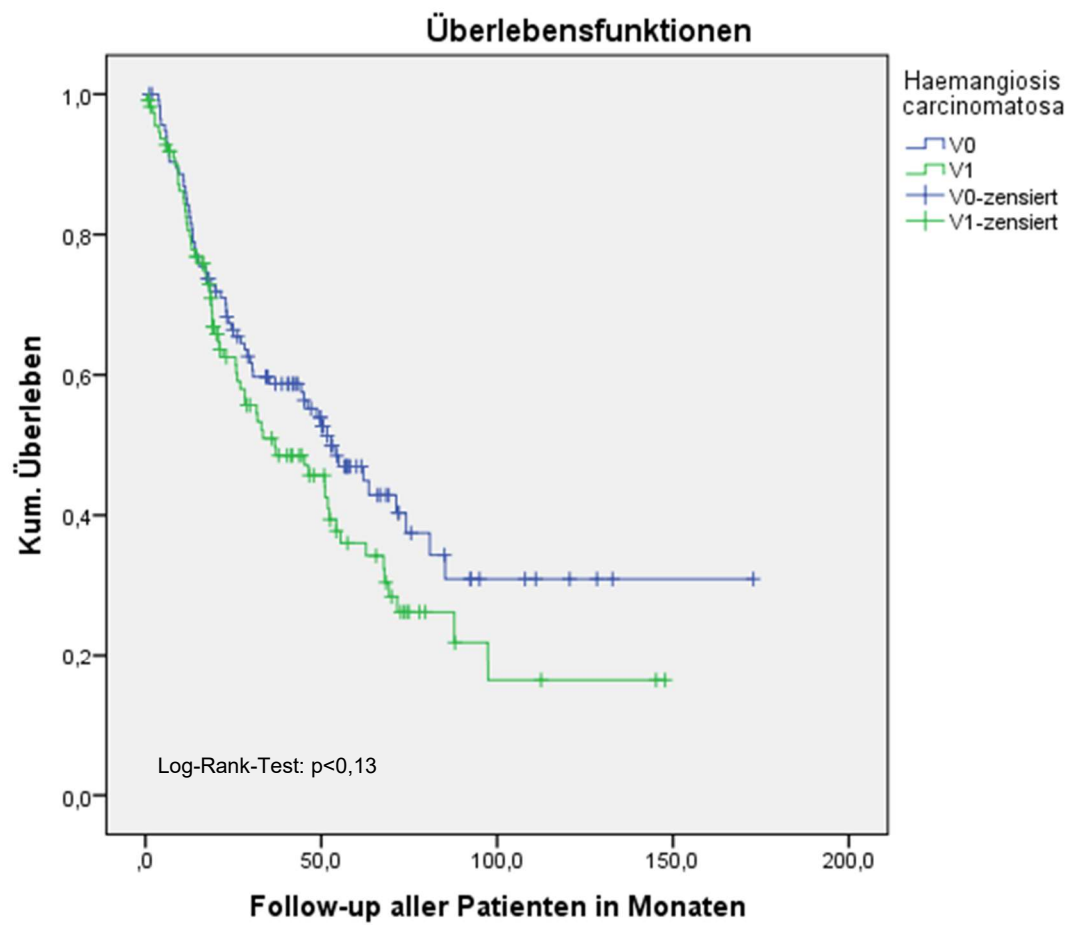


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der V0- und V1-Kohorten nach Propensity-Score-Matching (PSM)

5. Diskussion

Das Lungenkarzinom ist einer der häufigsten Gründe für Todesfälle, die durch eine Krebserkrankung verursacht werden,¹ wobei das histologische Subtyp NSCLC die meisten Erkrankungsfälle ausmacht.⁴ Die Überlebensrate ist stadienabhängig und sinkt mit zunehmendem UICC-Stadium. Dennoch ist die Prognose bereits in frühen Stadien ungünstig. In den Stadien I und II variiert sie beispielsweise von 53-93%.⁵

Eine Stratifizierung der heterogenen Patientengruppen könnte durch Berücksichtigung relevanter Prognosefaktoren vorgenommen werden und im Hinblick auf eine individuelle Therapie eine bedeutende Rolle spielen. In der Studie von Ramnefjell et al. 2017 konnte dargelegt werden, dass Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa getrennte, unabhängige Prognosefaktoren beim NSCLC darstellen. Die Autoren empfehlen eine standardisierte Erhebung der beiden Parameter.²⁹

Außerdem konnten Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa in verschiedenen Studien eine prognostische Relevanz bei Patienten mit NSCLC aufweisen, wie in den Metaanalysen von Wang et. al 2011 und 2012 dargestellt. Die Autoren konnten zeigen, dass Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Hämangiosis carcinomatosa einen bedeutenden prognostischen Faktor bezüglich des Rezidivfreien-Überlebens darstellt. Die Anwesenheit dieser histopathologischen Parameter war mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert.^{26,27}

Um die Bedeutung von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa zu untersuchen, wurde in dieser Arbeit eine retrospektive Analyse durchgeführt.

Unsere multizentrische Studie untersuchte 1164 Patienten hinsichtlich der Faktoren Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa, die in einem Zeitraum von über 10 Jahren wegen NSCLC operiert wurden. Hierbei wurde die Auswirkung dieser Parameter auf das Überleben der Patienten analysiert. Die erzielten Ergebnisse spielen eine bedeutende Rolle dabei, einen möglichen Zusammenhang zwischen Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa und der Prognose aufzuzeigen.

Diese Prognosefaktoren könnten durch den Einfluss auf die Therapieentscheidung, eine Verbesserung des Überlebens bei den betroffenen Patientengruppen erreichen, wie in den retrospektiven Studien von Tsuchiya et al. 2007 und Tsutani et al. 2014 dargestellt. Dabei sollte zukünftig die Bedeutung einer adjuvanten Therapie bei resezierten Patienten mit NSCLC noch untersucht werden.^{36,37}

5.1. Epidemiologische Daten – Patienten- und Tumorcharakteristika

5.1.1. Alter

Laut dem RKI betrug im Jahr 2020 das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen 69 und bei Männern 70 Jahre.¹ In unserer Gesamtkohorte, bestehend aus 1164 Patienten, betrug das Alter durchschnittlich $66,1 \pm 9,2$ Jahre. Demnach zeigen sich gering unterschiedliche Daten in Bezug auf das Alter. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass beim RKI-Bericht¹ der Median angegeben wurde, während bei unserem Patientenkollektiv das Durchschnittsalter bestimmt wurde. Außerdem beziehen sich die Daten des RKI auf alle Lungenkrebsarten und nicht nur auf das NSCLC.¹ Darüber hinaus wurden Patienten, welche die unter dem Abschnitt 3.1 erläuterten Kriterien nicht erfüllt haben, in unserer Kohorte ausgeschlossen.

In den Studien von Ramnefjell et al. 2017 und Shimada et al. 2016, die Patienten mit NSCLC eingeschlossen und untersucht haben, lag der Median des Erkrankungsalters bei beiden Geschlechtern bei 67 Jahren.^{29,38} Das Durchschnittsalter von Patienten mit NSCLC in frühen Stadien betrug in der Kohorte von Thornblade et al. 2018 66 (SD=10) Jahre und in der Studie von Tsutani et al. 2014 67,3 (SD=9,9) Jahre.^{37,39} In unserer Arbeit spiegelte sich mit 66,1 (SD=9,2) Jahren ein ähnliches Alter wider.

5.1.2. Rauchverhalten

In unserem gesamten Patientenkollektiv wurde bezüglich des Nikotinkonsums ein durchschnittlicher Wert von $43,6 \pm 22,2$ pack years ermittelt. In der Studie von Kessler et al. 1996 sowie von Thornblade et al. 2018 zeigten sich mit jeweils 43,4 (SD=0,74) bzw. 49 (SD=30) pack years ähnliche Werte.^{39,40}

In der Studie von Hamanaka et al. 2015 waren 52,9% der Patienten Raucher.⁴¹ In der Studie von Samejima et al. 2019 lag dieser Anteil bei 43,8%.²⁸ Beide Studien untersuchten aber lediglich Patienten mit NSCLC im Stadium I.^{28,41}

5.1.3. NSCLC in frühen Stadien und histopathologische Untersuchung

In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 43,7% der Patienten mit NSCLC im Stadium I diagnostiziert, welches somit den größten Anteil unter allen UICC-Stadien ausmachte. In den letzten Jahren zeigt sich zudem eine Zunahme der Patienten mit NSCLC im Stadium I.⁴² Eine weitere Unterteilung dieser Patienten, unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren, könnte sich durch eine Therapieanpassung positiv auf das Überleben auswirken. In der Studie von Samejima et al. 2019 konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Adenokarzinom in den Stadien IA1 und IA2 ohne Nachweis einer Tumorgefäßinvasion (TVI) eine gute Prognose aufwiesen. TVI wurde definiert als die Anwesenheit von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa.²⁸

Im Gegensatz dazu verfügten Patienten in den gleichen Stadien, jedoch mit positiver TVI, über eine schlechtere Prognose. Für Patienten im Stadium IA2 wird in dieser Studie bei der Anwesenheit von TVI ein Upstaging vorgeschlagen, um diesen Patienten eine Therapieanpassung zu ermöglichen. Zu beachten ist hierbei allerdings, dass es sich hier um ausschließlich einen histologischen Subtyp des Lungenkarzinoms handelte.²⁸

Dennoch konnte in der retrospektiven Studie von Neri et al. 2014 gezeigt werden, dass die TVI (Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa) sowohl bei Adeno- als auch bei Plattenepithelkarzinomen als unabhängiger Prognosefaktor gilt. Dabei wirkte dieser Parameter bei chirurgisch resezierten Patienten mit NSCLC bezüglich des Rezidivrisikos prognoseverbessernd.⁴³

In unserer Kohorte wiesen 60,2% aller eingeschlossenen Patienten ein Adenokarzinom und 33,2% ein Plattenepithelkarzinom auf. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Ramnefjell et al. 2017, die auch die Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa als prognostische Faktoren bei Patienten mit NSCLC untersucht haben. Dabei hatten 48,6% aller Patienten ein Adenokarzinom und 30,8% ein Plattenepithelkarzinom.²⁹ In der Studie von Al-Alao et al. 2014 zeigt sich eine andere Verteilung der diagnostizierten histologischen Subtypen. 42% der Fälle entfielen auf die Adenokarzinome und 50,5% auf die Plattenepithelkarzinome.⁴⁴

Nach den epidemiologischen Daten des RKI leiden die meisten Patienten mit Lungenkrebs an einem Adenokarzinom. Betroffen sind 46,1% der Frauen und 36,6% der Männer. Das Plattenepithelkarzinom wurde bei 15,1% der weiblichen und 28,6% der männlichen Patienten diagnostiziert.⁴ Die abweichende Verteilung der Tumorphistologie in der Studie von Al-Alao et al. 2014⁴⁴ könnte dadurch erklärt werden, dass dort ausschließlich Patienten mit NSCLC im Stadium I und II berücksichtigt wurden, während sich laut den RKI-Daten⁴ die Werte auf alle UICC-Stadien bezogen haben. Außerdem handelt es sich in dieser Studie um ältere Daten (1994-2008 Al-Alao Studie vs. 2003-2014 RKI-Daten⁴).⁴⁴ In unserem Patientenkollektiv stellt sich mit etwa 60% ein hoher Anteil der Patienten mit Adenokarzinom heraus. Dies wäre dadurch zu erklären, dass es in den letzten Jahren insgesamt eine Erhöhung der Fallzahlen mit Adenokarzinomen gegeben hat.⁴

In unserer Gesamtkohorte wurde das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 25,3% bei den meisten Patienten mit NSCLC im rechten Oberlappen lokalisiert, gefolgt vom linken Oberlappen mit 21,2%. Die Studie von Moon et al. 2017 untersuchte Patienten mit NSCLC, die sich einer Sublobektomie oder einer Lobektomie unterzogen haben. Auch hier konnte festgestellt werden, dass der rechte und der linke Oberlappen die häufigsten Lokalisationen des Tumors darstellen, mit entsprechend 34,3% bzw. 20,7% der Fälle.⁴⁵

In der Studie von Guerrera et al. 2014 konnte eine Reihe von Faktoren als prognoserelevant aufgezeigt werden. Dazu gehören unter anderem das Alter, das männliche Geschlecht, die

TVI, die pTNM-Klassifikation und das histologische Grading.⁴⁶ Die International Association for the Study of Lung Cancer hat im Jahr 2009 festgestellt, dass Männer mit diagnostiziertem NSCLC ein 30% höheres Risiko haben daran zu sterben als Frauen.⁴⁷ Auch in der Studie von Guerrera et al. 2014 konnte gezeigt werden, dass Frauen ein höheres Überleben aufweisen als Männer.⁴⁶

Dies könnte daran liegen, dass zwischen den beiden Geschlechtern molekulare Unterschiede hinsichtlich der DNA-Reparatur-Kapazitäten bestehen.⁴⁸

Das histologische Grading gilt ebenso als ein relevanter Prognosefaktor.^{24,49} Dies konnte auch im prognostischen Modell in der oben erwähnten Studie von Guerrera et al. 2014 gezeigt werden. Mit insgesamt 54% wiesen die meisten Betroffenen das Stadium G2 auf. Bei ca. einem Drittel der Patienten (31%) wurde das Stadium G3 diagnostiziert.⁴⁶ Das Gradingssystem für die Adenokarzinome basiert auf den jeweiligen vorherrschenden histologischen Subtypen.² Im Vergleich dazu entfiel das Stadium G2 und G3 beim Patientenkollektiv unserer Arbeit auf ca. 55% bzw. 36% der Patienten mit NSCLC.

In der Studie von Yasukawa et al. 2018 wurde die prognostische Aussagekraft des histologischen Differenzierungsgrades analysiert. Hierbei wurde dieser in G1-G4 (von gut differenziert bis undifferenziert) eingeteilt und basierte auf der Differenzierung der Tumorzellen ungeachtet des histologischen Subtyps, anders als in der achten Edition der TNM-Klassifikation⁸. Es konnte gezeigt werden, dass das histologische Grading für alle Stadien des NSCLC als unabhängiger Prognoseparameter gilt. Die Autoren suggerieren, dass der Differenzierungsgrad für die biologische Malignität des Tumors sprechen könnte. Die pTNM-Klassifikation allein würde aufgrund der klinischen, pathologischen und molekularen Heterogenität nicht ausreichen, um die biologische Malignität der Tumorzellen widerzuspiegeln. Yasukawa et al. 2018 kamen zu dem Ergebnis, dass das Grading, ungeachtet des histologischen Subtyps des NSCLC, eine einfache und prognostisch relevante Klassifizierung darstellt.⁵⁰

5.2. Lymphangiosis carcinomatosa als unabhängiger prognostischer Faktor

Lymphangiosis carcinomatosa stellt in verschiedenen Studien einen unabhängigen Prognoseparameter bei Patienten mit NSCLC dar.^{27,51–53} Nentwich et al. 2013 konnten in ihrer Studie zeigen, dass Lymphangiosis carcinomatosa einen unabhängigen prognostischen Faktor bei Patienten mit Lymphknoten-negativen NSCLC darstellt. Etwa 18% der untersuchten Kohorte wies eine positive Lymphangiosis carcinomatosa (L1) auf. L1 wurde meistens bei den Patienten in höheren UICC-Stadien sowie bei Patienten mit wenig differenzierten Tumoren (G3 und G4) diagnostiziert. Insgesamt beeinflusste dieser pathologische Parameter das Überleben, insbesondere in den frühen UICC-Stadien.⁵⁴

In unserer Gesamtkohorte zeigten ca. 22% der Patienten eine positive Lymphangiosis carcinomatosa. Hierbei wiesen die meisten Patienten höhere UICC-Stadien auf. Zudem gehörten die meisten Betroffenen mit dem am wenigsten differenzierten Tumor (G3-Stadium) der L1-Gruppe an. Somit zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Studie von Nentwich et al. 2013⁵⁴.

Vergleichbare Daten zu Lymphangiosis carcinomatosa zeigen sich auch in der Studie von Passlick et al. 2001. Untersucht wurde hier der prognostische Einfluss dieses Parameters bei Patienten mit NSCLC und einer R1-Resektion.⁵⁵ Hinsichtlich der Resektionsverfahren zeigten sich allerdings unterschiedliche Daten.

In unserer Gesamtkohorte sowie in unserer L1-Kohorte wurde am häufigsten eine Lobektomie durchgeführt. Im Vergleich dazu war in der Gesamtpopulation von Passlick et al. 2001 eine Pneumonektomie das häufigste Resektionsverfahren. Eine Lobektomie wurde am zweithäufigsten durchgeführt. Ein Grund für diesen Unterschied könnte darin liegen, dass in die Studie von Passlick et al. 2001 Patienten mit einer R1-Resektion eingeschlossen wurden. Außerdem waren diese Patienten hauptsächlich dem UICC-Stadium III zuzuordnen und wiesen hiermit ein eher fortgeschrittenes Stadium auf.⁵⁵

Auch in der Studie von Ramnefjell et al. 2017 wurde die Lymphangiosis carcinomatosa bei Patienten mit NSCLC untersucht und als unabhängiger Prognoseparameter dargestellt. Eine positive Lymphangiosis carcinomatosa korrelierte bei Patienten mit diagnostiziertem Adenokarzinom unter anderem mit einem positiven Lymphknotenstatus, einem höheren UICC-Stadium und einer pleuralen Invasion.²⁹

In unserer L1-Patientengruppe wurden auch eher höhere UICC-Stadien (statistisch signifikant UICC-Stadium III), ein höherer histologischer Differenzierungsgrad (statistisch signifikant G3-Stadium) und höhere Lymphknotenstadien (N2) festgestellt.

In unserer Kohorte wurde nicht zwischen einer intra- oder extratumoralen Lymphangiosis carcinomatosa unterschieden. Saijo et al. 2007 konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Anwesenheit einer extratumoralen Lymphangiosis das krankheitsfreie Überleben der Patienten mit reseziertem NSCLC signifikant verschlechtert. Darum empfehlen sie nicht nur die routinemäßige Bestimmung dieses histopathologischen Parameters bei Patienten mit NSCLC, sondern auch die genauere Lokalisation der Lymphangiosis.⁵⁶

5.3. Hämangiosis carcinomatosa als unabhängiger prognostischer Faktor

Hämangiosis carcinomatosa gilt als unabhängiger und ungünstiger Prognosefaktor beim NSCLC im Hinblick auf das Rezidivrisiko und das Überleben der betroffenen Patienten. Dieser histopathologische Parameter bezeichnet die Infiltration der Blutgefäße durch Tumorzellen.^{26,57} In unserer Arbeit wurde Hämangiosis carcinomatosa bei allen chirurgisch

resezierten Patienten erhoben. Eine positive Hämangiosis (V1) wurde bei ca. 10% der Betroffenen festgestellt. Hierbei wiesen die meisten dieser Patienten (37,2%) das UICC-Stadium III auf. Bei etwa 55% der Patienten mit V1 wurde ein positiver Lymphknotenstatus festgestellt. Allerdings zeigte sich in unseren Überlebensanalysen keine statistisch signifikante Prognoseverschlechterung bei der Anwesenheit einer Hämangiosis carcinomatosa.

In der Studie von Ramnefjell et al. 2017 wurde eine positive Hämangiosis bei ca. 25% der Patienten mit reseziertem NSCLC nachgewiesen. 30% davon wurden beim Adenokarzinom und 18% beim Plattenepithelkarzinom festgestellt. Im Vergleich zu unserer Kohorte handelt es sich hier um eine größere Patientengruppe mit positiver Hämangiosis carcinomatosa.²⁹

Laut Ramnefjell et al. 2017 wurde die Hämangiosis beim Adenokarzinom unter anderem mit einem hohen Grading, höherem Stadium und einer Pleurainvasion assoziiert. Im Vergleich dazu gab es beim Plattenepithelkarzinom keinen Zusammenhang zwischen diesen Parametern. Außerdem korrelierte eine positive Hämangiosis bei Patienten mit Adenokarzinom mit Hirn- und Lebermetastasen. Beim Plattenepithelkarzinom korrelierte sie mit Knochenmetastasen.²⁹

Patienten mit NSCLC im Stadium I wurden hinsichtlich der Hämangiosis carcinomatosa ebenfalls von Kudo et al. 2013 untersucht. Hierbei kam es bei 70,5% der Patienten im Stadium IA und 78,3% im Stadium IB nach chirurgischer Resektion zur Bildung von Fernmetastasen. Diese kamen sowohl bei Patienten mit positiver als auch mit negativer Hämangiosis carcinomatosa vor. Rezidive waren jedoch bei Betroffenen mit positiver Hämangiosis häufiger anzutreffen als bei denen ohne. Hämangiosis carcinomatosa, als unabhängiger prognostischer Faktor, sollte daher bei einem histopathologischen Nachweis dazu führen, dass die Betroffenen in ein höheres T-Stadium eingestuft werden.⁵⁸

Die Korrelation einer positiven Hämangiosis carcinomatosa mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit NSCLC könnte laut den Autoren darauf zurückzuführen sein, dass sie Teil des Prozesses der Metastasenbildung sein könnte. Die neoplastischen Tumorzellen könnten die neu entstandenen Gefäße infiltrieren und sich so im Körper verteilen.^{58,59}

5.4. Überlebensanalysen

Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa wurden in verschiedenen Studien als wichtige, unabhängige histopathologische Parameter mit negativem Einfluss auf die Prognose bei Patienten mit NSCLC dargestellt.^{26,27} Ein wichtiger Endpunkt, der in vielen Studien untersucht wurde, war das Lungenkrebspezifische-Überleben^{29,60} sowie das Gesamtüberleben^{44,58,60–62}. Außerdem spielte in zahlreichen Studien auch das krankheitsfreie Überleben^{41,44,58,61} eine wichtige Rolle.

In unserer Arbeit wurde auch das Überleben bei Patienten mit NSCLC hinsichtlich des

Lymphangiosis carcinomatosa sowie Hämangiosis carcinomatosa analysiert. Das Rezidiv-freie-Intervall in unserer Gesamtkohorte betrug durchschnittlich 40,4 Monate. Verglichen mit dem Median des Rezidiv-freien-Überlebens (46 Monate) der Gesamtpopulation in der Studie von Al-Alao et al. 2014 zeigen sich hier ähnliche Ergebnisse.⁴⁴

Zwischen unseren L-Invasionsgruppen zeigt sich beim krankheitsfreien Intervall, mit 43,7 Monaten bei negativer Lymphangiosis und 29,0 Monaten bei positiver Lymphangiosis, ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Außerdem konnten wir eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer Lymphangiosis carcinomatosa feststellen (46,5% in L0-Gruppe vs. 25,4% in L1-Gruppe).

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Studie von Al-Alao et al. 2014 kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit negativer oder positiver Lymphangiosis carcinomatosa (49,9% bei negativer L vs. 33,9% bei positiver L; $p = 0,07$). Allerdings zeigen Patienten mit positiver Lymphangiosis ein signifikant schlechteres Rezidiv-freies-Überleben als mit negativer Lymphangiosis. Nach 5 Jahren haben 66,4% der Patienten mit positiver Lymphangiosis carcinomatosa kein Rezidiv erlitten. Im Gegensatz dazu waren es bei Patienten mit negativer Lymphangiosis carcinomatosa etwa 80% der Betroffenen.⁴⁴

Die Diskrepanz zwischen den signifikanten und den nicht signifikanten Überlebensraten könnte darauf zurückzuführen sein, dass in unserer Kohorte alle UICC-Stadien (I-IV) eingeschlossen wurden, in der Studie von Al-Alao et al. 2014⁴⁴ hingegen nur die frühen Stadien (I, II). Hinzu kommt die geringe Inzidenz (5,5%) einer positiven Lymphangiosis carcinomatosa in der Studie von Al-Alao et. al 2014⁴⁴ gegenüber ca. 22% in unserer Kohorte.

Hämangiosis carcinomatosa zeigte in unserer Kohorte eine Abweichung der Ergebnisse vor und nach der PSM-Analyse. Das krankheitsfreie Intervall, 41,8 Monate in der V0-Gruppe und 27,0 Monate in der V1-Gruppe, zeigte vor PSM einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Nach der PSM-Analyse lag das Intervall bei 35,4 Monaten in der V0-Kohorte und bei 27,3 Monaten in der V1-Kohorte. Dabei betrug der p-Wert 0,05 und war somit grenzwertig. Auch bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate wiesen Patienten mit positiver Hämangiosis carcinomatosa nur vor PSM ein signifikant schlechteres Überleben auf (43,7% in der V0-Gruppe vs. 25% in der V1-Gruppe; $p = 0,001$). Nach PSM bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (31,3% bei V0 und 25% bei V1; $p = 0,34$).

Ähnlich wie in unserer Arbeit zeigte sich in der Studie von Nentwich et al. 2013 ein schlechteres Überleben bei Patienten mit einer positiven Hämangiosis carcinomatosa. Allerdings bestand auch hier keine statistische Signifikanz ($p = 1,07$).⁵⁴

Ein Grund dafür könnte sein, dass der Anteil der Patienten mit positiver Hämangiosis carcinomatosa in unserer Kohorte (ca. 10%) und in der Kohorte von Nentwich et al. 2013

(14,7%)⁵⁴ deutlich kleiner war, verglichen mit anderen Kohorten wie die von Hanagiri et al. 2011 (ca. 21,2%)⁶² oder Ramnefjell et al. 2017 (25%)²⁹.

Die von Hanagiri et al. 2011 untersuchte Patientengruppe mit positiver Hämangiosis carcinomatosa zeigte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67,8%, im Vergleich zu 90,4% bei negativer Invasion ($p=0,004$). Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte auch bei Patienten mit negativer Lymphangiosis carcinomatosa festgestellt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit diagnostizierter Lymphangiosis lag bei 76,8%, während sie bei Patienten ohne Nachweis einer Invasion 90,6% betrug ($p=0,042$).⁶²

Die insgesamt höheren Überlebensraten im Patientenkollektiv der Studie von Hanagiri et al. 2011 im Vergleich zu unserer Patientenkohorte könnten daran liegen, dass dort lediglich Patienten mit NSCLC im UICC-Stadium I untersucht wurden.⁶²

Weitere wichtige Endpunkte wie das Lungenkrebspezifische-Überleben und Zeit-zum-Rezidiv wurden in der Studie von Ramnefjell et al. 2017 untersucht. Für die Überlebensanalysen wurde auch hier die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test angewendet. Sowohl Patienten mit einer positiven Hämangiosis carcinomatosa als auch Patienten mit einer positiven Lymphangiosis carcinomatosa zeigten ein signifikant schlechteres Lungenkrebspezifisches-Überleben und eine kürzere Zeit-zum-Rezidiv ($p<0,001$). Beide histopathologischen Parameter waren in der multivariaten Analyse unabhängige Prognosefaktoren.²⁹

Das Lungenkrebspezifische-Überleben wurde auch in der Studie von Noma et al. 2018 als primärer Endpunkt ermittelt, um Bias aus anderen Erkrankungen zu eliminieren. Der Nachweis einer Hämangiosis carcinomatosa war mit einem signifikant schlechteren Überleben verbunden ($p=0,005$). Dagegen zeigte sich bei einer positiven Lymphangiosis carcinomatosa keine statistische Signifikanz beim Lungenkrebspezifischen-Überleben ($p=0,056$). Dies könnte am geringen Anteil der Patienten mit diagnostizierter Lymphgefäßinvasion liegen (etwa 15% V1 vs. etwa 6% L1). Allerdings stellte sich die Lymphgefäßinvasion als unabhängiger Prognosefaktor mit signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben heraus ($p<0,0001$). Untersucht wurden hierbei jedoch nur Patienten mit NSCLC im Stadium I.⁶⁰

In unserer Single-Center-Studie aus dem Jahr 2022 wiesen Patienten mit positiver Hämangiosis carcinomatosa (V1) ein signifikant schlechteres Überleben, unabhängig vom diagnostizierten UICC-Stadium, auf. Nach 5 Jahren lebten noch 90,5% der Patienten mit negativer Hämangiosis carcinomatosa (V0). Bei der Anwesenheit einer Invasion waren es nur 36,4%. Es handelt sich hierbei um einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,003$). Außerdem zeigt sich mit 45,8 Monaten bei V1-Patienten gegenüber 99,9 Monaten bei V0-Patienten ein kürzeres krankheitsfreies Intervall ($p<0,001$). Hämangiosis carcinomatosa stellt sich hier als möglicher Prognoseparameter bei Patienten mit NSCLC dar.⁶³

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bezüglich des Einflusses der Lymphangiosis carcinomatosa auf den Outcome der Patienten mit NSCLC in der Studie von Heldwein et al. aus dem Jahr 2021. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit positiver Lymphangiosis carcinomatosa (L1) lag bei nur 7,5%. Patienten ohne Nachweis einer Invasion (L0) wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 34,9% auf. Es lag hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p < 0,0001$). Zudem wurde hier das krankheitsfreie Intervall untersucht. Ein Rezidiv erlitten Patienten mit einer negativen Lymphangiosis carcinomatosa nach 73,9 Monaten. Dagegen wurde ein Rezidiv bei L1-Patienten schon nach 42,2 Monaten festgestellt. Auch dieser histopathologische Parameter zeigte sich als unabhängiger prognostischer Indikator bezüglich des Überlebens bei Patienten mit NSCLC.⁶⁴

5.5. Auswirkungen der Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis Carcinomatosa auf die Therapie und Nachsorge bei Patienten mit NSCLC

Als primäre kurative Therapie gilt bei Patienten mit NSCLC die chirurgische Resektion des Tumors. Im Stadium I wird gemäß der Leitlinie eine adjuvante oder neoadjuvante Systemtherapie generell nicht empfohlen. Über den Einsatz einer adjuvanten Systemtherapie im Stadium IB könnte individuell diskutiert werden. Im Stadium II hingegen wird die Durchführung einer adjuvanten Systemtherapie empfohlen.⁷

Mehrere Autoren sind der Meinung, dass bei Vorliegen bestimmter histopathologischer Faktoren eine adjuvante Therapie auch im Stadium I sinnvoll wäre. Dies könnte die Prognose der Betroffenen positiv beeinflussen.^{29,58,60,65} In der Studie von Noma et al. 2018 wird vorgeschlagen, dass Patienten im Stadium IA, bei der Anwesenheit einer Hämangiosis carcinomatosa, dem Stadium IB zugeordnet werden sollten, da sie ein ähnliches Krankheits-spezifisches-Überleben aufwiesen. Das Überleben war in den beiden Patientengruppen schlechter als bei Patienten mit UICC-Stadium IA und einer negativen Hämangiosis carcinomatosa. Dieses Upstaging könnte dazu führen, dass diese Patienten durch eine Therapieanpassung einen besseren Outcome zeigen.⁶⁰ Aufgrund von signifikanten Ergebnissen aus einer randomisierten Studie aus Japan⁶⁶, wird eine adjuvante Chemotherapie mit oralem Tegafur-Uracil als eine mögliche Option zur Überlebensverbesserung von den Autoren vorgeschlagen.⁶⁰ Die japanische Studie untersuchte diese Therapiemöglichkeit bei Patienten mit einem diagnostizierten Adenokarzinom. Patienten, die sich zusätzlich einer Chemotherapie mit Tegafur-Uracil unterzogen haben, wiesen ein statistisch signifikant höheres Überleben als die Patientengruppe, die keine Chemotherapie erhalten hatte, auf.⁶⁶ In der Metaanalyse von Wang et al. 2011 wird ebenfalls für Patienten mit NSCLC und positiver Hämangiosis carcinomatosa eine adjuvante Chemotherapie vorgeschlagen. Es konnte hier gezeigt werden, dass beim Vorliegen einer Hämangiosis das Relative-Risiko für ein Rezidiv

oder den Tod eines einzelnen Patienten zwei- bis viermal höher ist, als bei negativer Hämangiosis. Dies verdeutlicht die prognostische Aussagekraft dieses Parameters.²⁶

Auch in einer weiteren Metaanalyse suggerieren Wang et al. 2012 eine adjuvante Therapie für chirurgisch resezierte Patienten mit NSCLC und positiver Lymphangiosis carcinomatosa, da diese Patienten ein höheres Risiko aufwiesen ein Rezidiv zu erleiden.²⁷

Um dieses Risiko zu senken, könnte eine postoperative Chemotherapie durchgeführt werden. Bei Patienten mit NSCLC im Stadium II-IIIa führte eine adjuvante Chemotherapie in randomisierten kontrollierten Studien zu einer besseren Prognose.^{67–69}

In Japan erhalten Patienten mit NSCLC im Stadium IB eine adjuvante Chemotherapie, während Patienten im Stadium IA nur eine chirurgische Therapie bekommen.⁶⁶

Aufgrund der Nebenwirkungen wird die Tegafur-Uracil-Therapie im Stadium IA nicht empfohlen. Dennoch könnte sie bei Patienten die ein höheres Rezidivrisiko aufweisen eine mögliche Alternative zur Prognoseverbesserung darstellen. TVI, die sowohl die Hämangiosis als auch die Lymphangiosis carcinomatosa beschreibt, könnte angewendet werden, um diese Patientengruppe zu identifizieren und somit deren Outcome zu verbessern. Vorgeschlagen wird dies von einer japanischen Studie aus dem Jahr 2015. Sie konnte außerdem zeigen, dass die Überlebensrate der Patienten mit NSCLC im Stadium IA mit negativer TVI höher war als bei nachgewiesener TVI. Im Gegensatz dazu verfügten Patienten im Stadium IA mit positiver TVI über die gleiche Überlebensrate wie die Patienten im Stadium IB. Bei dieser Patientengruppe könnte eine adjuvante Chemotherapie aufgrund eines vergleichbaren Rezidivrisikos sinnvoll sein.⁴¹

Gegenwärtig gilt der Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa als wesentlicher Parameter für eine mögliche adjuvante Therapie bei anderen Tumorentitäten wie Kopf- und Halstumoren. In der Leitlinie des Oropharynxkarzinoms aus dem Jahr 2024 wird die Anwesenheit einer Lymphangiosis carcinomatosa als ein relevanter Prognosefaktor anerkannt.⁷⁰

Die Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa sollen laut Leitlinie zusätzlich zu den anderen histopathologischen Parametern erhoben und im Befundbericht angegeben werden. Außerdem zeigt das Vorhandensein einer Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa eine therapeutische Relevanz, insbesondere beim Hypopharynxkarzinom. Bei Patienten mit positiver Gefäßinvasion soll eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie durchgeführt werden.⁷⁰

Auch in der Leitlinie der kolorektalen Karzinome ist der Stellenwert einer Lymphangiosis carcinomatosa verankert. Dieser histopathologische Parameter sollte Teil des histologischen Befundes sein.^{71,72}

Lymphangiosis carcinomatosa stellt sich als wichtiger Risikofaktor dar, wenn es um Lymphknotenmetastasen geht. In der Studie von Suh et al. 2011 zeigte sich bei Patienten mit

kolorektalem Karzinom, beim Vorhandensein einer Lymphangiosis, eine Inzidenzrate der Lymphknotenmetastasen von ca. 21%. Untersucht wurden hierbei prädiktive Faktoren für eine Metastasierung in die Lymphknoten.⁷³ Weitere Studien und Metaanalysen haben gezeigt, dass die Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa einen unabhängigen und signifikanten Risikofaktor für die Metastasierung in die Lymphknoten beim kolorektalen Adenokarzinom im T1-Stadium darstellt.^{74–76}

Die Identifizierung einer Lymphangiosis beim kolorektalen Karzinom führt zu therapeutischen Konsequenzen. Bei komplett resezierten pT1-Karzinomen soll laut Leitlinie eine Einteilung der Tumore in Low-Risk und High-Risk vorgenommen werden. Bei einer positiven Lymphangiosis (L1) wird der Tumor als High-Risk eingestuft.⁷²

Beim Rektumkarzinom wird eine lokale chirurgische Tumorexzision als kurative Therapie empfohlen, wenn unter anderem auch ein L0-Status vorliegt. Liegt ein L1-Status vor, so handelt es sich um ein T1-High-Risk-Karzinom. Da in diesem Fall die Inzidenzrate der Lymphknotenmetastasen 10-20% beträgt, wird in der Leitlinie eine alleinige lokale Exzision nicht empfohlen.⁷²

Beim Magenkarzinom werden die Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa in der UICC-Klassifikation aus dem Jahr 2017 als fakultative Deskriptoren aufgeführt. Jedoch wird in der S3-Leitlinie vom Jahr 2019 empfohlen diese Parameter im pathologischen Bericht anzugeben.⁷⁷

Es konnte gezeigt werden, dass eine Lymphangiosis carcinomatosa bei Patienten mit Magenkarzinom im UICC-Stadium IB, trotz chirurgischer Resektion in kurativer Absicht, mit einem höheren Rezidivrisiko und schlechterem Überleben assoziiert ist.⁷⁸

Darüber hinaus findet die Lymphangiosis carcinomatosa (Lymphgefäßinfiltration) und Hämangiosis carcinomatosa (Veneninvasion) auch bei den gynäkologischen Tumoren in der Leitlinie Erwähnung. Diese gehören beim Cervixkarzinom zu den Standardfaktoren und werden regelhaft in der Routine erhoben.⁷⁹ Beim mikroinvasiven Zervixkarzinom konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer Lymphgefäßinfiltration mehr pelvine Lymphknotenmetastasen aufwiesen, als ohne eine Infiltration. Bei diesen Patienten konnte die prognostische Relevanz dieses histopathologischen Parameters gezeigt werden.⁸⁰ Beim makroinvasiven Plattenepithelkarzinom gilt die Lymphangiosis carcinomatosa, basierend auf einer Metaanalyse⁸¹ aus dem Jahr 2004, jedoch nicht als gesicherter Prognosefaktor. Hier besteht noch der Bedarf an weiteren größeren Studien.⁷⁹

Neue Therapieempfehlungen aus dem Jahr 2021 beinhalten beim Zervixkarzinom auch die Lymphangiosis carcinomatosa (Lymphgefäßinfiltration). Hierbei sollte bei Patienten mit Stadium IA1 und diagnostizierter Lymphgefäßinfiltration eine beidseitige Sentinellymphonodektomie durchgeführt werden.⁷⁹

Laut unseren Studienergebnissen haben Lymphangiosis carcinomatosa und Hämangiosis carcinomatosa einen Einfluss auf das Überleben der Patienten mit NSCLC. Dies unterstützt auch die Notwendigkeit der Angabe dieser Parameter im pathologischen Befundbericht ähnlich wie bei den oben erwähnten Tumorentitäten. Darüber hinaus sollten die Ergebnisse ein Anlass dafür sein die Bedeutung dieser Prognosefaktoren für die Therapie in größeren randomisierten prospektiven Studien weiter zu untersuchen.

5.6. Ausblick

Einen Vorteil der histopathologischen Erhebung der Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa könnte zukünftig die Verwendung dieser Parameter als Entscheidungshilfe für die Wahl des chirurgischen Verfahrens beim NSCLC darstellen, eventuell bei möglicher präoperativer Bestimmung oder intraoperativer Schnellschnittuntersuchung. Hierzu könnten in der Zukunft weitere Untersuchungen Anhaltspunkte über den konkreten Stellenwert der Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa in der Therapie liefern.

In der multizentrischen Studie von Saji et al. 2022 wurden NSCLC-Patienten analysiert die eine Lobektomie oder eine Segmentektomie erhalten haben. Diese randomisierte kontrollierte Studie konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine Überlegenheit und Nichtunterlegenheit der Segmentektomie-Gruppe gegenüber einer Lobektomie zeigen. Allerdings wurden bei einer Segmentektomie häufiger lokoregionäre Rezidive festgestellt (10,5% in der Segmentektomiegruppe vs. 5,4% in der Lobektomiegruppe).⁸²

Hattori et al. 2024 führten eine Post-hoc-Analyse ergänzend zur zuvor genannten Studie durch und schlossen NSCLC-Patienten ein, bei denen der Tumor bestimmte radiologische Voraussetzungen erfüllte. Auch hier konnte ein höheres Gesamtüberleben bei einer Segmentektomie im Vergleich zu einer Lobektomie nachgewiesen werden. In der Lobektomie-Gruppe wurden doppelt so viele Todesfälle, die durch andere Krankheiten bedingt waren, festgestellt. Die lokoregionären Rezidive kamen jedoch bei einer Segmentektomie doppelt so häufig vor wie bei einer Lobektomie.⁸³

In diesem Zusammenhang könnte eine positive Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa beispielsweise im intraoperativen Schnellschnitt zu einer Konversion bzw. Erweiterung einer geplanten Segmentektomie in eine Lobektomie führen. Dies könnte möglicherweise zu einer Senkung des Rezidivrisikos führen. Diese Annahmen bedürfen jedoch weiterer Untersuchungen und Studien.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Christ M, Cicero A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Meyer zum Büschenfelde U, Penzkofer A, Vollmer G, Weg-Remers S, Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Franke M, Schönfeld I, Kraywinkel K, Wienecke A. Ergebnisse nach ICD-10. In: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg., Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Ausgabe. Berlin: Druckhaus Sportflieger, 2023: S. 16-137.
- 2 Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, Dacic S, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S, Noguchi M, Papotti M, Rekhtman N, Scagliotti G, van Schil P, Sholl L, Yatabe Y, Yoshida A, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022; **17**(3): 362-387.
- 3 Schmidt M. Pneumologie. In: Bob A, Bob K, Hrsg., Duale Reihe Innere Medizin, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2013: S. 335-442.
- 4 Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiology of non-small cell lung cancer in Germany. *Onkologe.* 2018; **24**: 946–951.
- 5 Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Frost N, Früh M, Gautschi O, Gütz S, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Kraywinkel K, Loges S, Pöttgen C, Reck M, Reinmuth N, Sebastian M, Siehl JM, Waller C, Wolf J, Wörmann B, Pirker R, Pritzkeleit R, Stöhlmacher J, Thomas M, Ukena D, Wolf M. Onkopedia Leitlinien - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html> (Zuletzt abgerufen am 10.03.2025).
- 6 Frahm SO, Krams M. Lunge und Mediastinum. In: Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C, Hrsg., Kurzlehrbuch Pathologie, 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2013: S. 184-209.
- 7 Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaften e.V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0 – März 2024. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf (Zuletzt abgerufen am 10.03.2025).
- 8 Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2020: S. 1-150.
- 9 Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). 2024.

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html (Zuletzt abgerufen am 05.03.2025).

- 10 Schaller K, Kahnert S, Graen L, Mons U, Ouédraogo N. Tabakatlas Deutschland 2020. 1. Auflage. Heidelberg: Pabst Science Publishers, 2020.
- 11 Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann HE, Agudo A, Pershagen G, Jöckel KH, Benhamou S, Greenberg RS, Merletti F, Winck C, Fontham ET, Kreuzer M, Darby SC, Forastiere F, Simonato L, Boffetta P. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer*. 2004; **109**(1): 125-131.
- 12 Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Rösch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*. 2001; **91**(6): 876-887.
- 13 Riudavets M, Garcia de Herreros M, Besse B, Mezquita L. Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022; **14**(13): 3142.
- 14 Zeeb H, Shannoun F. WHO handbook on indoor radon – a public health perspective. Genf: World Health Organization, 2009.
- 15 Ceddia S, Landi L, Cappuzzo F. KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: From Past Efforts to Future Challenges. *Int J Mol Sci*. 2022; **23**(16): 9391.
- 16 Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; **22**(2): 612.
- 17 Zhou W, Heist RS, Liu G, Park S, Neuberger DS, Asomaning K, Wain JC, Lynch TJ, Christiani DC. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2006; **53**(3): 375-380.
- 18 National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; **365**(5): 395-409.
- 19 de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020; **382**(6): 503-513.

- 20 US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Landefeld CS, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021; **325**(10): 962-970.
- 21 Störchel M, Busan T, Hausner E, Felsch M, Fleer D, Ohlwein S, Sturtz S, Behr J, Dubben HH, Lühmann D. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Hrsg., IQWiG-Berichte - Nr. 982, Version 1.0. Köln, 2020.
- 22 Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz. Bundesgesetzblatt - Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung der Niedrigdosis-Computertomographie zur Früherkennung von Lungenkrebs bei rauchenden Personen (Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung – LuKrFrühErkV). Nr. 162. 2024. <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/162/VO.html> (Zuletzt abgerufen am 25.01.2025).
- 23 Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, López-Castro R, Cuadrado Albite E, Guirado M, Gómez González L, Massutí B, Ortega Granados AL, Blasco A, Cobo M, Garcia-Campelo R, Bosch J, Trigo J, Juan Ó, Aguado de la Rosa C, Dómine M, Sala M, Oramas J, Casal-Rubio J, Cerezo S. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. *ESMO Open*. 2020; **5**(6): e001021.
- 24 Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Pathological vascular invasion and tumor differentiation predict cancer recurrence in stage IA non-small-cell lung cancer after complete surgical resection. *J Thorac Oncol*. 2012; **7**(8): 1263-1270.
- 25 Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; **132**(3 Suppl): 243-265.
- 26 Wang J, Chen J, Chen X, Wang B, Li K, Bi J. Blood vessel invasion as a strong independent prognostic indicator in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; **6**(12): e28844.
- 27 Wang J, Wang B, Zhao W, Guo Y, Chen H, Chu H, Liang X, Bi J. Clinical significance and role of lymphatic vessel invasion as a major prognostic implication in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012; **7**(12): e52704.
- 28 Samejima J, Yokose T, Ito H, Nakayama H, Nagashima T, Suzuki M, Hamanaka R, Yamada K, Masuda M. Prognostic significance of blood and lymphatic vessel invasion

- in pathological stage IA lung adenocarcinoma in the 8th edition of the TNM classification. *Lung Cancer*. 2019; **137**: 144-148.
- 29 Ramnefjell M, Aamelfot C, Helgeland L, Akslen LA. Vascular invasion is an adverse prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer. *APMIS*. 2017; **125**(3): 197-206.
 - 30 Shimada Y, Ishii G, Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K. Extratumoral vascular invasion is a significant prognostic indicator and a predicting factor of distant metastasis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; **5**(7): 970-975.
 - 31 Wagner PL, Stiedl AC, Wilbertz T, Petersen K, Scheble V, Menon R, Reischl M, Mikut R, Rubin MA, Fend F, Moch H, Soltermann A, Weder W, Altorki NK, Perner S. Frequency and clinicopathologic correlates of KRAS amplification in non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2011; **74**(1): 118-123.
 - 32 Mollberg NM, Bennette C, Howell E, Backhus L, Devine B, Ferguson MK. Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2014; **97**(3): 965-971.
 - 33 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; **28**(suppl_4): iv1-iv21.
 - 34 Ding X, Hui Z, Dai H, Fan C, Men Y, Ji W, Liang J, Lv J, Zhou Z, Feng Q, Xiao Z, Chen D, Zhang H, Yin W, Lu N, He J, Wang L. A Proposal for Combination of Lymph Node Ratio and Anatomic Location of Involved Lymph Nodes for Nodal Classification in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; **11**(9): 1565-1573.
 - 35 Feng N, Wu B, Zhang X, Chen J, Xiang Z, Wei Y, Zhang W. Lymph node ratio predicts overall survival in patients with stage II non-small cell lung cancer: a population-based SEER analysis. *Discov Oncol*. 2022; **13**(1): 75.
 - 36 Tsuchiya T, Akamine S, Muraoka M, Kamohara R, Tsuji K, Urabe S, Honda S, Yamasaki N. Stage IA non-small cell lung cancer: vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy. *Lung Cancer*. 2007; **56**(3): 341-348.
 - 37 Tsutani Y, Miyata Y, Kushitani K, Takeshima Y, Yoshimura M, Okada M. Propensity score-matched analysis of adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; **148**(4): 1179-1185.
 - 38 Shimada Y, Saji H, Kato Y, Kudo Y, Maeda J, Yoshida K, Hagiwara M, Matsubayashi J, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. The Frequency and Prognostic Impact of Pathological Microscopic Vascular Invasion According to Tumor Size in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2016; **149**(3): 775-785.
 - 39 Thornblade LW, Mulligan MS, Odem-Davis K, Hwang B, Waworuntu RL, Wolff EM, Kessler L, Wood DE, Farjah F. Challenges in Predicting Recurrence After Resection of

- Node-Negative Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018; **106**(5): 1460-1467.
- 40 Kessler R, Gasser B, Massard G, Roeslin N, Meyer P, Wihlm JM, Morand G. Blood vessel invasion is a major prognostic factor in resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1996; **62**(5): 1489-1493.
- 41 Hamanaka R, Yokose T, Sakuma Y, Tsuboi M, Ito H, Nakayama H, Yamada K, Masuda R, Iwazaki M. Prognostic impact of vascular invasion and standardization of its evaluation in stage I non-small cell lung cancer. *Diagn Pathol.* 2015; **10**: 17.
- 42 Singareddy A, Flanagan ME, Samson PP, Waqar SN, Devarakonda S, Ward JP, Herzog BH, Rohatgi A, Robinson CG, Gao F, Govindan R, Puri V, Morgensztern D. Trends in Stage I Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2023; **24**(2): 114-119.
- 43 Neri S, Yoshida J, Ishii G, Matsumura Y, Aokage K, Hishida T, Nagai K. Prognostic impact of microscopic vessel invasion and visceral pleural invasion in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 2657 patients. *Ann Surg.* 2014; **260**(2): 383-388.
- 44 Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, McGovern E, Young VK, O'Byrne KJ. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014; **22**(1): 55-64.
- 45 Moon Y, Lee KY, Park JK. Prognosis After Sublobar Resection of Small-sized Non-small Cell Lung Cancer with Visceral Pleural or Lymphovascular Invasion. *World J Surg.* 2017; **41**(11): 2769-2777.
- 46 Guerrera F, Errico L, Evangelista A, Filosso PL, Ruffini E, Lisi E, Bora G, Asteggiano E, Olivetti S, Lausi P, Ardisson F, Oliaro A. Exploring Stage I non-small-cell lung cancer: development of a prognostic model predicting 5-year survival after surgical resection†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; **47**(6): 1037-1043.
- 47 Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; **4**(7): 792-801.
- 48 Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, Spitz MR. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst.* 2000; **92**(21): 1764-1772.
- 49 Kobayashi N, Toyooka S, Soh J, Ichimura K, Yanai H, Suehisa H, Ichihara S, Yamane M, Aoe M, Sano Y, Date H. Risk factors for recurrence and unfavorable prognosis in patients with stage I non-small cell lung cancer and a tumor diameter of 20 mm or less. *J Thorac Oncol.* 2007; **2**(9): 808-812.

- 50 Yasukawa M, Sawabata N, Kawaguchi T, Kawai N, Nakai T, Ohbayashi C, Taniguchi S. Histological Grade: Analysis of Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer After Complete Resection. *In Vivo*. 2018; **32**(6): 1505-1512.
- 51 Ma KF, Chu XY, Liu Y. Clinical significance of lymphatic vessel invasion in stage I non-small cell lung cancer patients. *Genet Mol Res*. 2015; **14**(1): 1819-1827.
- 52 Harada M, Hato T, Horio H. Intratumoral lymphatic vessel involvement is an invasive indicator of completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011; **6**(1): 48-54.
- 53 Araki K, Adachi Y, Metsugi H, Tokushima T. Prognostic implication of lymphatic vessel invasion in stage IB (pT2aN0M0) non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; **59**(9): 605-608.
- 54 Nentwich MF, Bohn BA, Uzunoglu FG, Reeh M, Quaas A, Grob TJ, Perez D, Kutup A, Bockhorn M, Izbicki JR, Vashist YK. Lymphatic invasion predicts survival in patients with early node-negative non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; **146**(4): 781-787.
- 55 Passlick B, Sitar I, Sienel W, Thetter O, Morresi-Hauf A. Significance of lymphangiosis carcinomatosa at the bronchial resection margin in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001; **72**(4): 1160-1164.
- 56 Saijo T, Ishii G, Ochiai A, Hasebe T, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K. Evaluation of extratumoral lymphatic permeation in non-small cell lung cancer as a means of predicting outcome. *Lung Cancer*. 2007; **55**(1): 61-66.
- 57 Rigau V, Molina TJ, Chaffaud C, Huchon G, Audouin J, Chevret S, Bréchet JM. Blood vessel invasion in resected non small cell lung carcinomas is predictive of metastatic occurrence. *Lung Cancer*. 2002; **38**(2): 169-176.
- 58 Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013; **81**(2): 187-193.
- 59 Liotta LA, Kleinerman J, Saidel GM. Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor vessels, and pulmonary metastases following tumor implantation. *Cancer Res*. 1974; **34**(5): 997-1004.
- 60 Noma D, Inamura K, Matsuura Y, Hirata Y, Nakajima T, Yamazaki H, Hirai Y, Ichinose J, Nakao M, Ninomiya H, Mun M, Nakagawa K, Masuda M, Ishikawa Y, Okumura S. Prognostic Effect of Lymphovascular Invasion on TNM Staging in Stage I Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018; **19**(1): e109-e122.

- 61 Okada S, Mizuguchi S, Izumi N, Komatsu H, Toda M, Hara K, Okuno T, Shibata T, Wanibuchi H, Nishiyama N. Prognostic value of the frequency of vascular invasion in stage I non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; **65**(1): 32-39.
- 62 Hanagiri T, Takenaka M, Oka S, Shigematsu Y, Nagata Y, Shimokawa H, Uramoto H, Yamada S, Tanaka F. Prognostic significance of lymphovascular invasion for patients with stage I non-small cell lung cancer. *Eur Surg Res*. 2011; **47**(4): 211-217.
- 63 Heldwein M, Menghesha H, Doerr F, Schlachtenberger G, Günther A, Polegenko E, Amorin Estremadoyro A, Quaas A, Bennink G, Wahlers T, Hekmat K. Hemangiosis carcinomatosa as an independent risk factor for long-term survival in Non-Small Cell Lung Cancer patients. *Surg Oncol*. 2022; **43**: 101792.
- 64 Heldwein MB, Doerr F, Schlachtenberger G, Menghesha H, Kuhn EW, Scheel AH, Michel M, Wahlers T, Hekmat K. Lymphangiosis carcinomatosa independently affects long-term survival of Non-Small Cell Lung Cancer patients. *Surg Oncol*. 2021; **37**: 101611.
- 65 Wang S, Xu J, Wang R, Qian F, Yang W, Qiao R, Zhang B, Qian J, Yu K, Han B. Adjuvant chemotherapy may improve prognosis after resection of stage I lung cancer with lymphovascular invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; **156**(5): 2006-2015.e2.
- 66 Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, Watanabe Y, Wada H, Tsuboi M, Hamajima N, Ohta M; Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 2004; **350**(17): 1713-1721.
- 67 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004; **350**(4): 351-60.
- 68 Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006; **7**(9): 719-27.
- 69 Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incullet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10

- Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; **352**(25): 2589-97.
- 70 Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms. Langversion 1.0 – März 2024. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-_und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-_und_Hypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf (Zuletzt abgerufen am 25.01.2025).
- 71 Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; **31**(10): 1291-1305.
- 72 Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1 – Januar 2019. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Versi on_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf (Zuletzt abgerufen am 25.01.2025).
- 73 Suh JH, Han KS, Kim BC, Hong CW, Sohn DK, Chang HJ, Kim MJ, Park SC, Park JW, Choi HS, Oh JH. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012; **44**(6): 590-5.
- 74 Choi JY, Jung SA, Shim KN, Cho WY, Keum B, Byeon JS, Huh KC, Jang BI, Chang DK, Jung HY, Kong KA; Korean ESD Study Group. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2015; **30**(4): 398-406.
- 75 Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013; **15**(7): 788-97.
- 76 Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple L, Sugihara K, Paty PB. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg*. 2004; **8**(8): 1032-1040.
- 77 Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Magenkarzinom. Langversion 2.0 – August 2019. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf (Zuletzt abgerufen am 25.01.2025).

- onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/L_L_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf (Zuletzt abgerufen am 25.01.2025).
- 78 Yu B, Park JY, Park KB, Kwon OK, Lee SS, Chung HY. Prognostic Factors in Stage IB Gastric Cancer after Surgical Resection. *J Gastric Cancer*. 2020; **20**(3): 328-336.
 - 79 Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patienten mit Zervixkarzinom. Langversion 2.2 – März 2022. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/L_L_Zervixkarzinom_Langversion_2.2.pdf (Zuletzt abgerufen am 25.01.2025).
 - 80 Margolis B, Cagle-Colon K, Chen L, Tergas AI, Boyd L, Wright JD. Prognostic significance of lymphovascular space invasion for stage IA1 and IA2 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; **30**(6): 735-743.
 - 81 Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2004; **92**(2): 525-9.
 - 82 Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, Aoki T, Okami J, Yoshino I, Ito H, Okumura N, Yamaguchi M, Ikeda N, Wakabayashi M, Nakamura K, Fukuda H, Nakamura S, Mitsudomi T, Watanabe SI, Asamura H; West Japan Oncology Group and Japan Clinical Oncology Group. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022; **399**(10335): 1607-1617.
 - 83 Hattori A, Suzuki K, Takamochi K, Wakabayashi M, Sekino Y, Tsutani Y, Nakajima R, Aokage K, Saji H, Tsuboi M, Okada M, Asamura H, Nakamura K, Fukuda H, Watanabe SI; Japan Clinical Oncology Group; West Japan Oncology Group. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer with radiologically pure-solid appearance in Japan (JCOG0802/WJOG4607L): a post-hoc supplemental analysis of a multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2024; **12**(2): 105-116.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des Geschlechtes in der Gesamtkohorte	32
Abbildung 2: Histologische Subtypen in der Gesamtkohorte.....	33
Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisation in der Gesamtkohorte.....	33
Abbildung 4: Verteilung der chirurgischen Verfahren in der Gesamtkohorte	34
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der regionären Lymphknotenmetastasen (N, Nodes) in der Gesamtkohorte	35
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung des Differenzierungsgrades (G-Stadiums) in der Gesamtkohorte.....	36
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Stadieneinteilung nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in der Gesamtkohorte	36
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven der L0- und L1-Kohorten.....	48
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven der L0- und L1-Kohorten nach Propensity-Score- Matching (PSM).....	50
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven der V0- und V1-Kohorten.....	52
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der V0- und V1-Kohorten nach Propensity-Score- Matching (PSM).....	54

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (8. Auflage): T - Primärtumor	17
Tabelle 2: TNM-Klassifikation (8. Auflage): N - Regionäre Lymphknoten.....	18
Tabelle 3: TNM-Klassifikation (8. Auflage): M - Fernmetastasen	19
Tabelle 4: Grading des invasiven nicht-muzinösen Adenokarzinoms (5. Auflage der WHO-Klassifikation, 2021)	19
Tabelle 5: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC (8. Auflage).....	20
Tabelle 6: Klassifikation des Stadiums IIIA nach Robinson.....	21
Tabelle 7: R-Klassifikation – Residualtumor	21
Tabelle 8: L-Klassifikation – Lymphgefäßinvasion	22
Tabelle 9: V-Klassifikation – Veneninvasion	22
Tabelle 10: Pn-Klassifikation – Perineurale Invasion	22
Tabelle 11: 5-Jahresüberlebensraten in den UICC-Stadien IA-IIIB nach Therapie.....	26
Tabelle 12: Übersicht der erfassten Daten im Rahmen der Tumordokumentation des untersuchten Patientenkollektivs	30
Tabelle 13: Tumorgroße und Anzahl der resezierten und positiven Lymphknoten sowie des Lymphknotenquotienten	35
Tabelle 14: Patienten- und Tumorcharakteristika in der L0- und L1-Invasionsgruppe.....	39
Tabelle 15: Patienten- und Tumorcharakteristika in der V0- und V1-Invasionsgruppe	42
Tabelle 16: Patienten- und Tumorcharakteristika in der L0- und L1-Invasionsgruppe nach Propensity-Score-Matching (PSM)	44
Tabelle 17: Patienten- und Tumorcharakteristika in der V0- und V1-Invasionsgruppe nach Propensity-Score-Matching (PSM)	46
Tabelle 18: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall in der Gesamtkohorte sowie in den L-Kohorten (Lymphangiosis carcinomatosa).....	47
Tabelle 19: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall in der Gesamtkohorte sowie in den L-Kohorten (Lymphangiosis carcinomatosa) nach Propensity-Score-Matching (PSM)....	49
Tabelle 20: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall in der Gesamtkohorte sowie in den V-Kohorten (Hämangiosis carcinomatosa)	51
Tabelle 21: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Intervall in der Gesamtkohorte sowie in den V-Kohorten (Hämangiosis carcinomatosa) nach Propensity-Score-Matching (PSM)	53

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit wurden nicht vorab veröffentlicht.

Im Jahr 2022 haben wir ein Paper mit dem Thema „Hemangiosis carcinomatosa as an independent risk factor for long-term survival in Non-Small Cell Lung Cancer patients“ (Hämangiosis carcinomatosa als unabhängiger Risikofaktor für das Langzeitüberleben bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom) in der 43. Ausgabe der Fachzeitschrift „Surgical Oncology“ veröffentlicht. Diese wissenschaftliche Fachzeitschrift weist einen Impact-Faktor von 2,3 auf.

Das DOI des publizierten Papers lautet <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101792>.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, den prognostischen Einfluss des histopathologischen Parameters Hämangiosis carcinomatosa auf das Überleben der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) darzustellen. Das Patientenkollektiv stammte aus der Uniklinik Köln und es handelte sich hierbei um eine Single-Center-Studie.

Zu diesem Zweck wurden zwei Patientengruppen hinsichtlich des Parameters Hämangiosis carcinomatosa erstellt und eine Propensity-Score-Matching-Analyse in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, UICC-Stadium, Lymphknotenbefall und Komorbiditäten durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten, dass Hämangiosis carcinomatosa als unabhängiger Parameter einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben bei NSCLC-Patienten hatte. Aus diesem Grund schlagen wir vor, diesen Parameter in den histopathologischen Untersuchungen bei Patienten mit NSCLC anzugeben.