

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

**Vergleich der neoadjuvanten und adjuvanten
Therapiekonzepte bezüglich des
Langzeitüberlebens beim nicht-kleinzelligen
Bronchialkarzinom (NSCLC) ab dem Stadium IIIA**

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

vorgelegt von
Elie Nabil Allam
aus Düsseldorf

promoviert am 17. März 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. G. D. S. Schlachtenberger
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. A. K. Draube

Erklärung

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.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Privatdozent Dr. med. Georg Schlachtenberger

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

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

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz der betrachteten Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikums Köln wurde von mir eigenständig erhoben. Die Daten wurden von mir gemeinsam mit Privatdozent Dr. med. Georg Schlachtenberger ausgewertet.

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.

Köln, den 01.12.2024

Unterschrift:

Danksagung

Meinem Doktorvater und Betreuer, Privatdozent Dr. med. Georg Schlachtenberger, danke ich zum einen, dass ich meine Promotionsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln absolvieren durfte und zum anderen für seine vertrauensvolle Unterstützung und Betreuung.

Ich danke all meinen Freundinnen und Freunden, die mich während meines Studiums begleitet haben. Ihr habt diese Zeit zu etwas Besonderem und Einzigartigem gemacht.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Isa. Gerade in der Zeit dieser Promotion hast du mich immer motiviert, gestärkt und unterstützt. Danke, dass du stets an meiner Seite bist.

Von Herzen danke ich meiner Familie - insbesondere meinen Eltern Susanne und Nabil sowie meinen Geschwistern Marie und Sophie. Ohne euch hätte ich nicht die Möglichkeit gehabt, das Medizinstudium aufzunehmen und würde jetzt nicht an diesem Punkt stehen. Ihr seid immer für mich da und das Vertrauen und die stetige Unterstützung, die ihr mir schon mein ganzes Leben über entgegenbringt, ist nicht selbstverständlich und das weiß ich sehr zu schätzen.

Für meine Eltern
In ewiger Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Epidemiologie	10
2.2. Ätiologie	11
2.3. Klinik	12
2.4. Diagnostik und Staging	13
2.5. Klassifikation und Histologie	15
2.6. Molekulare Untersuchungen	18
2.7. TNM-Klassifikation und UICC-Stadien	19
2.8. Stadiengerechte Therapie des NSCLC	22
2.8.1. Stadium I/II	22
2.8.2. Stadium III	24
2.8.3. Stadium IV	27
2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	29
3. MATERIAL UND METHODEN	30
3.1. Patientenkollektiv	30
3.2. Datenerhebung	30
3.3. Erfassungsparameter	30
3.4. Einschluss- und Ausschlusskriterien	31
3.5. Statistische Analyse	32
4. ERGEBNISSE	33
4.1. Patientinnen- und Patientencharakteristika	33

4.2.	Therapie-Regime Verteilung	33
4.3.	Histopathologische Verteilung	34
4.4.	Verteilung UICC-Stadium	35
4.5.	Tumorausdehnung und Lymphknotenbeteiligung	39
4.6.	Operation	39
4.7.	Perioperatives Management	40
4.8.	Überlebenszeitanalyse	41
4.8.1.	Neoadjuvante Kohorte	41
4.8.2.	Adjuvante Kohorte	41
4.8.3.	Vergleich der Überlebenszeitanalyse zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Kohorte	42
4.9.	Rezidivfreies Überleben	42
4.9.1.	Neoadjuvante Kohorte	43
4.9.2.	Adjuvante Kohorte	43
4.9.3.	Vergleich des rezidivfreien Überlebens zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Kohorte	43
5.	DISKUSSION	45
5.1.	Einschränkungen/Limitationen	51
5.2.	Ausblick	52
5.3.	Zusammenfassende Bewertung	54
6.	LITERATURVERZEICHNIS	55
7.	ANHANG	63
7.1.	Abbildungsverzeichnis	63
7.2.	Tabellenverzeichnis	64

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Adenocarcinom
ALK	Anaplastic lymphom kinase (Anaplastische Lymphomkinase)
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDG	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose
IARC	International Agency for Research on Cancer (Internationale Agentur für Krebsforschung)
KRAS	Kirsten rat sarcoma
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLST	National Lung Screening Trial
NSCLC	Non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death ligand 1
PEC	Plattenepithelcarcinom
PET	Positronenemissionstomographie
SCLC	Small cell lung cancer (Kleinzelliges Bronchialkarzinom)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumor (T), Nodes (N), Metastases (M)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

1. Zusammenfassung

Die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ab dem Stadium IIIA wird in aktuellen Studien kontrovers diskutiert. Insbesondere multimodale Therapiekonzepte, bestehend aus neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungsregimen, nehmen hierbei eine zentrale Rolle ein.

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Untersuchung von zwei verschiedenen Therapieansätzen zur Behandlung des NSCLC ab dem Stadium IIIA. Dabei wurde verglichen, ob sich die Überlebenszeit und das rezidivfreie Überleben zwischen neoadjuvanten und adjuvanten Therapiekonzepten unterscheidet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 170 Patientinnen und Patienten mit einem histologisch gesichertem NSCLC eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2020 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln behandelt wurden. Davon erhielten 30 Patientinnen und Patienten eine neoadjuvante Vorbehandlung mit anschließender operativer Resektion, während 140 Patientinnen und Patienten primär operiert und postoperativ adjuvant weiterbehandelt wurden. Für beide Kohorten wurden die Überlebenszeiten sowie die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben und deskriptiv gegenübergestellt. Diese Ergebnisse wurde daraufhin mit aktuellen Studien verglichen.

Die mediane Überlebenszeit betrug in der neoadjuvanten Kohorte 54,71 Monate und in der adjuvanten Kohorte 36,20 Monate. Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 67,50 Monaten in der neoadjuvanten und bei 41,92 Monaten in der adjuvanten Kohorte.

Die Ergebnisse entsprechen den Beobachtungen aktueller Studien, in denen ebenfalls ähnliche Überlebenszeiten zwischen neoadjuvanten und adjuvanten Therapiekonzepten beschrieben werden.

Für eine abschließende Empfehlung bezüglich des optimalen Therapieregimes sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven erforderlich.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom gehört nicht nur in Deutschland, sondern auch weltweit zu einer der häufigsten Tumorerkrankungen. Im Jahr 2020 erkrankten in Deutschland insgesamt 22.590 Frauen und 34.100 Männer an einem Bronchialkarzinom. Damit ist das Bronchialkarzinom mit einem prozentualen Anteil von 9,8 % bei Frauen die dritthäufigste Tumorlokalisation (nach dem Mammakarzinom, 30,5 %, und dem Kolonkarzinom, 10,5 %) aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2020. Bei Männern ist es mit 13,0 % die zweithäufigste Tumorlokalisation in Deutschland (nach der Prostata, 25,1 %). In Deutschland verstarben dabei im Jahr 2020 17.066 Frauen und 27.751 Männer. In Bezug auf die Mortalität ist es somit die häufigste Tumorlokalisation beim Mann (22,2 %) und die zweithäufigste bei der Frau (16,3 %), die zum Tode führt.¹

Mit 1.817.469 Toten war es weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache im Jahr 2022².

Die Mortalität des Bronchialkarzinoms wird laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weiter steigen. Ursächlich ist die Zunahme des Tabakrauchens als Hauptrisikofaktor für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms.³

Die Inzidenz und Mortalitätsrate ist insgesamt bei Männern höher als bei Frauen⁴. Dabei ist in den letzten Jahren ein geschlechterspezifischer gegenläufiger Trend bezüglich der Inzidenzen und der Mortalität beim Lungenkarzinom zu beobachten. Im Zeitraum von 1988 bis 2010 nahm die Inzidenz in den meisten Ländern in Europa bei Männern kontinuierlich ab, wohingegen die Inzidenz bei Frauen stetig gestiegen ist. Darüber hinaus nähert sich die Mortalität beider Geschlechter an. Einer der Gründe ist die Veränderung der Rauchgewohnheit, die seit Mitte des 20. Jahrhunderts beobachtet werden kann.⁵⁻⁸ Dieser Trend ist auch in Deutschland zu beobachten und wird sich voraussichtlich weiter fortsetzen.¹

Insgesamt zeigen sich weltweit unterschiedliche Inzidenzen und Mortalitätsraten. Dies ist mit dem globalen unterschiedlichen Beginn der sogenannten Tabak-Epidemie zu erklären.⁸

Das Lungenkarzinom hat eine relativ schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 25 % bei Frauen und ca. 19 % bei Männern¹.

Das mediane Erkrankungsalter lag 2020 in Deutschland bei Frauen bei 69 Jahren und bei Männern bei 70 Jahren¹.

2.2. Ätiologie

Rauchen gilt als Hauptrisikofaktor für das Bronchialkarzinom⁹. In der Europäischen Union ist das Rauchen für ca. 85 % der durch ein Bronchialkarzinom bedingten Todesfälle verantwortlich¹⁰.

Schon in den 1950er Jahren wurde in epidemiologischen Studien die karzinogene Wirkung des Tabakrauchs auf die Lunge nachgewiesen¹¹. Dabei enthält Tabak mehr als 7.000 Chemikalien und mehr als 60 bekannte bzw. vermutliche kanzerogene Stoffe¹².

Männer mit Nikotinabusus haben ein 24-fach höheres Risiko im Leben an einem Lungenkarzinom zu erkranken als Männer, die lebenslang nicht geraucht haben. Im Vergleich zu lebenslangen Nichtraucherinnen haben Raucherinnen ein 8,7-fach höheres Risiko zu erkranken.⁹

Das Passivrauchen ist neben dem aktiven Tabakkonsum ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms. Eine Exposition gegenüber Tabakrauch in der Kindheit, am Arbeitsplatz, zu Hause durch die Partnerin oder den Partner und aus anderen Quellen erhöht das Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat in einer Meta-Analyse gezeigt, dass Frauen ein ca. 25 % und Männer ein ca. 35 % höheres Bronchialkarzinomrisiko tragen, wenn sie durch die Partnerin oder den Partner dem Passivrauchen ausgesetzt waren im Vergleich zu Personen, die lebenslang nicht exponiert waren.^{13,14}

Die Auswirkungen von E-Zigarettenkonsum ist aufgrund der Aktualität noch unzureichend erforscht. Dennoch sind E-Zigaretten- oder Vaping-assoziierte Lungenerkrankungen (electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury, EVALI) eine seit 2019 beschriebene Entität, die im Mittelpunkt aktueller Forschungen steht.¹⁵

Die Symptome reichen von Dyspnoe, Husten, Thoraxschmerzen bis hin zu Hypoxämie und einem akuten Atemversagen. Welche Spätfolgen der Konsum von E-Zigaretten hat und ob das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, erhöht ist, kann derzeit noch nicht sicher gesagt werden.¹⁶

Neben dem Rauchen gibt es noch weitere exogene Risikofaktoren, die das Auftreten eines Bronchialkarzinoms begünstigen. Die berufliche Exposition durch verschiedene karzinogene Stoffe am Arbeitsplatz erhöht das Erkrankungsrisiko. Die IARC hat Arsen, Asbest, Beryllium, Cadmium, Chlormethylether, Chrom, Nickel, Radon, Siliziumdioxid und Vinylchlorid als kanzerogene Stoffe eingestuft.³

Die Luftverschmutzung als Problem des Klimawandels und der Industrialisierung gehört auch zu den Risikofaktoren. Vor allem die Feinstaubbelastung wurde in verschiedenen epidemiologischen Studien in Amerika und Europa als Risikofaktor für ein Bronchialkarzinom bestätigt.^{4,17-21}

Endogene Risikofaktoren besitzen ebenfalls einen wichtigen Stellenwert bei der Entstehung einer malignen Neoplasie der Lunge. Chronisch-entzündliche Erkrankungen der Lunge bzw. andere Vorerkrankungen der Lunge können das Risiko eines Bronchialkarzinoms erhöhen. Menschen mit einer chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungenfibrose, Tuberkulose oder einer chronischen Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* haben ein erhöhtes Risiko zu erkranken.⁴

Eine genetische Prädisposition durch eine positive Familienanamnese erhöht darüber hinaus das Risiko an einer malignen Neoplasie der Lunge zu erkranken²². Verschiedene Onkogene und Tumorsuppressorgene sind bei der Entwicklung eines Bronchialkarzinoms involviert: *ras*-Gene (*H-*, *N-*, *Ki-*), *myc*-Gene, *3p*, *rb* und *p53*. Mutationen in diesen Genen können das Erkrankungsrisiko steigern.²³

2.3. Klinik

Die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit einem Bronchialkarzinom zeigt sich häufig spät und unspezifisch, sodass eine Diagnosestellung oftmals in einem fortgeschrittenem Stadium erfolgt^{24,25}.

In einer spanischen Studie von *Ruano-Raviña et al. (2020)* wurden im Zeitraum von 2016 bis 2019 insgesamt 9.876 Patientinnen und Patienten aus mehr als 50 verschiedenen Krankenhäusern in Spanien mit der histologischen Diagnose eines Bronchialkarzinoms in eine landesweite, retrospektive, epidemiologische Studie eingeschlossen. Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten lag ein histologisch gesichertes Adenokarzinom (52 %) vor. 31,5 % von den Patientinnen und Patienten zeigten keine Symptome bei Diagnosestellung. Bei ca. der Hälfte (46,6%) war zum Zeitpunkt der Diagnose schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium (Stadium IV) vorhanden. Zu den häufigsten initialen Symptomen bei Diagnosestellung zählten Husten (33,9 %), Dyspnoe (26,7 %), Schmerzen (23,8 %) und Gewichtsverlust (21,5 %).²⁴

Eine vergleichbare Studie aus China wurde von *Xing et al. (2019)* durchgeführt. In einem Zeitraum von 10 Jahren (2005 bis 2014) wurden Daten von insgesamt 7.184 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Bronchialkarzinom gesammelt und hinsichtlich der klinischen Symptomatik analysiert, darunter 6.398 Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC. Dabei zeigte sich, dass chronischer Husten auch hier das häufigste initiale Symptom bei Diagnosestellung war (65 %). Darauf folgend waren Hämoptysen (33 %), Brustschmerzen (17,9 %), Dyspnoe (17 %) Lymphadenopathie (9,8 %), Gewichtsverlust (8,3 %), Schmerzen durch Metastasen (5,9 %), Fatigue (4,8 %) und Fieber (4,3 %) weitere Initialsymptome.²⁶

Zusätzlich zu den Symptomen, die durch den Primärtumor ausgelöst werden, können Metastasen je nach Metastasierungsort spezifische Symptome hervorrufen. Hierzu zählen unter anderem Brustwand Schmerzen, Knochenschmerzen, Heiserkeit, Läsionen des Plexus brachialis, Horner-Syndrom, Vena-cava-superior-Syndrom, Ikterus, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Verwirrtheit und paraneoplastische Syndrome sein.²⁷

Ein häufiger Metastasierungsort beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom sind Hirnmetastasen, sodass sich diese Patientinnen und Patienten häufig mit Persönlichkeitsveränderungen bei Erstdiagnose präsentieren²⁸.

2.4. Diagnostik und Staging

Das Bronchialkarzinom zeigt sich häufig initial asymptomatisch und durch die späte Diagnosestellung kann oftmals kein kurativer Therapieansatz verfolgt werden. Daher werden der Diagnostik und Früherkennung ein hoher Stellenwert zugeschrieben, um die Krankheit in einem frühen und potenziell kurativen Stadium zu diagnostizieren.²⁵

Gemäß aktueller S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF) gehören folgende Punkte zur Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms:²⁹

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Labor
- Bildgebung: Röntgen-Thorax, CT-Thorax
- Bronchoskopie

Bei der Anamnese sollten unter anderem die Raucheranamnese (Bestimmung der pack years), Begleiterkrankungen, berufliche Schadstoffexposition und die Familienanamnese erfragt werden. Mittels körperlicher Untersuchung kann der Allgemeinzustand eines Tumorpatienten durch verschiedene Scores, wie den Karnofsky-Index oder den ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group), klassifiziert werden.²⁹

Verschiedene Antigene als potenzielle Tumormarker wurden bei der Diagnose des Lungenkarzinoms untersucht, wie zum Beispiel *CYFRA 21-1*, *CEA*, *NSE* oder *SCC-Ag*³⁰. Aufgrund einer geringen Sensitivität und Spezifität wird sowohl von der Bestimmung dieser Tumormarker als routinemäßiges diagnostisches Mittel, als auch in der Rezidivdiagnostik abgeraten²⁹.

Besteht ein Verdacht auf ein Bronchialkarzinom ist die initiale Bildgebung der Wahl eine Computertomographie (CT) der Thoraxorgane und des oberen Abdomens mit Kontrastmittel. Dies dient zur genauen Tumorlokalisation und -ausbreitung.^{29,31}

Um die Diagnose eines Bronchialkarzinom zu sichern, ist eine Biopsie erforderlich. Abhängig von der Lokalisation des Primärtumors gibt es verschiedene Verfahren.²⁹

In der durchgeführten diagnostischen CT des Thorax und des oberen Abdomens können die häufigen Metastasierungsorte Lunge, Leber, Nebenniere und lokoregionäre Lymphknoten im Rahmen des Stagings untersucht werden. Das Bronchialkarzinom kann hämatogen in das Gehirn und in die Knochen metastasieren. Da dies in der CT nicht optimal dargestellt werden kann, bedarf es weiterer bildgebender Verfahren.²⁹

Das Bronchialkarzinom, vor allem das NSCLC, ist der häufigste Grund für die Entstehung von Hirnmetastasen: 20 – 40 % der Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem NSCLC können Hirnmetastasen entwickeln³². Zum Ausschluss von Hirnmetastasen wird bevorzugt eine Magnetresonanztomographie (MRT) aufgrund der besseren Weichteilauflösung durchgeführt. Ob diese obligat zur Staginguntersuchung des Bronchialkarzinoms durchgeführt werden sollte, wird kontrovers diskutiert. Verschiedene Leitlinien und Studien empfehlen zum einen eine je nach Tumorstadium und Symptomatik abhängige Bildgebung, andere sprechen sich auch bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten für eine Bildgebung des Gehirns aus.^{29,33-36}

Die von der National Institute for Health and Care Excellence (NICE) herausgegebene Leitlinie spricht sich in ihrer aktuellen Version von 2019 für eine tumorstadienabhängige Empfehlung aus³⁶. Die S3-Leitlinie und andere Studien hingegen empfehlen eine MRT des Schädels bei Verdacht oder nachgewiesenem Bronchialkarzinom bzw. NSCLC und bestehenden Therapiemöglichkeiten, auch bei klinisch asymptomatischen Patientinnen und Patienten^{29,33,34}.

Fallen in der Routinediagnostik auffällige Läsionen in Leber und Nebenniere auf, hat die MRT gegenüber der CT eine höhere Aussagekraft bei der Abklärung dieser fokalen Läsionen²⁹.

Eine Positronen-Emissionstomographie (PET) mit dem Tracer ¹⁸F-Fluordesoxyglucose (FDG) kann im Rahmen des Stagings Auskunft über den Lymphknotenstatus und weitere Fernmetastasen geben²⁹.

International spricht die britische NICE-Leitlinien eine Empfehlung für ein FDG-PET/CT im Rahmen des Stagings beim NSCLC und bei kurativer Therapieintention aus³⁶. In Deutschland wird ein Ganzkörper-FDG-PET/CT für das NSCLC abhängig vom Tumorstadium empfohlen²⁹.

Die Früherkennung ist ein wichtiger Ansatz, um die Krankheit in einem asymptomatischen und potenziell kurativen Stadium zu erkennen²⁵. Ein Screening von asymptomatischen Risikopersonen mittels konventionellem Röntgen allein oder in Kombination mit einer Sputum-Zytologie konnte jedoch keinen Vorteil in der Mortalität in mehreren klinischen Studien zeigen^{29,37}.

Die Low-Dose CT hat im Früherkennungs-Screening des Bronchialkarzinoms einen immer größeren Stellenwert. Die National Lung Screening Trial (NLST) schloss in einer klinisch-randomisierten Studie 53.454 Hochrisiko-Personen in den USA im Zeitraum von August 2002 bis April 2004 ein. Dabei wurde das Screening mittels Low-Dose CT gegenüber Röntgen Thorax verglichen. Es zeigte sich eine Verringerung der Mortalität um 20 % bei der Screening-Gruppe des Low-Dose CT im Vergleich zur Gruppe, die das Röntgen-Screening erhielten.³⁸ Auch in Europa wurden klinisch-randomisierte Studien durchgeführt: die NELSON-Studie in den Niederlanden und Belgien, die LUSI-Studie in Deutschland und die MILD-Studie in Italien. Dabei handelte es sich um einen Vergleich zwischen Screening mittels Low-Dose-CT und keinem Screening. Die Ergebnisse konnten die signifikante Reduktion der Mortalität bedingt durch ein Bronchialkarzinom der NLST-Studie bestätigen.^{29,39-42} Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es Low-Dose-CT Früherkennungs-Screeningprogramme in den Vereinigten Staaten von Amerika, Australien, Kroatien und Polen. In Deutschland ist im Juli 2024 durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) die Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung (LuKrFrühErkV) in Kraft getreten. Diese hat nun die gesetzlichen Voraussetzungen geschaffen, für eine sichere Anwendung eines Low-Dose-CT zur Früherkennung von Lungenkarzinomen bei einem Personenkollektiv mit erhöhtem Risiko für die Ausbildung eines Lungenkarzinoms. Aktuell befindet sich eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien (KFE-RL) zur Einführung der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Low-Dose-CT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Bearbeitung^{29,39}.

2.5. Klassifikation und Histologie

Das Bronchialkarzinom wird histologisch zunächst in zwei verschiedene Hauptkategorien unterteilt: das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC) und das kleinzellige Bronchialkarzinom (small cell lung cancer, SCLC). Diese Unterteilung erfolgt anhand der Größe und der Morphologie der Tumorzellen.⁴³

Das NSCLC macht von allen Bronchialkarzinomen ca. 85 % aus, das SCLC ca. 15 %⁴⁴. Histologisch gesehen gehört das SCLC zu der Gruppe der neuroendokrinen Neoplasien. Das SCLC zeichnet sich im Vergleich zum NSCLC durch eine höhere Zellteilungsrate und somit einem schnelleren Wachstum und einer früheren Metastasierung aus⁴⁵⁻⁴⁷. Die Prognose beim SCLC ist sehr schlecht mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 5 - 8 %⁴⁸.

Eine präzise histomorphologische, immunhistochemische und molekulare Charakterisierung des NSCLC ist wichtig für die Prognose und für die Therapieauswahl^{49,50}.

Daher wird das NSCLC auf Grundlage der Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2015 histologisch in verschiedene Subtypen unterteilt (siehe Tabelle 2) ⁵¹.

Zu den häufigsten histopathologischen Subtypen des NSCLC gehören das Adenokarzinom (ADC), das Plattenepithelkarzinom (PEC) und das großzellige Karzinom (LCC) ^{48,52}. Das ADC ist mit etwa 50 % der häufigste Subtyp, gefolgt vom PEC mit ca. 40 % ^{51,53}.

Immunhistochemisch exprimiert das ADC am häufigsten Marker wie den *TTF1* (*Thyroid Transcription Factor 1*) und *Nap-A* (*Napsin-A*). Die Bestimmung dieser Marker dient zum einen der Unterscheidung zwischen primären Lungentumoren und pulmonalen Metastasen primär extrapulmonaler Tumoren. Zum anderen dient sie der Differenzierung zwischen den verschiedenen Subtypen des NSCLC, falls eine Differenzierung trotz histologischer und zytologischer Untersuchungen nicht eindeutig ist. ^{48,51,54}

Im Gegensatz zum Adenokarzinom lassen sich beim PEC folgende immunhistochemische Marker finden: *p40*, *p63*, *CK5/6* (*Cytokeratin 5/6*) ^{48,51}.

Bislang ist keiner der genannten Marker ausreichend spezifisch oder sensitiv für einen bestimmten Subtyp ⁵⁵. So kann in einigen Fällen das Adenokarzinom auch den für das Plattenepithelkarzinom spezifischen immunhistochemischen Marker *p63* exprimieren ⁵⁶.

Histologischer Typ	Histologischer Subtyp
Epitheliale Tumore	
- Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> - Lepidisch - Azinär - Papillär - Mikropapillär - Solide - Invasiv muzinös - Kolloidal - Fetal - Enteral - Minimal-invasiv - Präinvasive Läsion
- Plattenepithelkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> - Verhornend - Nicht-verhornend - Basaloid - Präinvasive Läsion
- Neuroendokrine Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> - Kleinzelliges Karzinom - Großzelliges neuroendokrines Karzinom - Karzinoid - Präinvasive Läsion
- Großzelliges Karzinom	
- Adenosquamöses Karzinom	
- Pleomorphes Karzinom	
- Spindelzelliges Karzinom	
- Riesenzelliges Karzinom	
- Karzosarkom	
- Pulmonales Blastom	
- Andere und unklassifizierte Karzinome	
- Tumore vom Speicheldrüsentyp	
- Papillome	
- Adenome	
Mesenchymale Tumore	
Lymphohistiozytäre Tumore	
Tumore ektopen Ursprungs	

Tabelle 2: Klassifikation Lungenkarzinom in Anlehnung an und modifiziert nach: WHO-Klassifikation, 5. Auflage 2015⁵¹.

2.6. Molekulare Untersuchungen

In den letzten Jahren konnten auf Grundlage molekularer Untersuchungen verschiedene Treibermutationen beim Bronchialkarzinom identifiziert und zielgerichtete Therapieansätze entwickelt werden. Durch diese zielgerichtete Therapie (targeted therapies) konnte die Mortalitätsrate des NSCLC gesenkt werden.^{57,58}

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt in therapeutisch relevanten Fällen vor Therapiebeginn Untersuchungen auf bestimmte molekulare Zielstrukturen²⁹. Zu diesen Aberrationen gehören unter anderem Mutationen, Translokationen oder Amplifikationen⁵³. Diese targeted therapies haben mittlerweile Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium gefunden, da sie eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigen⁵².

Dabei unterscheiden sich die jeweiligen Aberrationen zwischen ADC und PEC. Folglich gibt es je nach histologischem Subtyp spezifische Wirkstoffe.⁵⁹

In mehr als 50 % der ADC werden Treibermutationen beschrieben. Zu den häufigsten Mutationen beim ADC gehören die *KRAS*- (25 - 40 %) und die *EGFR*-Mutation (10 - 40 %).^{58,60}

Beim PEC ist die häufigste Mutation im Tumorsuppressorgen *TP53* (> 70 %) zu finden^{59,60}. Ätiologische und klinische Faktoren spielen eine Rolle bei der Häufigkeitsverteilung des Auftretens der jeweiligen Aberration⁶⁰. Zum Beispiel ist eine *EGFR*-Mutation häufiger bei Frauen, Nichtraucherinnen und Nichtrauchern, Patientinnen und Patienten aus Asien und beim ADC zu entdecken⁶¹. Bei Raucherinnen und Rauchern hingegen ist eine höhere Mutationslast in den Genen *TP-53* und *KRAS* zu beobachten⁶².

Auch die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie des Lungenkarzinoms⁴³. *PD-1*- und *PD-L1*-Inhibitoren haben beim NSCLC eine vielversprechende Wirkung gezeigt und sind im fortgeschrittenem Stadium eine Therapieoption, da sie das mediane Überleben und das rezidivfreie Überleben deutlich verbessert^{63,64}.

Die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind Wirkstoffe, die als neoadjuvante Therapie als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes bei der Therapie des NSCLC zugelassen sind^{29,65}.

2.7. TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Die TNM-Klassifikation wurde entwickelt, um eine einheitliche und internationale Einteilung bei malignen Neoplasien zu gewährleisten. Diese Klassifikation gibt mit ihren Deskriptoren T, N und M Hinweise bezüglich der Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), die Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten (N) und das Auftreten von Fernmetastasen (M).^{66,67}

Anhand verschiedener Präfixe kann die TNM-Klassifikation noch weiter spezifiziert werden. Durch cTNM wird das klinische Stadium einer malignen Neoplasie anhand körperlicher Untersuchung, Laborergebnissen und Bildgebung angegeben. Das pathologische Stadium pTNM hingegen basiert auf postoperativen histologisch-pathologischen Befunden.⁶⁷

Durch yTNM wird der Zustand nach neoadjuvanter Therapie beschrieben⁶⁸.

Basierend auf der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 3) wird durch die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) eine Zuordnung in fünf Tumorstadien ermöglicht. Diese Stadieneinteilung ist bei der Diagnose eines Lungenkarzinoms essentiell und dient, wie bei allen anderen Tumorentitäten, zur Diagnose, Therapieplanung und Prognosebestimmung.⁶⁶

Um die Anpassung der Klassifikation an den aktuellen Forschungsstand zu gewährleisten, wird sie in regelmäßigen Abständen von der UICC und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) aktualisiert, überarbeitet und veröffentlicht⁶⁹.

Für das Lungenkarzinoms gilt seit 2017 die 8. Auflage dieser Klassifikation, die von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) überarbeitet und vorgeschlagen wurde (siehe Tabelle 4). Diese wurde auf Grundlage von ca. 95.000 Fällen im Zeitraum 1999 bis 2010 entwickelt. Diese Datenbank basiert zu über 90 % auf Patientinnen und Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC.^{69,70}

Deskriptor	Stadium	Beschreibung
T	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor radiologisch oder bronchoskopisch nicht sichtbar
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
	T1 mi	Minimal invasives Adenokarzinom solitäres Adenokarzinom ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und nicht ≤ 5 mm invasivem Anteil
	T1	Tumor ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
	T1a	Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung
	T1b	Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
	T1c	Tumor > 2 cm, aber ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
	T2	Tumor > 3 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung
	T2a	Tumor > 3 cm, aber ≤ 4 cm in größter Ausdehnung
	T2b	Tumor > 4 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung
	T3	Tumor > 5 cm, aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung
	T4	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung
N	Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
	N1	Lymphknotenmetastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2	Lymphknotenmetastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Lymphknotenmetastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M	M1	Keine Fernmetastasen
	M1a	Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen oder Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss
	M1b	Eine extrathorakale Metastase in einem Organ
	M1c	Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen

Tabelle 3: TNM-Klassifikation Lungenkarzinom in Anlehnung an TNM-Klassifikation Lungenkarzinom, 8. Auflage ⁷⁰.

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

Tabelle 4: UICC-Stadien Lungenkarzinom in Anlehnung an UICC-Stadien Lungenkarzinom 8. Auflage ⁷⁰.

2.8. Stadiengerechte Therapie des NSCLC

Die Prognose des NSCLC hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab. Sowohl der histologische Subtyp als auch das Tumorstadium sind tumorspezifische Prognosefaktoren beim NSCLC. Darüber hinaus gibt es noch patientenspezifische Faktoren. Zu diesen gehören unter anderem das Alter, Geschlecht, der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index, ECOG-Score), Risikofaktoren, Komorbiditäten und Symptome.⁷¹

Nur ein geringer Prozentsatz der Patientinnen und Patienten befinden sich bei Diagnosestellung in einem frühen Stadium (Stadium I/II), die einen kurativen Therapieansatz im Sinne einer chirurgischen Resektion erhalten. Über 60 % der Patientinnen und Patienten sind bei Diagnosestellung dagegen schon in einem fortgeschrittenem Stadium (Stadium III/IV). Eine alleinige chirurgische Resektion ist dann oftmals keine Therapieoption mehr.⁷²

Daher bedarf es vor allem im fortgeschrittenem Stadium einer interdisziplinären Betreuung mit Hinzunahme multimodaler Therapiekonzepte, bestehend aus chirurgischer Resektion, Chemotherapie, Radiotherapie, zielgerichteter Therapie und Immuntherapie⁷³.

2.8.1. Stadium I/II

Die Therapie der Wahl in den Frühstadien I und II ist bei fehlenden Kontraindikationen und ausreichender Lungenfunktion ein kurativer Therapieansatz in Form einer chirurgischen Resektion des Tumors mit dem Ziel einer R0-Resektion und zusätzlicher vollständiger ipsilateraler Lymphknotendissektion. Bevorzugt wird eine Lobektomie durchgeführt, je nach Größe und Lage des Karzinoms kann aber auch eine Segmentresektion (Tumore < 2 cm), Pneumektomie oder Manschettenresektion in Betracht gezogen werden. Aufgrund weniger postoperativer Komplikationen und Schmerzen ist eine minimal-invasive Methode im Sinne einer VATS- (video-assisted thoracoscopic surgery) oder RATS-Lobektomie (robotic-assisted thoracoscopic surgery) einer offenen Lobektomie vorzuziehen.²⁹

Bei funktionell grenzwertig operablen oder inoperablen Patientinnen und Patienten aufgrund von Komorbiditäten und Lungenfunktionseinschränkungen, ist eine anatomische Segmentresektion oder eine stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) indiziert²⁹.

Bei einer inkompletten Resektion (R1- oder R2-Status) nach primärer Operation sollte zwischen einer operativen Nachresektion oder, bei Kontraindikationen, einer Strahlentherapie abgewogen werden²⁹.

Neoadjuvante Therapieansätze als Bestandteil einer multimodalen Therapie beim NSCLC wurden vor allem im Stadium III untersucht²⁹. Die neoadjuvante Induktionschemotherapie hat

das Ziel die Tumorlast vor einer Operation zu verringern und eine Operabilität zu erreichen (Downstaging)⁷⁴.

Im Stadium I wird eine neoadjuvante Chemotherapie von der aktuellen S3-Leitlinie außerhalb von Studien nicht empfohlen. Im Stadium II hingegen sollte eine neoadjuvante Induktionstherapie im interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden. Faktoren, die bei der Entscheidung für eine neoadjuvante Chemotherapie mit einfließen sollten sind folgende: Patientenwunsch, Komorbiditäten, die Möglichkeit einer organsparenden Operation nach präoperativer Vorbehandlung, Verzögerung oder Kontraindikation einer adjuvanten Chemotherapie, Risiken der R1/R2-Resektion, die Compliance-Einschätzung und die Expression von *PD-L1*.²⁹

Eine adjuvante Chemotherapie nach primärer Operation wird, nach R0-Resektion und vollständiger Lymphknotendissektion, Patientinnen und Patienten im Stadium II mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) empfohlen, wenn keine neoadjuvante Induktionstherapie durchgeführt wurde. Dabei handelt es sich um eine cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie aus 4 Zyklen, welche innerhalb der ersten 60 Tage nach Resektion begonnen werden sollte. Die größte Evidenz liegt in der Kombination mit Vinorelbin vor.²⁹

Der *PD-L1* Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab wurde als adjuvante Immuntherapie nach R0-Resektion und postoperativer Chemotherapie für NSCLC im Stadium IB, II und IIIA von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen. Voraussetzung für die Gabe ist zum einen eine *PD-L1* Expression $\geq 50\%$ und zum anderen muss eine *EGFR*-Mutation und *ALK*-Translokation im Tumorgewebe ausgeschlossen sein. Darüber hinaus ist bei nachgewiesener *EGFR*-Mutation nach primärer R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie die adjuvante Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib für die Stadien IB, II und IIIA von der EMA zugelassen.²⁹

Zudem wurde mit Alectinib der erste *ALK*-Inhibitor im Juni 2024 für Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC im Stadium II und einer nachgewiesenen *ALK*-Translokation zugelassen. Die Gabe von Alectinib sollte nach primärer R0-Resektion als adjuvante Therapie erfolgen.^{29,75}

Außerdem sollten Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II ohne nachweisbare *EGFR*- oder *ALK*-Mutation nach vollständiger R0-Resektion und abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie unabhängig vom *PD-L1*-Expressionsstatus eine einjährige adjuvante Behandlung mit dem *PD-1*-Inhibitor Pembrolizumab angeboten werden. Dieser monoklonale Antikörper wurde von der EMA als adjuvante Therapie zugelassen.^{29,76}

Die 5-Jahres Überlebensrate bei pathologisch gesichertem Stadium I und Stadium II beim NSCLC beträgt:²⁹

- Stadium IA: 80-90 %

- Stadium IB: 73 %
- Stadium II: 56-65 %

2.8.2. Stadium III

Das lokal fortgeschrittene Stadium III (T1 - 3, N2 / T1 - 3, N3 / T4, N0 - 3) des NSCLC ist eine heterogene Gruppe, die nach unterschiedlichen multimodalen Therapiekonzepten behandelt wird. Dies wird durch die Spannweite der 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium III verdeutlicht, die zwischen mehr als 50 % und 12 % schwankt.²⁹

Eine alleinige, lokale Therapie im Stadium III durch eine Resektion oder Bestrahlung führt zu schlechteren Überlebensraten, vor allem aufgrund der Entstehung von Fernmetastasen⁷⁷. Aufgrund der Komplexität dieses Stadiums existieren unterschiedliche Therapiekonzepte bestehend aus Chemotherapie, Radiotherapie oder Operation, die in Kombination oder lokal zum Einsatz kommen. Patientenspezifische Faktoren, wie Alter, Komorbiditäten und bestimmte Kontraindikationen sowie tumorspezifische Faktoren, wie die Resektabilität des Tumors, sollten in die interdisziplinäre Entscheidungsfindung einfließen. Außerdem empfiehlt es sich, sowohl den *PD-L1*-Status als auch molekulare Untersuchungen, wie der Nachweis einer *EGFR*-Mutation oder einer *ALK*-Translokation, bereits in der Primärdiagnostik zu erheben, da in vielen Fällen eine Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapie zum Zeitpunkt der Diagnose noch nicht getroffen werden kann und im Laufe eines multimodalen Therapiekonzeptes relevant sein könnte.²⁹

Aufgrund der Heterogenität bezüglich Therapie und Prognose ist eine Unterteilung innerhalb des Stadium III notwendig. Dies erfolgt anhand der TNM-Klassifikation (8. Auflage) und des N2 Stadiums nach Robinson. Das Ausmaß und die Lokalisation von Lymphknotenmetastasen sind im Stadium IIIA therapeutisch und prognostisch relevant und daher wird das Stadium IIIA anhand der Robinson-Klassifikation in 4 Untergruppen unterteilt (siehe Tabelle 5).^{29,78}

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

Tabelle 5: Subklassifikation des Stadiums IIIA N2 in Anlehnung an Subklassifikation des Stadiums IIIA N2 bei NSCLC nach Robinson ^{29,78}.

Beim Stadium IIIA₁ und IIIA₂ ist nach chirurgischer Resektion des Tumors und systemischer Lymphknotendissektion eine adjuvante Kombinationschemotherapie innerhalb von 60 Tagen indiziert. Das Chemotherapie-Schema beinhaltet eine cisplanhaltige Kombination über 4 Zyklen mit Vinorelbin oder Etoposid. Bei Kontraindikation gegen Cisplatin ist die Gabe von Carboplatin auch möglich. Dennoch erhalten in Deutschland nur 35 - 65 % der Patientinnen und Patienten in diesen Stadien eine postoperative Chemotherapie, was auf das hohe mediane Alter bei Diagnosestellung und die Anzahl an Komorbiditäten zurückzuführen ist. Daher bedarf es einer interdisziplinären Nutzen-Risiko-Bewertung. ²⁹

Auch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA sollte, analog zum Stadium II, nach R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie bei einer *PD-L1* Expression von $\geq 50\%$ und ohne Nachweis einer *EGFR*-Mutation und *ALK*-Translokation, eine adjuvante Immuntherapie mit dem *PD-L1* Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab für ein Jahr angeboten werden ²⁹.

Bei dem Nachweis einer *EGFR*-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und erfolgter adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib für 3 Jahre angeboten werden. Auch bei Patientinnen und Patienten mit aktivierender *EGFR*-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), die zwar eine primäre R0-Resektion, allerdings keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, sollte eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre in Erwägung gezogen werden. ²⁹

Analog zum Stadium II sollte bei Nachweis einer *ALK*-Translokation der *ALK*-Inhibitor Alectinib nach primärer R0-Resektion als adjuvante Therapie für 2 Jahre angeboten werden.²⁹

Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA ohne *EGFR*- oder *ALK*-Mutation sollten nach einer primären R0-Resektion und abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom *PD-L1*-Status, eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über einen Zeitraum von einem Jahr erhalten²⁹.

Je nach mediastinalem Lymphknotenbefall sollte zusätzlich zu einer adjuvanten Chemotherapie nach einer R0-Resektion im Stadium IIIA₁ und IIIA₂ die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung überprüft werden²⁹.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bei Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC und Stadium IIIA₃ mit technisch und funktionell resektablen Tumoren ein multimodales Therapieschema. Eine Möglichkeit ist die definitive Radiochemotherapie mit oder ohne anschließende Konsolidierungstherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Durvalumab. Die Gabe des *PD-L1*-Antikörpers Durvalumab sollte nach definitiver Radiochemotherapie in Betracht gezogen werden, falls es sich um einen *PD-L1*-positiven Tumor handelt.²⁹

Eine weitere Option im Stadium IIIA₃ bei Operabilität ist die Resektion nach neoadjuvanter Induktionstherapie. Diese neoadjuvante Induktionstherapie sollte aus einer Kombination aus Cisplatin und einem Taxan bestehen. Nach erfolgter Induktionstherapie und R0-Resektion sollte eine mediastinale Radiotherapie im Tumorboard besprochen werden, falls ein erhöhtes lokoregionäres Rezidivrisiko besteht.²⁹

Eine neoadjuvante Immunchemotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor wird momentan diskutiert und hat in aktuellen Studien bereits einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie gezeigt⁷⁹.

Im Laufe dieser Arbeit wurde der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab für die neoadjuvante Behandlung in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie im Juni 2023 von der EMA zugelassen. Voraussetzung ist, dass es sich um ein resezierbares NSCLC bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko handelt, deren Tumorzell-*PD-L1*-Expression ≥ 1 % beträgt.²⁹

Im Stadium IIIA ohne N2 (T4N0 und T4N1) ist trotz der Tumorgöße von > 7 cm in größter Ausdehnung (T4) die Resektion bzw. die Integration einer Operation in das Behandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität möglich. Zwar betrifft es nur < 2 % aller operierten Lungenkarzinome, dennoch handelt es sich auch hier um eine sehr heterogene Gruppe. Eine neoadjuvante Therapie sollte erfolgen, wenn das Mediastinum oder ein Wirbelkörper infiltriert ist²⁹.

In selektierten Fällen kann in den Stadien IIIA₄ und IIIB ein multimodaler Therapieansatz unter Einbeziehung einer chirurgischen Resektion erfolgen, sofern die Wahrscheinlichkeit einer R0-

Resektion hoch eingeschätzt wird. Eine neoadjuvante Immunchemotherapie kann den Patientinnen und Patienten in diesen Stadien angeboten werden.²⁹

In diesen Stadien muss vor allem der Allgemeinzustand, das Alter und die Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, da diese Faktoren häufig die Therapieoptionen limitieren^{29,80}.

Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIA₄, IIIB und IIIC erhalten bei klarer Inoperabilität eine definitive Radiochemotherapie. Dies sollte simultan erfolgen und nur bei Kontraindikationen sequenziell. Die Radiochemotherapie sollte in der Regel zwei Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie enthalten, meistens mit Vinorelbine oder Etoposid. Bei Kontraindikationen gegen eine Radiochemotherapie kann die alleinige Radiotherapie eine Alternative sein.²⁹

Eine konsolidierende Immuntherapie mit dem *PD-L1*-Antikörper Durvalumab kann bei Patientinnen und Patienten ohne Nachweis einer *EGFR*-Mutation und mit einer *PD-L1* Expression von ≥ 1 % auf Tumorzellen nach einer definitiven Radiochemotherapie ohne Progress erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten nach einer definitiven Radiochemotherapie ohne Progress und mit einer *EGFR*-Mutation hingegen sollte eine konsolidierende Immuntherapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib angeboten werden.²⁹

Bei Patientinnen und Patientin mit NSCLC im Stadium IIIA₄, IIIB oder IIIC, die trotz lokal begrenzter Tumorerkrankung nicht für ein kuratives Behandlungskonzept in Frage kommen, sollte bei vorhandenen oder absehbaren thorakalen Symptomen eine palliative Strahlentherapie des Thorax in Erwägung gezogen werden²⁹.

Patientinnen und Patienten im Stadium III, die nach interdisziplinärer Bewertung im Tumorboard weder für eine operative Therapie noch für eine Radiochemotherapie geeignet erscheinen, können in Abhängigkeit vom *PD-L1*-Expressionsstatus entweder eine alleinige Immuntherapie oder eine kombinierte Chemo-Immuntherapie angeboten werden. Diese beinhaltet den *PD-1*-Antikörper Cemiplimab.²⁹

2.8.3. Stadium IV

In den Jahren 2019 bis 2020 wurden bei mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC in Deutschland ein fortgeschrittenes, metastasiertes Stadium IV diagnostiziert¹.

Die mediane Überlebenszeit im Stadium IV und IIIB, ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie, ist mit 8 - 18 Monaten sehr schlecht. Eine zügige Diagnostik und Therapie ist daher essentiell für die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Es herrscht ein rein palliativer Ansatz im Stadium IV mit Ausnahme der oligometastasierten Erkrankung (oligometastatic disease, OMD), die einen potentiell kurativen Ansatz verfolgt.²⁹

Es bedarf einer interdisziplinären medizinischen Betreuung mit Einbeziehung von Rehabilitationsmaßnahmen, psychoonkologischer Unterstützung und palliativen Therapiekonzepten ²⁹.

2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war eine retrospektive Analyse neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepte bei Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC ab dem UICC-Stadium IIIA.

Einbezogen in die Untersuchung wurden 223 Patientinnen und Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC, die im Zeitraum von 2012 bis 2020 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln behandelt wurden. Dieses Patientenkollektiv hat sich entweder einer neoadjuvanter oder einer adjuvanter Therapie unterzogen.

Dabei wurde mit Hilfe einer Überlebenszeitanalyse das Langzeitüberleben und das rezidivfreie Überleben der beiden verschiedenen Therapieregime gegenübergestellt und ausgewertet. Auf Grundlage dessen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Indikatoren müssen vorhanden sein, damit Patientinnen und Patienten ein neoadjuvantes Therapieschema erhalten?
- Hat die Wahl des Therapiekonzeptes einen Einfluss auf das chirurgische Operationsverfahren?
- Wie hoch ist die mediane Überlebenszeit und das rezidivfreie Überleben bei der neoadjuvanter Kohorte?
- Wie hoch ist die mediane Überlebenszeit und das rezidivfreie Überleben bei der adjuvanter Kohorte?
- Gibt es Studien, die Unterschiede im Langzeitüberleben und im rezidivfreien Überleben zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepten beim NSCLC aufzeigen?

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 223 Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC berücksichtigt, die im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2020 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie (Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns) des Universitätsklinikums Köln behandelt wurden. Zu der Therapie zählte entweder ein neoadjuvantes oder ein adjuvantes Therapieregime.

3.2. Datenerhebung

Zur Erhebung der relevanten Daten wurde eine Tabelle mit den erforderlichen Parametern unter Verwendung der Statistik- und Analysesoftware IBM SPSS Version 29 (Statistical Package for the Social Sciences) erstellt.

Die patientenspezifischen Daten wurden im Laufe des Jahres 2021 über das Krankenhaus-Informationssystem ORBIS des Universitätsklinikums Köln erhoben. Dort wurden die Informationen aus Patientendaten, Anamnesen, Laboruntersuchungen, Arztbriefen, Tumorboard-Dokumentationen und Operationsberichten entnommen. Fehlende Daten wurden durch persönliche Besuche der Abteilung für Pneumologie des Krankenhauses Bethanien in Solingen aus dem krankenhausinternen Informationssystem vervollständigt.

3.3. Erfassungsparameter

Bei der Studie wurden insgesamt 32 Parameter erfasst und in eine SPSS-Tabelle übertragen. Diese Parameter enthalten folgende Informationen:

- Allgemeine Informationen: Orbis-Fallnummer.
- Patientenspezifische Informationen: Nachname, Vorname, Geburtsdatum, Zuweiser, OP-Datum.
- Tumorspezifische Informationen: Histologische Klassifizierung des Karzinoms, TNM-Klassifikation, UICC-Stadium, Lymphknotenstatus, Ort der Fernmetastasierung, Überlebensstatus, Rezidiv.

- Informationen bezüglich des Therapieregimes: Neoadjuvante Chemotherapie mit Wirkstoffen und Zyklenanzahl, neoadjuvante Radiotherapie mit Dosisangabe, Abbruch der neoadjuvanten Therapie, adjuvante Chemotherapie mit Wirkstoffen und Zyklenanzahl, adjuvante Radiotherapie mit Dosisangabe, Abbruch der adjuvanten Therapie, Therapie eines Rezidivs.

Anhand der histopathologischen Untersuchung konnte der Subtyp des NSCLC erfasst werden. Der jeweilige Tumor wurde gemäss der TNM-Klassifikation und den UICC-Stadien klassifiziert. Dabei wurde zwischen dem pathologischen Stadium (pTNM) und dem pathologischem Stadium nach erfolgter neoadjuvanter Therapie (ypTNM) unterschieden. Die TNM-Klassifikation schloss die Tumorgröße (T), den Lymphknotenstatus (N), die Fernmetastasierung (M), die Lymphgefäßinvasion (L), die Veneninvasion (V), Rezidive (R), und das Grading (G) mit ein.

Der Überlebensstatus der Patientinnen und Patienten wurde bis zum Dezember 2020 überprüft und aktualisiert.

3.4. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2020 die Diagnose eines histologisch gesicherten NSCLC erhielten und an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie therapiert wurden.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen entweder nicht ausreichend Informationen vorlagen, um die notwendigen Parameter zu erheben oder die aufgrund ihres Tumorstadiums nicht den Anforderungen entsprachen.

Von den zu Anfang in Frage kommenden 223 Patientinnen und Patienten, die im angegebenen Zeitraum am Universitätsklinikum Köln therapiert wurden, konnten 170 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Studienarme unterteilt, die gegenübergestellt und verglichen werden sollten. Ein Studienarm umfasste 30 Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Therapie vor einer chirurgischen Resektion erhalten haben. Der andere Studienarm enthielt 140 Patientinnen und Patienten, die nach einer primären Resektion eine adjuvante Behandlung erhalten haben.

3.5. Statistische Analyse

Die Datenerfassung und statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Version 29. Deskriptive Verfahren, wie der Median und der Mittelwert, wurden angewendet, um Häufigkeiten zu erfassen und zu dokumentieren. Die Darstellung der Überlebenszeitanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Das Gesamtüberleben wurde bis Dezember 2020 überprüft. Das rezidivfreie Überleben wurde als Zeitraum definiert, in dem Patientinnen und Patienten nach Therapie keinen weiteren Nachweis eines Rezidivs des Primarius im Lungengewebe aufweisen konnten. Als Follow-Up wurde ein Zeitraum von mindestens 60 Monaten (5 Jahren) definiert. Aufgrund der unausgeglichenen Verteilung der beiden Kohorten sowie der jeweiligen breiten Konfidenzintervalle wurde auf eine Signifikanztestung verzichtet und lediglich eine deskriptive Analyse durchgeführt.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 170 Patientinnen und Patienten (n = 170) in die Studie eingeschlossen, die zwischen Januar 2012 und Dezember 2020 an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln behandelt wurden.

4.1. Patientinnen- und Patientencharakteristika

Von den insgesamt 170 Patientinnen und Patienten waren 115 (67,7 %) männlich und 55 (32,3 %) weiblich (siehe Abbildung 1). Das Alter der Kohorte lag im Durchschnitt bei $64,2 \pm 9,1$ Jahren.

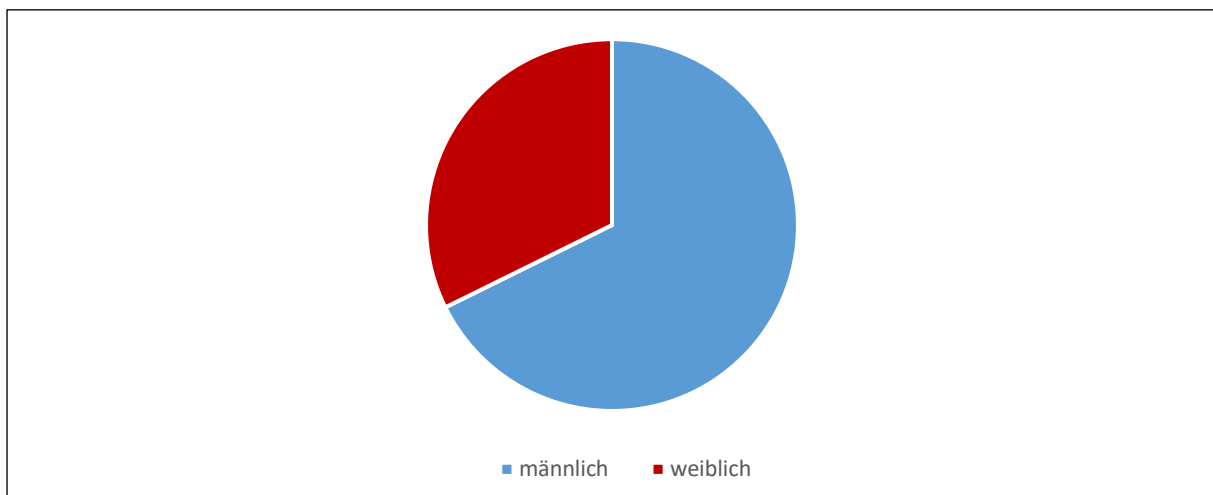


Abbildung 1: Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte. Blau = männlich, rot = weiblich.

4.2. Therapie-Regime Verteilung

30 Patientinnen und Patienten erhielten eine neoadjuvante Therapie, 140 Patientinnen und Patienten eine adjuvante Therapie (siehe Abbildung 2).

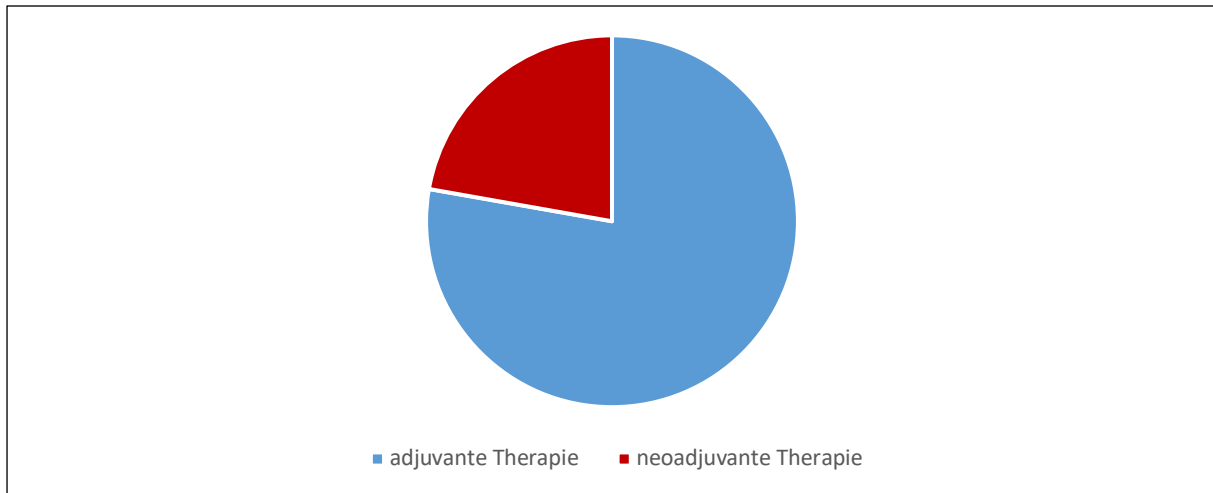


Abbildung 2: Therapieschema Verteilung in der Gesamtkohorte. Blau = adjuvante Therapie, rot = neoadjuvante Therapie.

4.3. Histopathologische Verteilung

In der gesamten Kohorte wurde bei 63,9 % der Patientinnen und Patienten in der histopathologischen Untersuchung ein Adenokarzinom diagnostiziert, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit 31,4 %. Die restlichen 4,7 % erhielten die Diagnose eines atypischen Karzinoids, eines adenosquamösen Karzinoms, eines neuroendokrinen Karzinoms oder eines anderen histologischen Typs (siehe Abbildung 3).

In Tabelle 6 ist die histologische Verteilung der jeweiligen Kohorten dargestellt. In der neoadjuvanten Kohorte lag der Anteil der Adenokarzinome bei 50,0 %. Das Plattenepithelkarzinom mit 44,4 % und die sonstigen histologischen Subtypen mit 5,6 % folgten. Bei der adjuvanten Kohorte war ebenfalls das Adenokarzinom mit 66,3 % führend. Das Plattenepithelkarzinom war mit 28,9 % vertreten, während die sonstigen histologischen Subtypen mit 4,4 % vertreten waren.

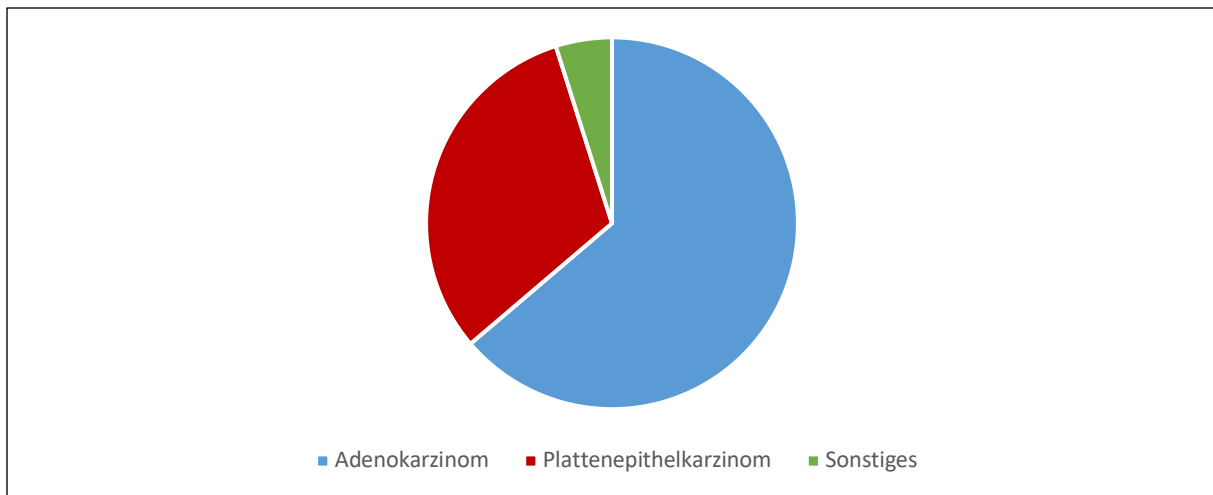


Abbildung 3: Histologische Verteilung in der Gesamtkohorte. Blau = Adenokarzinom, rot = Plattenepithelkarzinom, grün = atypisches Karzinoid, adenosquamöses Karzinom, neuroendokrines Karzinom (zusammengefasst als Sonstiges).

	Gesamte Kohorte (n = 170)	Neoadjuvante Kohorte (n = 30)	Adjuvante Kohorte (n = 140)
Adenokarzinom (%)	63,9	50,2	66,5
Plattenepithelkarzinom (%)	31,4	44,2	29,1
Sonstige (%)	4,7	5,6	4,4

Tabelle 6: Histologische Verteilung des NSCLC in der untersuchten Kohorte.

4.4. Verteilung UICC-Stadium

Von den 170 Patientinnen und Patienten erhielten 30 eine neoadjuvante Therapie. Bei Diagnosestellung der Tumorerkrankung war das klinische UICC-Stadium wie folgt verteilt: 77,6 % im Stadium IIIA, 16,0 % im Stadium IIIB und 6,4 % im Stadium IV (siehe Abbildung 4 und Tabelle 7).

Nach erfolgter neoadjuvanter Therapie und postoperativer, abschließender pathologischer Beurteilung wurde bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit einem Anteil von 52,8 % ein Stadium IA1 diagnostiziert. In absteigender Reihenfolge wurde bei den übrigen Patientinnen und Patienten dieser Kohorte nach erfolgter neoadjuvanter Induktionstherapie und Operation folgende UICC-Stadien erhoben: 11,1 % Stadium IIIA, 8,3 % Stadium IB, 8,3 %

Stadium IIB, 8,3 % Stadium IIIB, 5,6 % Stadium IA2 und 5,6 % Stadium IV (siehe Abbildung 5 und Tabelle 7).

Die neoadjuvante Behandlung vor der chirurgischen Resektion hatte somit einen positiven Einfluss auf die Tumorremission.

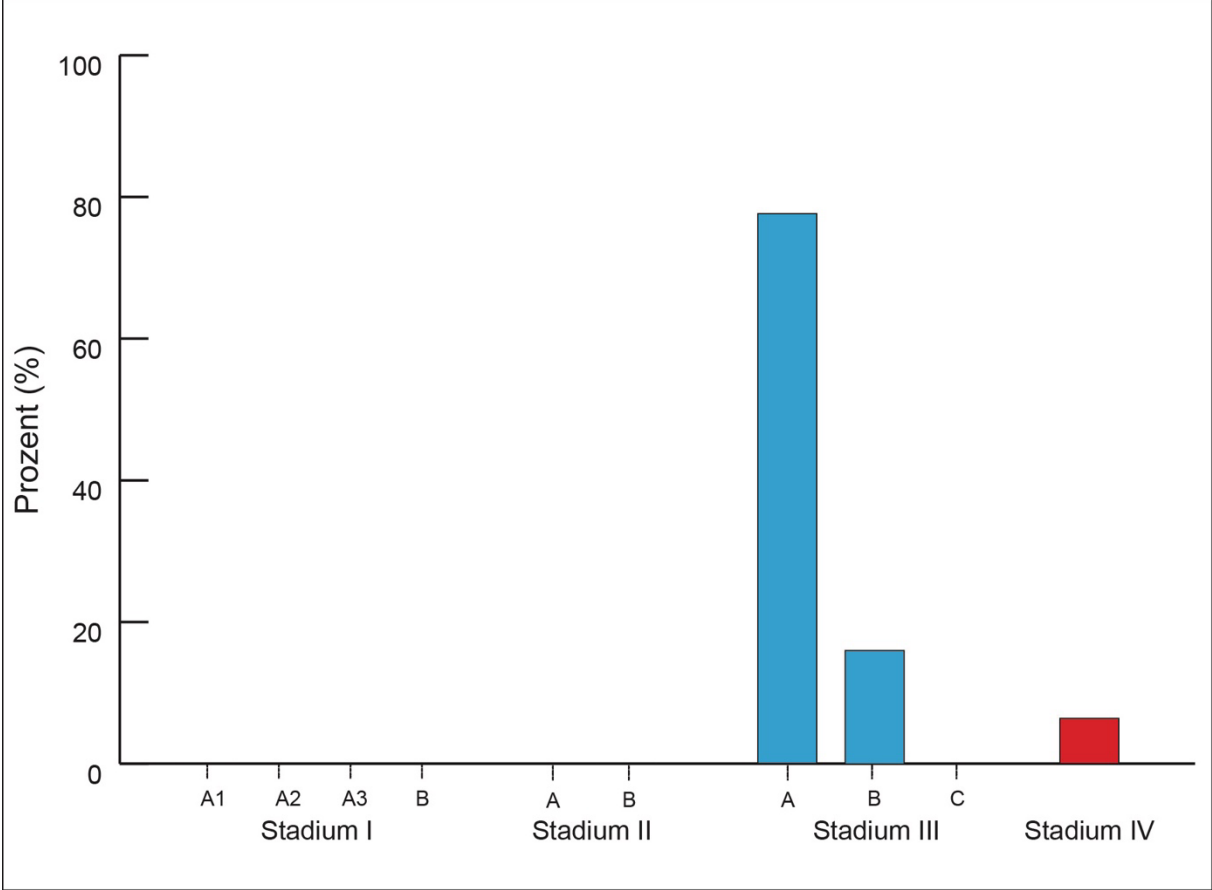


Abbildung 4: Klinische UICC-Stadien der neoadjuvanten Kohorte. Blau = Stadium III, rot = Stadium IV.

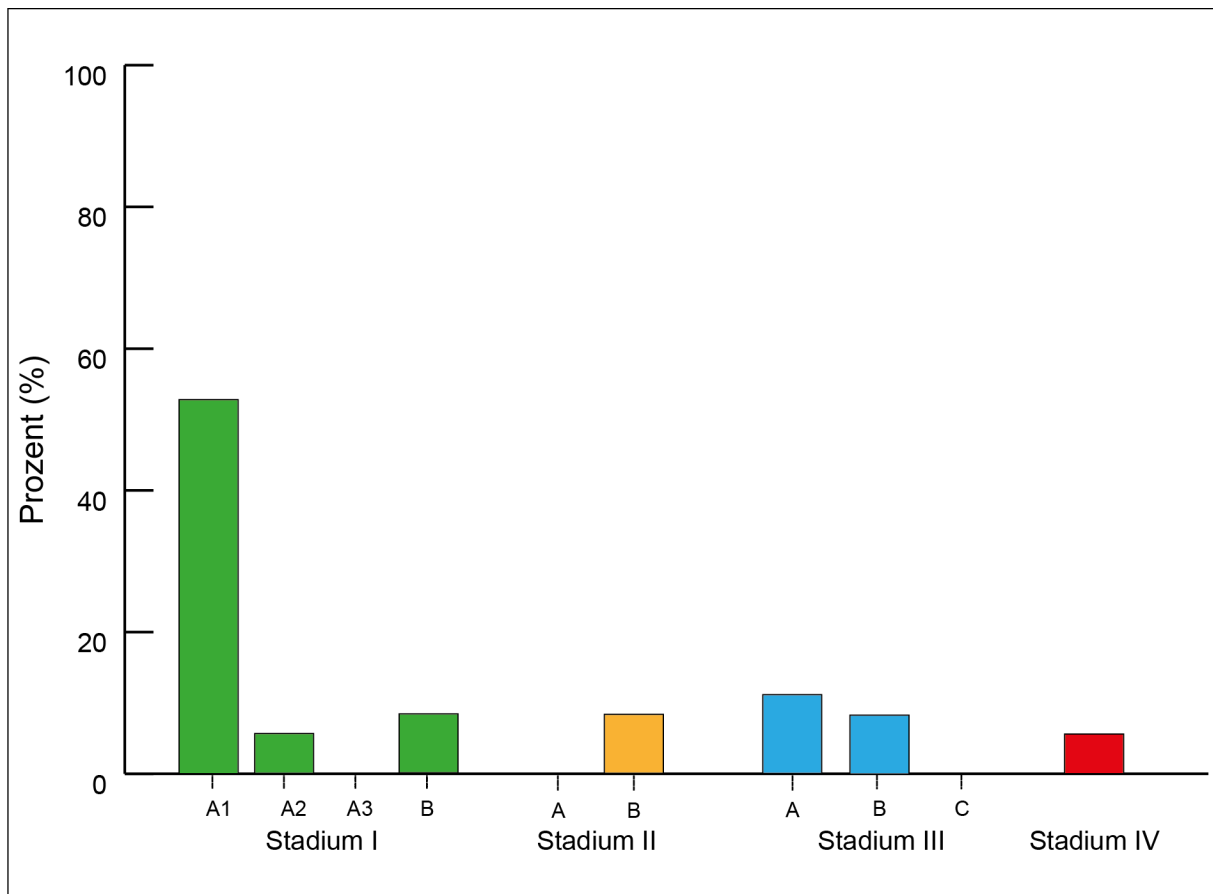


Abbildung 5: Pathologische UICC-Stadien der neoadjuvanten Kohorte. Grün = Stadium I, gelb = Stadium II, blau = Stadium III, rot = Stadium IV.

	Klinisches UICC-Stadium	Pathologisches UICC-Stadium
IA1 (%)	0	52.8
IA2 (%)	0	5.6
IA3 (%)	0	0
IB (%)	0	8.3
IIA (%)	0	0
IIB (%)	0	8.3
IIIA (%)	77.6	11.1
IIIB (%)	16.0	8.3
IIIC (%)	0	0
IV (%)	6.4	5.6

Tabelle 7: Verteilung der klinischen und pathologischen UICC-Stadien in der neoadjuvanten Kohorte.

Die restlichen 140 Patientinnen und Patienten erhielten eine adjuvante Therapie. Das klinische Stadium war in dieser Kohorte IIIA oder höher. Bei der Mehrzahl wurde ein pathologisches Stadium IIIA mit 51,0 % diagnostiziert, gefolgt von Stadium IIB mit 29,1 %, Stadium IIIB mit 15,9 % und Stadium IV mit 4,0 % (siehe Abbildung 6).

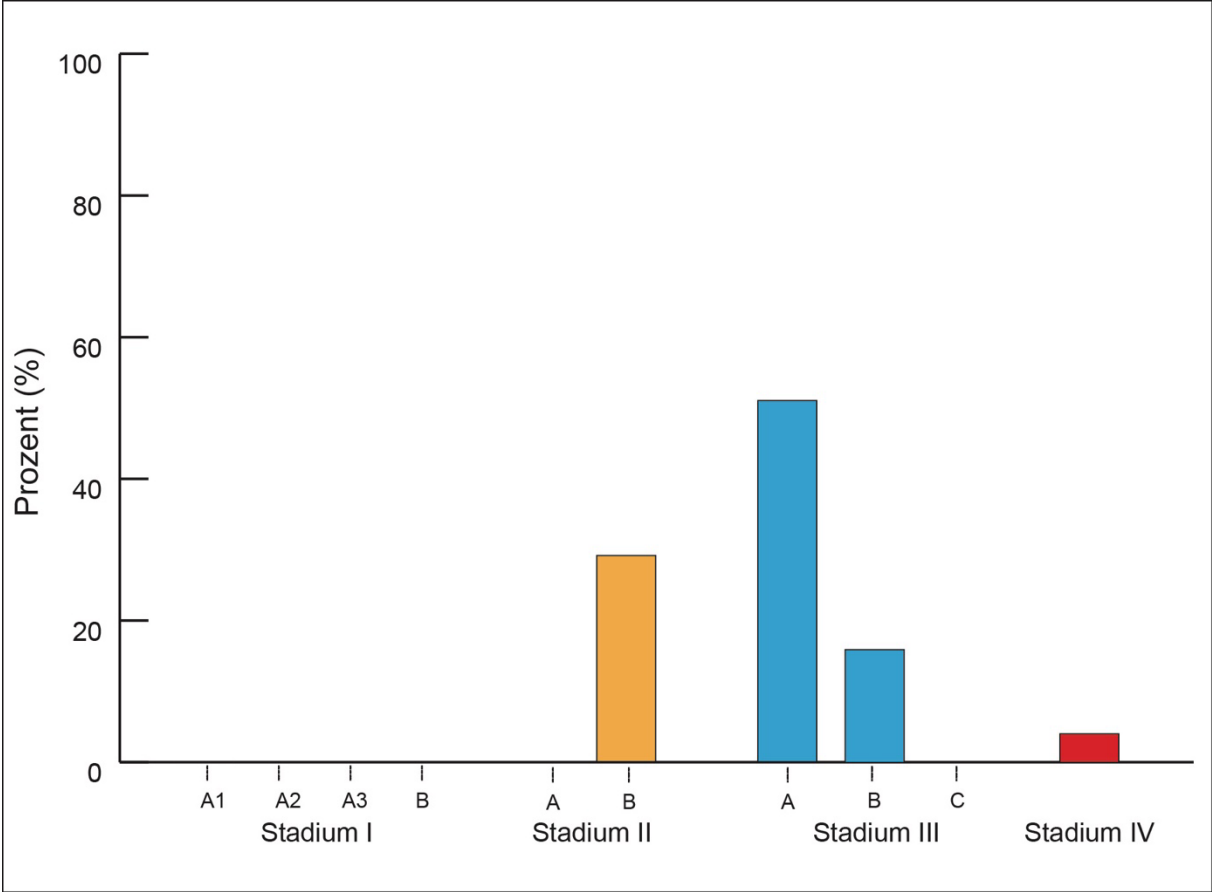


Abbildung 6: Pathologische UICC-Stadien der adjuvanten Kohorte. Gelb = Stadium II, blau = Stadium III, rot = Stadium IV.

4.5. Tumorausdehnung und Lymphknotenbeteiligung

Die Größe des Tumors (siehe Tabelle 8) lag in der Gesamtkohorte im Durchschnitt bei $3,9 \pm 2,6$ cm. Bei den Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Vorbehandlung betrug der Durchschnittswert für den Primärtumor $2,4 \pm 2,9$ cm. Hingegen lag der Durchschnittswert bei den Personen mit adjuvanter Behandlung bei $4,6 \pm 2,4$ cm.

Ob sich der Tumor in seiner Größe durch die neoadjuvante Vorbehandlung verkleinert hat kann nicht beurteilt werden, da die Tumorgöße präoperativ nicht adäquat bestimmt wurde. Allerdings wurde bei der Erhebung der UICC-Stadien eine Tumorremission beobachtet, was auf eine Tumorverkleinerung hindeutet.

Die Anzahl der positiven Lymphknoten (siehe Tabelle 8) variierte auch je nach Therapieregime. Die durchschnittliche Anzahl positiver Lymphknoten betrug in der neoadjuvanten Kohorte $1,7 \pm 3,9$ und in der adjuvanten Kohorte $2,9 \pm 3,5$.

	Gesamte Kohorte (n = 170)	Neoadjuvante Kohorte (n = 30)	Adjuvante Kohorte (n = 140)
Tumorgöße (cm)	3.9 ± 2.6	2.4 ± 2.9	4.6 ± 2.4
Positive Lymphknoten (n)	2.7 ± 3.6	1.7 ± 3.9	2.9 ± 3.5

Tabelle 8: Verteilung der Tumorgöße und Anzahl der positiven Lymphknoten in der untersuchten Kohorte.

4.6. Operation

Die Wahl des operativen Verfahrens (siehe Tabelle 9) variierte in der Gesamtkohorte. Nach erfolgter neoadjuvanter Therapie erhielten die Patientinnen und Patienten zum Großteil (66,7 %) eine Lobektomie. Die Pneumonektomie (31,3 %), Manschettenresektion (13,9 %) und die erweiterte Resektion (11,1 %) waren die weiteren durchgeführten Verfahren.

Die adjuvante Kohorte erhielt ebenfalls überwiegend (88,8 %) eine Lobektomie, gefolgt von der erweiterten Resektion (12,8 %), der Pneumonektomie (11,2 %) und der Manschettenresektion (10,7 %).

	Gesamte Kohorte (n = 170)	Neoadjuvante Kohorte (n = 30)	Adjuvante Kohorte (n = 140)
Lobektomie (%)	85,2	66,7	88,8
Pneumonektomie (%)	12,8	31,3	11,2
Manschettenresektion (%)	11,2	13,9	10,7
Erweiterte Resektion (%)	12,6	11,1	12,8

Tabelle 9: Chirurgisches Verfahren in der untersuchten Kohorte.

4.7. Perioperatives Management

Die Krankenhausaufenthaltsdauer (siehe Tabelle 10) betrug im Durchschnitt in der gesamten Kohorte $9,1 \pm 5,9$ Tage. Die Patientinnen und Patienten, die sich einer neoadjuvanten Therapie unterzogen, verbrachten durchschnittlich $8,8 \pm 4,2$ Tage im Krankenhaus. Die Kohorte, die ein adjuvantes Therapieschema erhielt, verbrachte durchschnittlich $9,5 \pm 6,7$ Tage im Krankenhaus. Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug im Durchschnitt in der Gesamtkohorte $1,9 \pm 2,5$ Tagen. Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation der neoadjuvanten Kohorte lag im Durchschnitt bei $2,3 \pm 2,5$ Tagen, die der adjuvanten Kohorte bei $1,7 \pm 2,5$ Tagen.

	Gesamte Kohorte (n = 170)	Neoadjuvante Kohorte (n = 30)	Adjuvante Kohorte (n = 140)
Intensivstation Aufenthaltsdauer (Tage)	1.9 ± 2.5	2.3 ± 2.5	1.7 ± 2.5
Krankenhaus Aufenthaltsdauer (Tage)	9.1 ± 5.9	8.8 ± 4.2	9.5 ± 6.7

Tabelle 10: Hospitalisierungsdauer in der untersuchten Kohorte.

Zu den erfassten postoperativen Komplikationen (siehe Tabelle 11) zählten die Rethorakotomie, eine Fistelbildung, die Notwendigkeit einer Thoraxdrainage, ein Pleuraerguss und eine Pneumonie.

Die Verteilung der Komplikationen zeigte zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Kohorte keine wesentlichen Unterschiede. Die häufigste postoperative Komplikation war die Pneumonie (neoadjuvant 12,9 % vs. adjuvant 15,6 %). Pleuraergüsse (neoadjuvant 12,0 % vs. adjuvant 13,4 %) und Fistelbildungen (neoadjuvant 11,5 % vs. adjuvant 13,6 %) traten mit ähnlicher Häufigkeit auf. Seltener beobachtet wurden die Notwendigkeit einer Thoraxdrainage

(neoadjuvant 5,3 % vs. adjuvant 3,7 %) sowie einer Rethorakotomie (neoadjuvant 2,7 % vs. adjuvant 2,2 %).

	Gesamte Kohorte (n = 170)	Neoadjuvante Kohorte (n = 30)	Adjuvante Kohorte (n = 140)
Rethorakotomie (%)	2,1	2,7	2,2
Fistelbildung (%)	12,7	11,5	13,6
Thoraxdrainage (%)	4,5	5,3	3,7
Pleuraerguss (%)	13,5	12,0	13,4
Pneumonie (%)	13,2	12,9	15,6

Tabelle 11: Komplikationsrate in der untersuchten Kohorte.

4.8. Überlebenszeitanalyse

Der Beobachtungszeitraum (Follow-Up) der Gesamtkohorte dieser Arbeit betrug mindestens 60 Monate (5 Jahre). Das Maximum lag dabei bei 105,4 Monaten.

Von den insgesamt 170 Patientinnen und Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, waren 103 Personen (ca. 60,6 %) zum Zeitpunkt der Auswertung nachweislich verstorben. Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ergab für die Gesamtkohorte ein medianes Überleben von 38,85 Monaten (95 %-Konfidenzintervall: 27,99 – 49,71).

4.8.1. Neoadjuvante Kohorte

Von den 30 Patientinnen und Patienten, die sich einer neoadjuvanten Therapie unterzogen, waren 16 Personen (53,3 %) nachweislich verstorben. Das mediane Überleben lag bei 54,71 Monaten (95 %-Konfidenzintervall: 14,60 – 94,82).

4.8.2. Adjuvante Kohorte

Bei der adjuvanten Kohorte waren von den insgesamt 140 Patientinnen und Patienten nachweislich 87 Personen (62,10 %) verstorben. Das mediane Überleben bei dieser Kohorte lag bei 36,20 Monaten (95 %-Konfidenzintervall: 21,05 – 51,35).

4.8.3. Vergleich der Überlebenszeitanalyse zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Kohorte

Beim Vergleich der neoadjuvanter und adjuvanter Kohorte zeigten sich Unterschiede in der medianen Überlebenszeit. In der neoadjuvanter Kohorte lag die mediane Überlebenszeit mit 54,71 Monaten höher als in der adjuvanter Kohorte mit 36,20 Monaten.

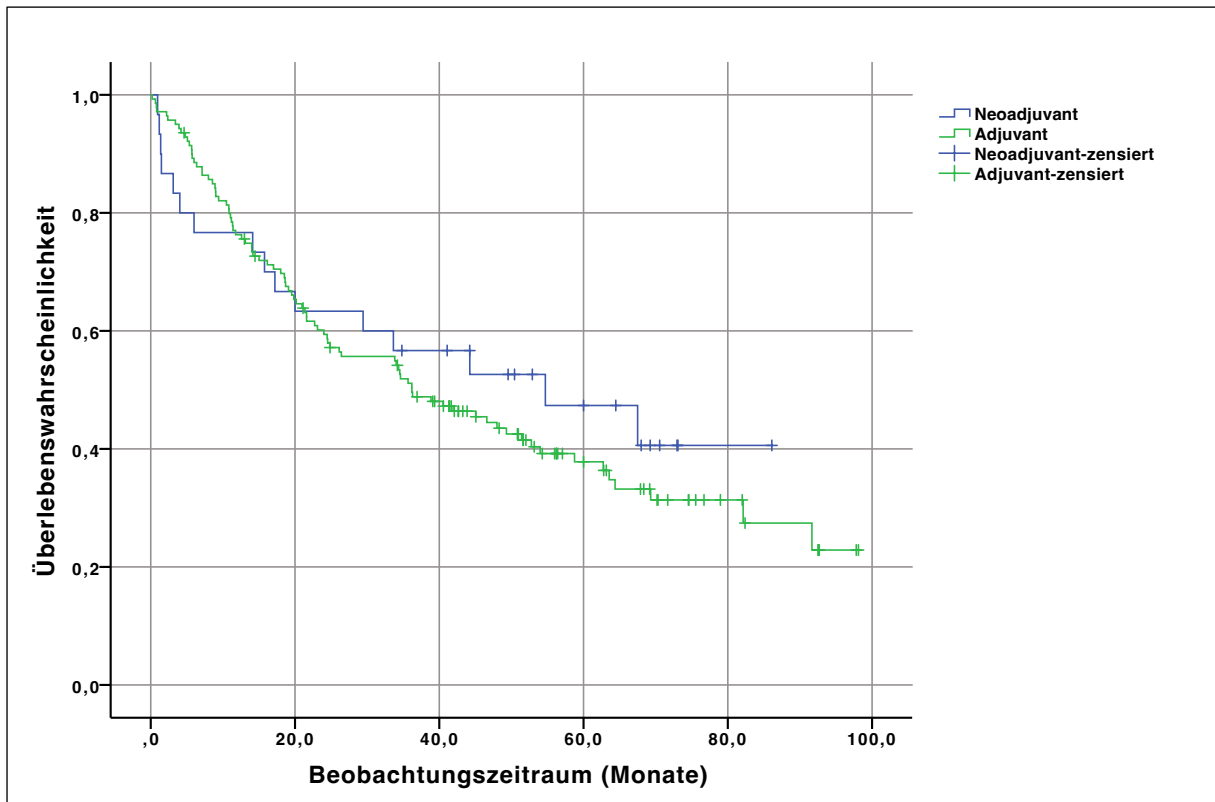


Abbildung 7: Vergleich von Überlebenskurven im Beobachtungszeitraum in den verschiedenen Kohorten. Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in den zwei Kohorten: Blau = neoadjuvante Therapie, grün = adjuvante Therapie, Zensierungen erfolgten bei: +.

4.9. Rezidivfreies Überleben

Die Zeit bis zum Rezidiv wurde in Monaten angegeben und das Maximum dabei lag bei 262 Monaten. Von den insgesamt 170 Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erlitten 100 Personen (58,8 %) ein Rezidiv. 70 Patientinnen und Patienten waren zensiert (41,2 %).

In der Gesamtkohorte ergab sich eine mediane Zeit bis zum Rezidiv von 46,59 Monaten (95 %-Konfidenzintervall: 34,73 – 58,45).

4.9.1. Neoadjuvante Kohorte

Von den 30 Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Induktionstherapie erhielten, wurde bei 14 Patientinnen und Patienten (46,7 %) im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv diagnostiziert. 16 Patientinnen und Patienten (53,3 %) waren zensiert. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv lag bei 67,50 Monaten.

4.9.2. Adjuvante Kohorte

Von den 140 Personen der adjuvanten Kohorte bekamen 87 Personen (62,1 %) ein Rezidiv. 53 Personen (37,9 %) waren im Beobachtungszeitraum zensiert. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 41,92 Monaten (95 %-Konfidenzintervall: 31,50 – 52,36).

4.9.3. Vergleich des rezidivfreien Überlebens zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Kohorte

In der neoadjuvanten Kohorte lag die mediane Zeit bis zum Rezidiv mit 67,50 Monaten über jener der adjuvanten Kohorte mit 41,92 Monaten.

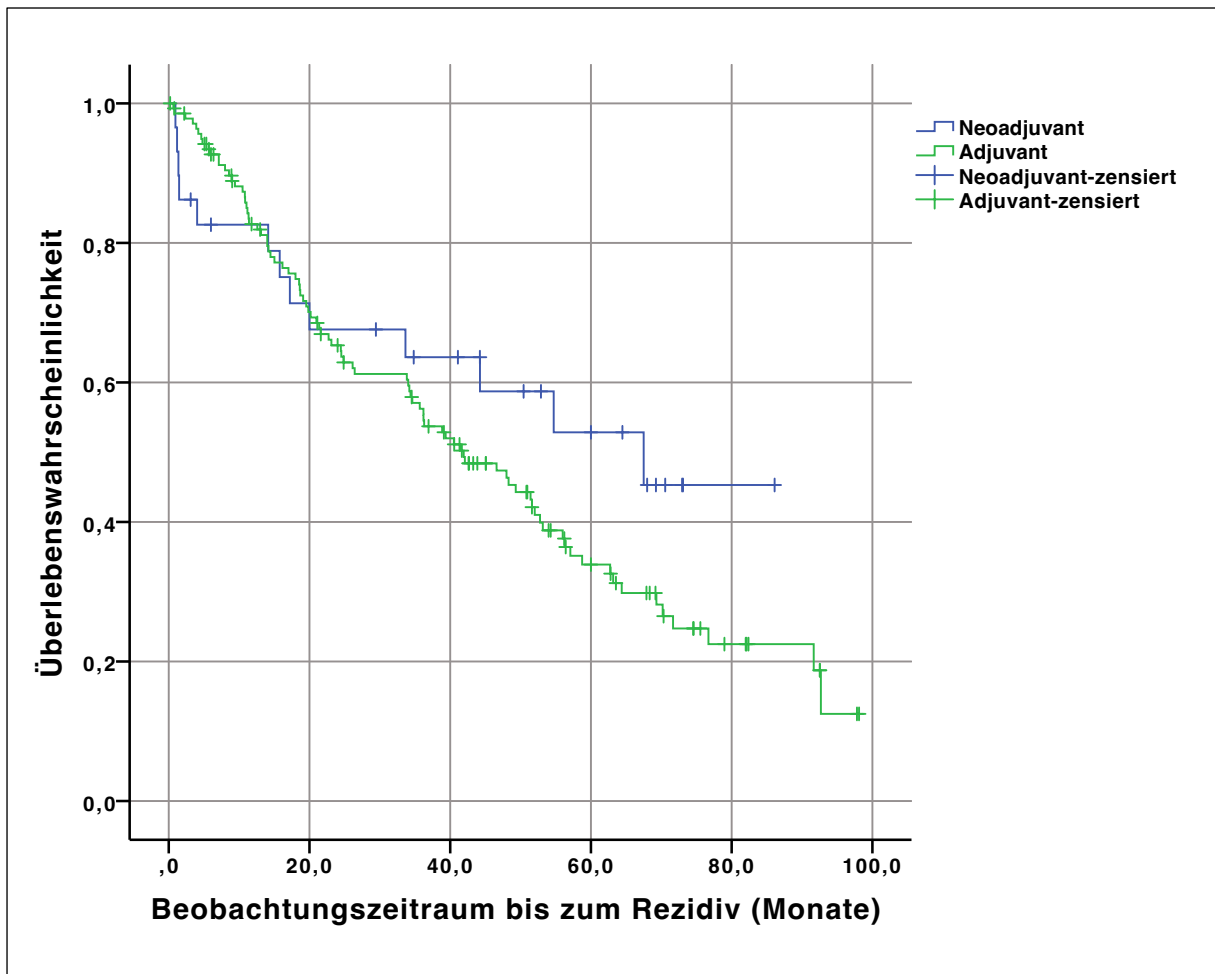


Abbildung 8: Vergleich von Überlebenskurven im Beobachtungszeitraum bis zum Rezidiv in den verschiedenen Kohorten. Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in den zwei Kohorten: Blau = neoadjuvante Therapie, grün = adjuvante Therapie, Zensierungen erfolgten bei: +.

5. Diskussion

Etwa 15 % der Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC haben bei Diagnosestellung ein Stadium IIIA (N2). Die optimale Behandlung im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes wird weiterhin interdisziplinär diskutiert und ist Gegenstand aktueller Studien.⁸¹

Im Folgenden werden die Ergebnisse und Methoden vor dem Hintergrund der Fragestellungen diskutiert.

- Welche Indikatoren müssen vorhanden sein, damit Patientinnen und Patienten ein neoadjuvantes Therapieschema erhalten?

Welche Einschlusskriterien für den Erhalt einer neoadjuvante Induktionstherapie gelten, ist von der S3-Leitlinie nicht eindeutig formuliert. Sowohl patientenspezifische Faktoren wie unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Kontraindikationen gegenüber bestimmten Medikamenten, als auch tumorspezifische Faktoren, wie die Resektabilität des Tumors oder der *PD-L1*-Status, spielen eine Rolle bei der Wahl eines multimodalen Therapiekonzeptes. Spezifische Faktoren, die für oder gegen eine neoadjuvante Induktionstherapie sprechen, gibt es aktuell nicht. Der Patientenwunsch und die Therapieadhärenz können ausschlaggebende Aspekte sein^{29,82}.

Die aktuelle S3-Leitlinie benennt zwar Risikofaktoren für eine primäre präoperative Chemotherapie. Diese gelten jedoch vor allem für das Stadium II. Zu diesen Risikofaktoren zählen: Risiko einer Nicht-R0-Resektion, Möglichkeit der organsparenden Operation nach präoperativer Vorbehandlung, Patientinnen und Patienten mit realistischem Risiko eines erweiterten Eingriffes, Patientinnen und Patienten, bei denen die Chance einer postoperativen Wundheilungsstörung erhöht ist und daher eine adjuvante Chemotherapie verzögert oder nicht durchgeführt werden konnte, bestimmte Komorbiditäten, schwierige Compliance.²⁹

Zu demselben Ergebnis sind wir auch in unserer Arbeit gekommen. Auch wenn die Verteilung der Kohorte nicht ausgewogen war, konnten keine spezifischen Merkmale erhoben werden, die für ein neoadjuvantes Therapiekonzept sprechen.

- Hat die Wahl des Therapiekonzeptes Einfluss auf das chirurgische Operationsverfahren?

In unseren Ergebnissen (siehe Tabelle 8) zeigte sich, dass in der neoadjuvanten Kohorte deutlich mehr Pneumonektomien (31,3 %) als in der adjuvanten Kohorte (11,2 %) durchgeführt wurden.

Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem lokalem Tumorstadium werden häufig in ein Therapiekonzept mit neoadjuvanter Therapie eingeschlossen, um durch eine Verkleinerung des Tumors eine Resektabilität zu erreichen. Infolgedessen ist zwar eine umfangreichere Resektion, wie z.B. eine Pneumonektomie, weiterhin notwendig, dennoch macht eine neoadjuvanten Induktionstherapie eine chirurgische Resektion dies zum Teil erst möglich.

Die Studie von *Wang et al. (2025)* unterteile 104 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, zentralem NSCLC (UICC-Stadium IIB – IIIB) in zwei Kohorten: Eine neoadjuvante Kohorte (n = 69) und eine adjuvante Kohorte (n = 35). Dabei zeigte sich bei der Kohorte, die vor einer Pneumonektomie eine neoadjuvante Chemotherapie erhielt, dass es bei 29 % zu einem Downstaging kam. Eine neoadjuvante Chemotherapie vor Pneumonektomie verbesserte signifikant das Langzeitüberleben bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, zentralen NSCLC im Vergleich zu der alleinigen Pneumonektomie in dieser Studie.⁸³

Eine retrospektive Studie von *Cheng et al. (2025)* schloss 149 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines NSCLC im Stadium IB - IIIB ein und unterteilte diese in zwei Gruppen. Eine Kohorte (n = 32) erhielt eine neoadjuvante Induktionstherapie im Sinne einer alleinigen Chemotherapie oder einer Chemoimmuntherapie gefolgt von einer Pneumonektomie. Die zweite Kohorte (n = 117) erhielt eine alleinige Pneumonektomie. Zwar zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten bezüglich der Gesamtüberlebensrate. Jedoch konnte ein Downstaging in der neoadjuvanten Kohorte anhand des klinischen und pathologischen UICC-Stadiums nachgewiesen werden. Darüber hinaus kam es bei einer Pneumonektomie im Anschluss an eine neoadjuvante Therapie nicht zu einer signifikanten Zunahme der perioperativen Komplikationen oder der Mortalität im Vergleich zu der Kohorte ohne Induktionstherapie.⁸⁴

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Wahl des Therapiekonzeptes in direktem Zusammenhang mit der Tumorausdehnung und Lokalisation steht und damit einen relevanten Einfluss auf das chirurgische Verfahren hat.

- Wie hoch ist die mediane Überlebenszeit und das rezidivfreie Überleben bei der neoadjuvanten Kohorte?

Das Ergebnis unserer Studie ergab ein medianes Überleben von 54,71 Monaten und eine mediane Zeit bis zu einem Rezidiv von 67,50 Monaten bei der neoadjuvanten Kohorte.

Seit den 1980er Jahren hat sich die neoadjuvante Therapie als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes weiterentwickelt. Dies ist vor allem auf zwei Studien zurückzuführen.⁸¹

In der randomisierten Studie von *Rosell et al. (1994)* wurde die Therapie von 60 Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA verglichen. Das Patientenkollektiv wurde nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen unterteilt. Bei einer Gruppe erfolgte die chirurgische Resektion. Die andere Gruppe erhielt vor der Operation eine multimodale Therapie mit einer neoadjuvanten Vorbehandlung, bestehend aus einer Chemotherapie mit Mitomycin, Ifosfamid und Cisplatin. Alle Patientinnen und Patienten wurden nach der operativen Resektion mediastinal bestrahlt. Sowohl die mediane Überlebenszeit (26 Monate vs. 8 Monate) als auch die mediane krankheitsfreie Überlebenszeit (20 Monate vs. 5 Monate) waren bei der neoadjuvanten Kohorte signifikant länger.⁸⁵

Eine ähnliche Studie von *Roth et al. (1994)* verglich bei einem histologisch gesicherten NSCLC im Stadium IIIA die Therapie mittels alleiniger Operation mit einer multimodalen Therapie im Sinne einer perioperativen Chemotherapie. 60 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert in zwei Kohorten unterteilt. Eine Kohorte, die mittels alleiniger chirurgischer Resektion therapiert wurde, und eine Kohorte, die mit einer präoperativen Chemotherapie, bestehend aus Cyclophosphamid, Etoposid und Cisplatin, gefolgt von einer Operation, behandelt wurde.

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich eine signifikant höhere mediane Überlebenszeit von 64 Monaten bei der Kohorte mit einem multimodalen Therapieansatz im Gegensatz zu einer medianen Überlebenszeit von 11 Monaten bei der Kohorte mit alleiniger Operation.⁸⁶

Beide Studien wurden allerdings vorzeitig abgebrochen, unter anderem aufgrund des signifikanten Vorteils der Patientinnen und Patienten, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen. Zahlreiche Phase-II- und Phase-III-Studien wurden folglich durchgeführt, um zum einen diese Ergebnisse zu bestätigen, und zum anderen das Therapieschema und die Wirkstoffe mit dem größtem Nutzen herauszufinden.⁸¹

Die präoperative Induktionstherapie als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes wurde bislang vor allem im Stadium III untersucht. Darüber hinaus wurde in den meisten Phase-III-Studien eine neoadjuvante Induktionstherapie vor Resektion mit einer primären Operation verglichen und nicht, wie in der vorliegenden Arbeit, neoadjuvante mit adjuvanten Therapieregimen.²⁹

Die mediane Überlebenszeit einer neoadjuvanten Therapie vor einer Operation beim NSCLC liegt in ausgewählten randomisierten Phase-III-Studien in einem Bereich zwischen 37 und 93 Monaten. Es konnte kein statistisch signifikanter Vorteil der neoadjuvanten Kohorte nachgewiesen werden.⁸⁷⁻⁹⁰

Die mediane Überlebenszeit unserer Arbeit lag mit 54,71 Monaten in diesem Bereich⁸⁸⁻⁹⁰.

Darüber hinaus finden sich in der Literatur zwei Metaanalysen, die ebenfalls eine Induktionstherapie mit anschließender Operation gegenüber einer alleinigen Operation verglichen. In diesen Metaanalysen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens einer präoperativen Induktionstherapie nachgewiesen werden.^{91,92}

- Wie hoch ist die mediane Überlebenszeit und die rezidivfreie Zeit bei der adjuvanten Kohorte?

Bei der adjuvanten Kohorte betrug die mediane Überlebenszeit in unserer Arbeit 36,20 Monate und die mediane Zeit bis zum Rezidiv 41,92 Monate.

Mittlerweile ist eine adjuvante Therapie Goldstandard bei Patientinnen und Patienten mit einem komplett reseziertem NSCLC im Stadium II und III²⁹.

Bezüglich der adjuvanten Therapie des NSCLC als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes sind in der aktuellen Literatur vor allem verschiedene Wirkstoffe, sowohl in Kombination als auch allein, sowie der Vergleich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens zwischen einer alleinigen Operation und einer Operation mit nachfolgender adjuvanter Therapie untersucht worden. Eine platinbasierte Chemotherapie als Bestandteil einer adjuvanten Therapie bei Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC zeigte in verschiedenen Studien einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens.⁹³⁻⁹⁵

In verschiedenen randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie nach einer primären Resektion beim NSCLC untersucht. Außerdem wurden verschiedene Metaanalysen durchgeführt, die eine Auswertung verschiedener Studien durchgeführt haben. Die Schlussfolgerung dieser Studien und Metaanalysen war, dass beim NSCLC im Stadium II und III eine postoperative Chemotherapie sowohl eine verbesserte Überlebensrate als auch ein verbessertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Resektion besitzt. Folglich sollten Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC im Stadium II und III eine postoperative Chemotherapie angeboten werden.⁹⁶⁻⁹⁸

Das mediane Gesamtüberleben hatte in verschiedenen Studien eine Spannweite von 33,90 bis 65,70 Monaten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der für die adjuvante Kohorte eine mediane Überlebenszeit von 36,20 Monaten beobachtet wurde.⁹⁹⁻¹⁰¹

- Gibt es Studien, die Unterschiede im Langzeitüberleben und im rezidivfreien Überleben zwischen neoadjuvanten und adjuvanten Therapiekonzepten beim NSCLC aufzeigen?

In unserer Studie zeigte sich in der neoadjuvanten Kohorte eine mediane Überlebenszeit von 54,71 Monate und eine mediane Zeit bis zum Rezidiv von 67,50 Monate. Demgegenüber lag die mediane Überlebenszeit der adjuvanten Kohorte bei 36,20 Monate und die mediane Zeit bis zum Rezidiv bei 41,92 Monate.

Ergebnisse von Studien oder Metaanalysen zum Vergleich einer neoadjuvanten Induktionschemotherapie vor Resektion gegenüber einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion sind weitestgehend nicht vorhanden.

Eine randomisierte spanische Studie von *Felip et al. (2010)* ist die einzige derzeit verfügbare Studie, die einen dreiarmligen Vergleich zwischen Induktionschemotherapie plus Operation, Operation plus adjuvanter Chemotherapie und alleiniger Operation durchführt.

Bei dieser Phase-III-Studie wurden 619 Patientinnen und Patienten mit resektablen NSCLC im Frühstadium eingeschlossen (Stadium IA, IB, II, T3N1). Die 5-Jahres Überlebensrate (overall survival) lag bei der Kohorte mit neoadjuvanter Induktionstherapie mit Operation bei ca. 46,6 %, bei der Kohorte mit Operation und adjuvanter Chemotherapie bei ca. 45,5 % und bei der Kohorte mit alleiniger Operation bei ca. 44 %. Das 5-Jahres rezidivfreie Überleben (disease-free survival) lag bei der Kohorte mit neoadjuvanter Induktionstherapie mit Operation bei ca. 38,3 %, bei der Kohorte mit Operation und adjuvanter Chemotherapie bei ca. 36,6 % und bei der Kohorte mit alleiniger Operation bei ca. 34,1 %.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens bei Hinzunahme einer präoperativen oder postoperativen Chemotherapie im Vergleich zu der alleinigen Operation.

In dieser Studie begannen mehr Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, mit der geplanten Chemotherapie im Gegensatz zu denen, die einer adjuvanten Therapie zugeteilt waren. Dies kann auf die bessere Therapieadhärenz bei der neoadjuvanten Kohorte schließen.

Sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim ereignisfreien Überleben konnte kein signifikanter Vorteil beobachtet werden, wenn zusätzlich zur Operation eine präoperative oder

eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Studie einen großen Teil von Patientinnen und Patienten im Stadium I einschloss.⁸² Für dieses Stadium ist jedoch kein Überlebensvorteil durch eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie belegt, sodass diese derzeit keinen Bestandteil der leitliniengerechten Therapie darstellt²⁹.

Zu demselben Ergebnis kommt eine weitere Studie von *Lim et al. (2009)*. Präoperative Chemotherapie versus postoperative Chemotherapie wurde dabei beim resektablen NSCLC in einer Metaanalyse verglichen. Diese beinhaltete 32 randomisierte Studien mit mehr als 10.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, wovon 22 Studien eine postoperative und 10 Studien eine präoperative Chemotherapie beinhalteten. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der Chemotherapie, postoperativ versus präoperativ, bezüglich des Gesamtüberlebens oder des krankheitsfreien Überlebens identifiziert werden.

102

Anhand der Ergebnisse unserer Studie kann bestätigt werden, dass eine neoadjuvante Induktionschemotherapie vor operativer Therapie zu einem Downstaging und Downsizing des Primarius führen kann und folglich zu einer funktionell besseren Operabilität.

5.1. Einschränkungen/Limitationen

Eine Limitation dieser Studie besteht in der ungleichen Verteilung der beiden Kohorten. Die adjuvante Kohorte umfasst mit 140 Patientinnen und Patienten mehr als das Vierfache der neoadjuvanten Kohorte mit 30 Patientinnen und Patienten, was zu verzerrten Ergebnissen führen kann. Aufgrund dieser ungleichen Gruppengröße sowie der daraus resultierenden breiten Konfidenzintervalle wurde auf die Durchführung statistischer Signifikanztestungen verzichtet.

Die erhobenen Daten wurden aus dem krankenhausinternen Informationssystem Orbis und nicht eigenständig entnommen. Ungenauigkeiten und Fehler bei der Erhebung in den verfügbaren Datensätzen können nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden Datensätze von Patientinnen und Patienten entdeckt, die aufgrund fehlender Informationen und Dokumentation nicht in der Studie berücksichtigt werden konnten.

Schlussendlich können auch Fehler beim Übertragen der Daten in die Statistik- und Analysesoftware SPSS nicht ausgeschlossen werden.

Des Weiteren wurden nur die Therapieregime im Sinne eines neoadjuvanten oder adjuvanten Therapieansatzes betrachtet. Es wurden keine patientenspezifische Faktoren herausgearbeitet, welche für die Therapieauswahl wichtig sind, wie zum Beispiel Komorbiditäten oder der ECOG-Score.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die Tatsache, dass wir Patientinnen und Patienten eingeschlossen haben, die nach Januar 2012 therapiert wurden. Dadurch ist es zum Teil nicht möglich gewesen, Langzeitergebnisse bei der Überlebenszeitanalyse mit einfließen zu lassen. Somit war ein Vergleich zu ähnlichen Studien erschwert, da nur ein kurzer Beobachtungszeitraum betrachtet wurde.

Darüber hinaus muss kritisch beachtet werden, dass die TNM-Klassifikation sich einem stetigen Wandel unterzieht. 2010 wurde die 7. Auflage veröffentlicht und seit 2017 gilt die 8. Auflage dieser Klassifikation. Während unseres Beobachtungszeitraum bzw. Einschlusszeitraumes von Januar 2012 bis Dezember 2020 hat sich somit die TNM-Klassifikation verändert. Bei unseren Patientinnen und Patienten lagen alle Daten vor, um das Stadium auf die aktuell geltende 8. Auflage umrechnen zu können. Zusätzlich wurde die Vergleichbarkeit dadurch eingeschränkt, dass die in den genannten Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach heutigem Staging einem anderen Stadium zuzuordnen sind. Aufgrund fehlender vergleichbarer Studien zwischen einer neoadjuvanten Induktionstherapie und einer adjuvanten postoperativen Anschlussbehandlung ist eine Gegenüberstellung mit der aktuellen Datenlage erschwert.

5.2. Ausblick

Gegenstand aktueller Forschungen und Studien bei der Behandlung des NSCLC ist die neoadjuvante und adjuvante Therapie mit zielgerichteten und immunologischen Wirkstoffen bzw. Checkpoint-Inhibitoren ^{79,103-107}.

Verschiedene Studien zeigten bei lokal fortgeschrittenem und resektablem NSCLC im Stadium IIIA, dass die neoadjuvante Gabe des Checkpoint-Inhibitors Nivolumab allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie vielversprechende Ergebnisse bezüglich des pathologischen Ansprechens, der Überlebensrate und des Sicherheitsprofils erzielt. ^{106,107}

Im Rahmen der CheckMate 816 Studie von *Forde et al. (2022)*, einer Phase-III-Studie, wurde die neoadjuvante Immunchemotherapie vor einer operativen Resektion mit einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie vor einer operativen Resektion verglichen. In die Studie wurden 358 Patientinnen und Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC im Stadium IB/II oder IIIA eingeschlossen. Die neoadjuvante Immunchemotherapie beinhaltete den *PD-1*-Antikörper Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie, wohingegen die neoadjuvante Chemotherapie aus der alleinigen Gabe einer platinbasierten Chemotherapie bestand. Vor allem die Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA waren bei einer neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie überlegen. Unter anderem sprachen folgende Aspekte für die Immunchemotherapie: signifikant längeres, ereignisfreies Überleben, höheres pathologisches Ansprechen, signifikant längeres Gesamtüberleben, längere Zeit bis zum Tod oder dem Auftreten von Fernmetastasen, radiologisch nachweisbares Downstaging. ^{79,108}

Im Laufe dieser Arbeit ist die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie bei der präoperativen, neoadjuvanten Therapie durch die EMA im Juni 2023 erfolgt. Voraussetzung sind die Möglichkeit einer Resektion, eine Tumorzell-*PD-L1*-Expression von $\geq 1\%$ und ein hohes Rezidivrisiko. ^{29,79}

Im Rahmen der Neotorch-Studie von *Lu et al. (2024)* wurde Anfang 2024 eine Studie veröffentlicht, die den perioperativen Einsatz eines weiteren Antikörpers untersuchte. Der *PD-1*-Antikörper Toripalimab ist in China und mittlerweile in Amerika als First-Line-Therapie bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen. Das Ergebnis der Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens bei Patientinnen und Patienten mit resektablem NSCLC im Stadium III durch Hinzunahme von Toripalimab zur perioperativen Chemotherapie sowie ein akzeptables Sicherheitsprofil. Aktuell besteht jedoch noch kein Konsens bezüglich der optimalen Therapie

des NSCLC mit einem Checkpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie sowohl in einem neoadjuvanten als auch in einem adjuvanten Therapieregime.¹⁰⁹

Dies verdeutlicht, dass in Zukunft davon ausgegangen werden kann, dass die Wirkung weiterer Antikörper bei der Behandlung des NSCLC ab dem Stadium IIIA sowohl als neoadjuvante als auch als adjuvante Therapiemöglichkeit im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes untersucht werden.

5.3. Zusammenfassende Bewertung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unsere Arbeit die in der Literatur vorhandenen Studienergebnisse bestätigt und ergänzt. Patientinnen und Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC ab dem Stadium IIIA profitieren zwar von einer prä- oder postoperativen Chemotherapie im Gegensatz zu einer alleinigen Operation. Allerdings ist die Studienlage noch nicht ausreichend, um eine Aussage bezüglich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens zwischen einer neoadjuvanten Vorbehandlung und einer postoperativen Anschlussbehandlung zu treffen. Unsere Daten zeigen, dass ein neoadjuvantes Therapiekonzept in der Kohorte zu einem Downsizing bzw. Downstaging geführt hat. Inwiefern dies zu einem signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben gegenüber dem adjuvanten Therapiekonzept führt, kann in weiterführenden prospektiven Studien untersucht werden.

Einschlusskriterien bzw. Indikationen für oder gegen eine neoadjuvante Vorbehandlung sind weiterhin nicht klar formuliert. So bedarf es einer interdisziplinären Besprechung unter Einbeziehung des Allgemeinzustand, der Komorbiditäten, der individuellen Kontraindikationen der Patientinnen und Patienten und tumorspezifischer Merkmale. Das Lebensalter sollte bei der Wahl für oder gegen eine multimodale Therapie, vor allem im Stadium III, kein alleiniges Ausschlusskriterium sein.

Mit der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Induktionstherapie wurde der Weg für die zielgerichtete Therapie als Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes geebnet. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft die Individualisierung der Therapie des NSCLC zunehmen wird.

Letztendlich sind weitere Studien notwendig, die ein neoadjuvantes mit einem adjuvanten Therapiekonzept vergleichen, um spezifische Empfehlungen für oder gegen eines der beiden Therapieregime geben zu können. Zu beachten ist dabei eine ausgewogene Verteilung der jeweiligen Kohorten, um signifikante Aussagen treffen zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile (accessed 12. November 2025).
2. Ferlay J, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024. <https://gco.iarc.who.int/today> (accessed 12. November 2025).
3. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; **32**(4): 605-44.
4. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 2020; **41**(1): 1-24.
5. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988-2010. *Eur J Cancer* 2015; **51**(9): 1144-63.
6. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open* 2020; **5**(Suppl 4): e000796.
7. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; **65**(2): 87-108.
8. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. International variation in lung cancer mortality rates and trends among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; **23**(6): 1025-36.
9. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. 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): 876-87.
10. Consortium A. Tobacco or health in the European Union: past, present and future. 2006.
11. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* 2016; **48**(3): 889-902.
12. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013: 359-64.
13. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; **83**: 1-1438.

14. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, et al. 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): 125-31.
15. Rebuli ME, Rose JJ, Noël A, et al. The E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Epidemic: Pathogenesis, Management, and Future Directions: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20**(1): 1-17.
16. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(12): 1017-26.
17. Pope CA, 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama* 2002; **287**(9): 1132-41.
18. Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; **329**(24): 1753-9.
19. Nafstad P, Håheim LL, Oftedal B, et al. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16 209 Norwegian men. *Thorax* 2003; **58**(12): 1071-6.
20. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013; **14**(9): 813-22.
21. Li J, Li WX, Bai C, Song Y. Particulate matter-induced epigenetic changes and lung cancer. *Clin Respir J* 2017; **11**(5): 539-46.
22. Bailey-Wilson JE, Sellers TA, Elston RC, Evens CC, Rothschild H. Evidence for a major gene effect in early-onset lung cancer. *J La State Med Soc* 1993; **145**(4): 157-62.
23. Viallet J, Minna JD. Dominant oncogenes and tumor suppressor genes in the pathogenesis of lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; **2**(3): 225-32.
24. Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo de Juan V, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. *ESMO Open* 2020; **5**(6): e001021.
25. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. 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.
26. Xing PY, Zhu YX, Wang L, et al. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China. *Cancer Med* 2019; **8**(8): 4055-69.
27. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 149s-60s.
28. Wang Y, Chen R, Wa Y, et al. Tumor Immune Microenvironment and Immunotherapy in Brain Metastasis From Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Immunol* 2022; **13**: 829451.

29. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0, 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> (accessed 12 November 2025).
30. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci* 2021; **22**(16).
31. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15009.
32. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; **14**(1): 48-54.
33. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; **115**(3): 714-9.
34. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, Wouters EF, ten Velde GP. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? *Lung Cancer* 2003; **42**(2): 189-93.
35. Yohena T, Yoshino I, Kitajima M, et al. Necessity of preoperative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **10**(6): 347-9.
36. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Lung cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2023.; 2023.
37. Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013**(6): Cd001991.
38. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; **365**(5): 395-409.
39. van Meerbeeck JP, Franck C. Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021? *Transl Lung Cancer Res* 2021; **10**(5): 2407-17.
40. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; **382**(6): 503-13.
41. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020; **146**(6): 1503-13.
42. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019; **30**(7): 1162-9.
43. Mairinger T. [Histology, cytology and molecular diagnostics of lung cancer]. *Pathologe* 2019; **40**(6): 649-61.

44. Asamura H, Nishimura KK, Giroux DJ, et al. IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform Revisions in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2023; **18**(5): 564-75.
45. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; **378**(9804): 1741-55.
46. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; **366**(9494): 1385-96.
47. Raso MG, Bota-Rabassedas N, Wistuba, II. Pathology and Classification of SCLC. *Cancers (Basel)* 2021; **13**(4).
48. Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; **5 Suppl 5**(Suppl 5): S463-78.
49. Petersen I, Warth A. Lung cancer: developments, concepts, and specific aspects of the new WHO classification. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; **142**(5): 895-904.
50. Müller K-M. Pathologie, Klassifikation und molekulare Diagnostik bei Lungenkarzinomen—Entscheidende Basis zur Diagnose, Therapie und Prognose. *Der Klinikarzt* 2011; **40**(12): 557-65.
51. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; **10**(9): 1243-60.
52. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018; **553**(7689): 446-54.
53. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer* 2014; **14**(8): 535-46.
54. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukuoka J, Shen SS, Jagirdar J. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: evaluation of 1674 cases by tissue microarray. *Arch Pathol Lab Med* 2012; **136**(2): 163-71.
55. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011; **24**(10): 1348-59.
56. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013; **137**(5): 668-84.
57. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med* 2020; **383**(7): 640-9.

58. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014; **511**(7511): 543-50.
59. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012; **489**(7417): 519-25.
60. Warth A, Endris V, Penzel R, Weichert W. Molekularpathologie des Lungenkarzinoms. *Der Pathologe* 2014; **6**(35): 565-73.
61. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; **7**(48): 78985-93.
62. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008; **455**(7216): 1069-75.
63. Brody R, Zhang Y, Ballas M, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* 2017; **112**: 200-15.
64. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; **11**(7): 964-75.
65. Lazzari C, Spagnolo CC, Ciappina G, et al. Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Evidence and Perspectives. *Curr Oncol* 2023; **30**(4): 3684-96.
66. Kutob L, Schneider F. Lung Cancer Staging. *Surg Pathol Clin* 2020; **13**(1): 57-71.
67. Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir Med* 2010; **104**(12): 1767-74.
68. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017; **151**(1): 193-203.
69. Niehoff J, Diederich S, Höink A, et al. Staging des Lungenkarzinoms nach der revidierten TNM-Klassifikation. *Radiologie up2date* 2017; **17**(04): 347-59.
70. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; **11**(1): 39-51.
71. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008; **3**(5): 457-66.
72. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol* 2018; **52**(Pt 1): 103-9.

73. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung* 2020; **198**(6): 897-907.
74. Lovly CM. Expanding Horizons for Treatment of Early-Stage Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; **386**(21): 2050-1.
75. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024; **390**(14): 1265-76.
76. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; **23**(10): 1274-86.
77. Yanagawa J, Rusch VW. Current surgical therapy for stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **23**(4): 291-6.
78. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIa: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 243s-65s.
79. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; **386**(21): 1973-85.
80. Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2016; **11**(1): 115.
81. Gillaspie EA, Wigle DA. Management of Stage IIIa (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin* 2016; **26**(3): 271-85.
82. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**(19): 3138-45.
83. Wang Y, Dang Z, Jiang P, et al. A retrospective analysis of neoadjuvant chemotherapy in pneumonectomy for locally advanced central non-small cell lung cancer. *PeerJ* 2025; **13**: e20007.
84. Cheng T, Huang X, Yang H, et al. Pneumonectomy after neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy is a safe and effective option for central non-small-cell lung cancer patients, a single-center experience. *J Thorac Dis* 2025; **17**(5): 3085-96.
85. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; **330**(3): 153-8.
86. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**(9): 673-80.

87. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20**(1): 247-53.
88. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; **369**(9577): 1929-37.
89. Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; **28**(11): 1843-9.
90. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; **30**(2): 172-8.
91. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010; **5**(4): 510-6.
92. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; **383**(9928): 1561-71.
93. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**(4): 351-60.
94. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**(1): 35-42.
95. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**(25): 2589-97.
96. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **128**(3): 414-9.
97. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015**(3): Cd011430.
98. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; **375**(9722): 1267-77.
99. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer

(Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; **7**(9): 719-27.

100. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**(19): 1453-61.

101. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; **26**(1): 173-82.

102. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009; **4**(11): 1380-8.

103. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol* 2022; **40**(25): 2924-33.

104. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023; **389**(6): 491-503.

105. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. *Clin Lung Cancer* 2022; **23**(3): e247-e51.

106. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**(21): 1976-86.

107. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; **21**(11): 1413-22.

108. Uprety D, Mandrekar SJ, Wigle D, Roden AC, Adjei AA. Neoadjuvant Immunotherapy for NSCLC: Current Concepts and Future Approaches. *J Thorac Oncol* 2020; **15**(8): 1281-97.

109. Lu S, Zhang W, Wu L, et al. Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. *Jama* 2024; **331**(3): 201-11.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte
- Abbildung 2** Therapieschema Verteilung in der Gesamtkohorte
- Abbildung 3** Histologische Verteilung in der Gesamtkohorte
- Abbildung 4** Klinische UICC-Stadien der neoadjuvanten Kohorte
- Abbildung 5** Pathologische UICC-Stadien der neoadjuvanten Kohorte
- Abbildung 6** Pathologische UICC-Stadien der adjuvanten Kohorte
- Abbildung 7** Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich von Überlebenskurven im Beobachtungszeitraum in den verschiedenen Kohorten
- Abbildung 8** Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich von Überlebenskurven im Beobachtungszeitraum bis zum Rezidiv in den verschiedenen Kohorten

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 2 Klassifikation Lungenkarzinom, 5. Auflage

Tabelle 3 TNM-Klassifikation Lungenkarzinom, 8. Auflage

Tabelle 4 UICC-Stadien Lungenkarzinom, 8. Auflage

Tabelle 5 Subklassifikation des Stadiums IIIA N2

Tabelle 6 Histologische Verteilung des NSCLC in der untersuchten Kohorte

Tabelle 7 Verteilung der klinischen und pathologischen UICC-Stadien in der neoadjuvanten Kohorte

Tabelle 8 Verteilung der TumorgroÙe und Anzahl der positiven Lymphknoten in der untersuchten Kohorte

Tabelle 9 Chirurgisches Verfahren in der untersuchten Kohorte

Tabelle 10 Hospitalisierungsdauer in der untersuchten Kohorte

Tabelle 11 Komplikationsrate in der untersuchten Kohorte