

Aus der Klinik und Poliklinik für
Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Wahlers

**Neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie bei Patienten mit
Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIA/N2: Ein Vergleich
der Überlebenszeitanalyse der Patienten des Universitätsklinikums Köln
mit 2764 Patienten einer systematischen Literaturrecherche**

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

vorgelegt von
Leonard Rose
aus Köln

promoviert am 21. Februar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

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

1. Gutachter: Professor Dr. med. K. Hekmat

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Wolf

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:

Herr Professor Dr. med. Khosro Hekmat, Herr Dr. med. Matthias Heldwein, Herr Dr. med. Fabian Dörr, Herr Dr. med. Georg Schlachtenberger

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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 liegende Datensatz der betrachteten Patienten des Universitätsklinikums Köln wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie von Dr. med. Fabian Dörr und Dr. med. Georg Schlachtenberger erhoben und mir anonymisiert zur Verfügung gestellt. Eine (Re-)Identifizierung war und ist nicht möglich.

Für die in dieser Arbeit durchgeführte statistische Auswertung nutzte ich die Software Microsoft Excel (Version 16.37) und IBM SPSS Statistics (Version 26).

Die in dieser Arbeit durchgeführte systematische Literaturrecherche führte ich mit Hilfe der Software Endnote (Version 8.2) und Microsoft Excel (Version 16.37) durch.

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 23. März 2022

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. Khosro Hekmat für die Überlassung des Themas und bei Dr. med. Fabian Dörr und Dr. med. Georg Schlachtenberger für eine ausgezeichnete, zuverlässige und stets freundliche Betreuung und Unterstützung bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Definition Bronchialkarzinom	8
1.2 Epidemiologie.....	8
1.3 Ätiologie	8
1.4 Anatomischer Aufbau der Lunge.....	9
1.5 Histologische Subtypen von Lungentumoren.....	11
1.6 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	14
1.7 Stadium IIIA/N2 und dessen Entwicklung.....	17
1.7.1 IIIA/N2 Subklassifikation nach Robinson	19
1.8 Therapiekonzepte des NSCLC nach S3-Leitlinie.....	19
1.8.1 Stadium I, II und T3N1M0 (IIIA/N1)	19
1.8.2 Stadium III	20
1.8.3 Stadium IV.....	22
1.9 Zielsetzung.....	22
2 Material und Methoden	24
2.1 Analyse der Gesamtpopulation	24
2.1.1 Patientenkollektiv.....	24
2.1.2 Datenerhebung.....	24
2.1.3 Patientencharakteristika.....	24
2.1.4 Statistische Auswertung Gesamtpopulation.....	27
2.2 Subgruppenanalyse NSCLC IIIA/N2	27
2.2.1 Patientenkollektiv.....	27
2.2.2 Datenerhebung.....	28
2.2.3 Patientencharakteristika.....	28
2.2.4 Statistische Auswertung Subgruppe	28
2.2.5 Literaturrecherche NSCLC IIIA/N2.....	28
2.2.5.1 Einschlusskriterien	29
2.2.5.2 Datenbankrecherche.....	30
2.2.5.3 Qualitätssicherung durch Downs & Black Score.....	32

3	Ergebnisse	33
3.1	Ergebnisse zur Gesamtpopulation	33
3.1.1	Patientencharakteristika der Gesamtpopulation	33
3.1.2	Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation	38
3.2	Ergebnisse zur IIIA/N2 Subgruppe	39
3.2.1	Patientencharakteristika der Subgruppe	40
3.2.2	Überlebenszeitanalyse der Subgruppe	43
3.2.3	Ergebnisse der Literaturrecherche	45
3.2.3.1	Studienselektion	45
3.2.3.2	Studieneigenschaften	46
3.2.4	Überlebenszeitanalyse Subgruppe versus Studien	49
4	Diskussion	52
4.1	IIIA/N2 Subgruppe	53
4.1.1	Patientencharakteristika	53
4.1.2	Überlebenszeitanalyse: Vergleich zu akquirierten Studien ...	54
4.2	Neoadjuvant behandelte Patienten der IIIA/N2 Subgruppe	56
4.2.1	Überlebenszeitanalyse: Vergleich zu akquirierten Studien ...	56
4.3	Überlebenszeitanalyse IIIA/N2 neoadjuvant versus adjuvant	58
4.4	Gesamtpopulation	58
4.5	Limitationen	60
4.6	Schlussfolgerungen	61
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	63
7	Anhang	73
7.1	Abbildungsverzeichnis	73
7.2	Tabellenverzeichnis	75
7.3	Fragenkatalog Downs & Black Score	76
7.4	Bewertung der Studien nach Downs & Black	88

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
ECOG	Eastern Clinical Oncology Group
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
KHK	Koronare Herzkrankheit
NSCLC	non-small-cell lung cancer
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
SCLC	small-cell lung cancer
UICC	Union for International Cancer Control
US	United States (of America)
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Definition Bronchialkarzinom

Bronchialkarzinome sind bösartige, primär in der Lunge entstandene, epitheliale Tumoren. Histologisch wird zwischen dem kleinzelligen Bronchialkarzinom (small-cell lung cancer (SCLC)) und dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non-small-cell lung cancer (NSCLC)) unterschieden. Mit etwa 85% aller Bronchialkarzinome nimmt das NSCLC den größten Anteil ein. Beim NSCLC wird histologisch unter anderem zwischen Adenokarzinomen, Plattenepithelkarzinomen und großzelligen Karzinomen differenziert [1].

1.2 Epidemiologie

Weltweit ist das Bronchialkarzinom die Krebserkrankung mit der höchsten Inzidenz und die häufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache [2]. In Deutschland erkrankten im Jahr 2013 insgesamt 34690 Männer und 18810 Frauen an einem Bronchialkarzinom. Somit lag für das Bronchialkarzinom die höchste Krebsinzidenz in Deutschland vor. Geschlechterspezifisch war das Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebsneuerkrankung bei Männern (nach dem Prostatakarzinom) und die dritthäufigste bei Frauen (nach dem Colon- und dem Mammakarzinom). Das Bronchialkarzinom war beim Mann mit 29708 Sterbefällen die häufigste Krebstodesursache, bei der Frau mit 15140 Sterbefällen die zweithäufigste (nach dem Mammakarzinom mit 17853 Sterbefällen). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag für das männliche Geschlecht bei etwa 16%, für das weibliche bei etwa 21%.

Das Erkrankungsalter lag im Durchschnitt bei Männern bei 69,3 Jahren und bei Frauen bei 68,3 Jahren [3].

1.3 Ätiologie

Bereits seit den 1950er Jahren ist bekannt, dass das aktive Rauchen von Tabak den Hauptrisikofaktor für das Erkranken an einem Bronchialkarzinom darstellt [4].

In Ländern mit hohem Einkommen ist das aktive Rauchen für etwa 90% der Bronchialkarzinome verantwortlich [5]. Die Dauer des aktiven Raucherstatus und die Intensität des Rauchens sind die wichtigsten Parameter, die die Entstehung eines Bronchialkarzinoms beeinflussen. Bei der Betrachtung der Intensität des Rauchens sind vor allem die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag, gemessen in pack years (ein pack year entspricht einem gesamten Jahr, in dem jeden Tag eine Packung mit 20 Zigaretten geraucht wird), aber auch zum Beispiel die Tiefe der Inhalation des Rauches wichtige Faktoren [6]. Ein rauchender Mann hat im Vergleich zu einem lebenslangen Nichtraucher ein etwa 24-fach erhöhtes Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, eine rauchende Frau ein etwa 9-fach erhöhtes Risiko [4]. Neben dem aktiven Konsum von Tabakrauch zeigt sich auch beim Passivrauchen eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken [7, 8, 9].

Weitere Risikofaktoren sind die Exposition gegenüber Luftverschmutzungen, wie zum Beispiel Fahrzeug- oder Industrieabgasen, Radon, berufsbedingten Schadstoffen, wie zum Beispiel Asbest, Beryllium oder Cadmium, oder ionisierender Strahlung. Auch eine genetische Prädisposition wird mit einem erhöhten Risiko in Zusammenhang gebracht. Außerdem könnte der Einfluss von Ernährung oder Virusinfektionen (zum Beispiel eine HIV-Infektion) eine Rolle in der Entwicklung eines Bronchialkarzinoms spielen [10].

1.4 Anatomischer Aufbau der Lunge

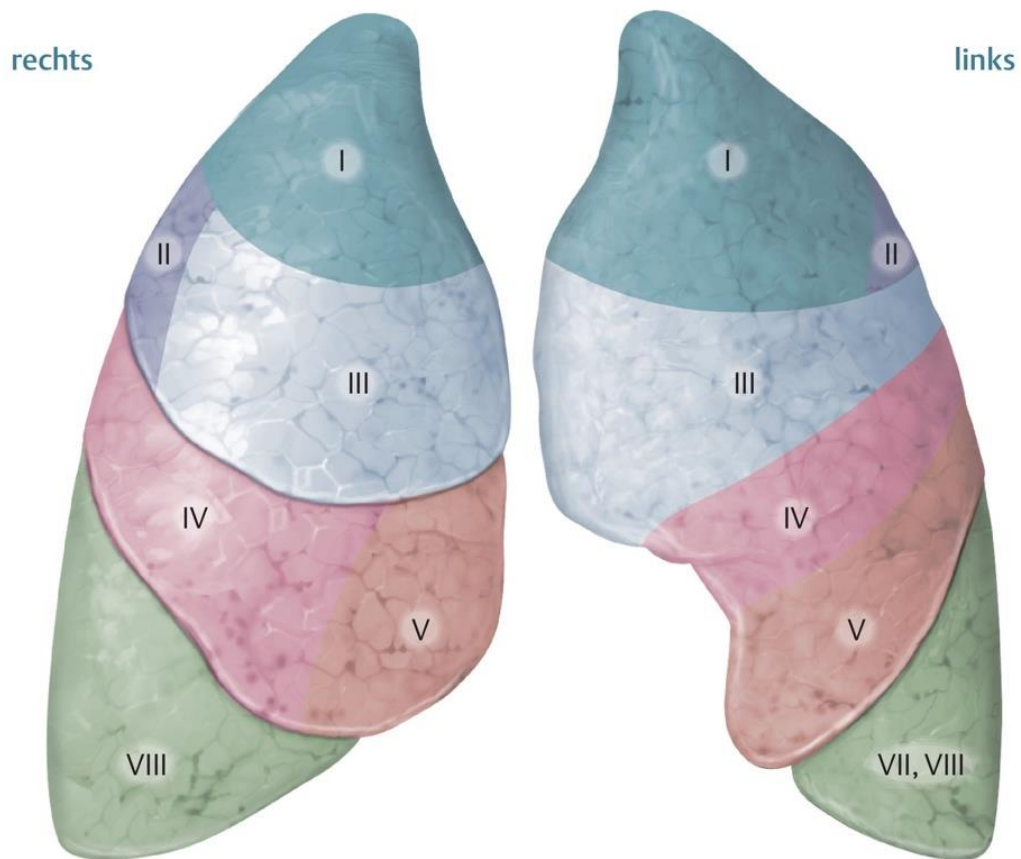
Für ein besseres Verständnis der in dieser Arbeit erläuterten genauen Differenzierung des Bronchialkarzinoms in seine verschiedenen Stadien mit den entsprechenden Therapien ist es wichtig, den anatomischen Aufbau der Lunge zu kennen und zu verstehen.

Die Lunge besteht aus einem rechten und einem linken Lungenflügel, die sich in der Thoraxhöhle befinden und jeweils von der glatten Pleura visceralis umgeben sind. Während der Atmung gleitet die Pleura visceralis der Lungenflügel mit sehr geringem Widerstand über die Pleura parietalis, welche die Innenauskleidung der Thoraxwand darstellt. Der rechte Lungenflügel besteht aus drei Lungenlappen, der linke Lungenflügel aus zwei Lungenlappen. Rechts wird der Lungenflügel in zehn, links in neun Lungensegmente unterteilt, die jeweils eine zentrale

Segmentarterie, Segmentvene und einen zentralen Segmentbronchus sowie einen venösen Abfluss über Intersegmentvenen aufweisen und somit die kleinste anatomische Einheit der Lunge darstellen [11]. Die Lungenlappen sind durch Furchen, den Fissurae interlobulares, voneinander getrennt. Rechts trennt zum einen die Fissura obliqua den Oberlappen von Mittel- und Unterlappen, zum anderen die Fissura horizontalis den Mittellappen vom Oberlappen. Links teilt die Fissura obliqua den Lungenflügel in Ober- und Unterlappen. Der rechte Oberlappen wird in die Segmente I, II und III unterteilt. Der rechte Mittellappen besteht aus den Segmenten IV und V und der rechte Unterlappen gliedert sich in die Segmente VI, VII, VIII, IX und X.

Im linken Oberlappen wird unter anderem zwischen den Segmenten I, II und III unterschieden. Anders als auf der rechten Seite beinhaltet der linke Oberlappen zusätzlich die Segmente IV und V, die dem rechten Mittellappen entsprechen. Die Einteilung des linken Unterlappens ist vergleichbar mit der des rechten, jedoch mit der Ausnahme, dass das Äquivalent des Segments VII des rechten Unterlappens in das Segment VIII des linken Unterlappens integriert wird und der linke Lungenflügel somit lediglich neun Segmente aufweist, da das siebte Segment in der Einteilung der zehn Segmente übersprungen wird [12].

In der folgenden Abbildung werden rechter und linker Lungenflügel mit den entsprechenden Lungensegmenten grafisch dargestellt.



a Lungen von ventral

Abbildung 1: Anatomischer Aufbau der Lunge mit Darstellung der Lungensegmente, Darstellung von ventral, somit Segmente VI, VII, IX und X (rechts) und VI, IX und X (links) nicht dargestellt. Mit Genehmigung Georg Thieme Verlag KG: Abbildung aus Shiozawa T, Hirt B (2015). Chirurgische Anatomie des Thorax. In: Müller MR, Watzka SB (ed). Expertise Thoraxchirurgie. 1st ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, p. 33-5 [12] Abbildung ursprünglich aus Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag. Jede weitere Nutzung bedarf einer eigenen Lizenzgenehmigung.

1.5 Histologische Subtypen von Lungentumoren

Die 2015 neu erschienene Klassifikation der World Health Organization (WHO) bildet die Grundlage zur histologischen Einteilung von Lungentumoren und wird in der folgenden Tabelle dargestellt [13]. Die Darstellung der genaueren

Aufschlüsselung der Subtypen erfolgt in der folgenden Tabelle lediglich für epitheliale Tumoren.

Tabelle 1: Histologische Einteilung der Tumortypen von Lungentumoren, basierend auf der aktuellen WHO-Klassifikation [13]

Histologischer Typ	Histologischer Subtyp
Epitheliale Tumoren	
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	
Karzinosarkom	
Pulmonales Blastom	
Andere und unklassifizierte Karzinome	
Tumoren vom Speicheldrüsentyp	
Papillome	
Adenome	
Mesenchymale Tumoren	
Lymphohistiozytäre Tumoren	
Tumoren ektopen Ursprungs	
Metastatische Tumoren	

WHO: World Health Organization

1.6 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Das Bronchialkarzinom wird mit Hilfe der TNM-Klassifikation in unterschiedliche Stadien eingeteilt. Die einzelnen Komponenten der TNM-Klassifikation, auch Deskriptoren genannt, beschreiben bestimmte Eigenschaften der Tumorerkrankung. Der Deskriptor „T“ steht für Tumor (Ausdehnung des Primärtumors), „N“ für Nodus (Beteiligung von Lymphknoten, beziehungsweise Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen) und „M“ für Metastase (Vorhandensein von Fernmetastasen). Jeder einzelne TNM-Deskriptor wird wiederum in verschiedene Kategorien unterteilt. Bestimmte Kombinationen der einzelnen Deskriptoren ergeben das Stadium eines Tumors. Stadieneinteilungen erfolgen grundsätzlich zwischen I und IV und werden in der Regel noch weiter unterteilt (zum Beispiel IIIA oder IIIB) [14].

Zusätzlich kann ein Präfix vor dem jeweiligen TNM-Deskriptor diesen noch weiter spezifizieren. So kommen unter anderem die Präfixe „c“, „p“ und „y“ zum Einsatz. Bei einem Deskriptor mit dem Präfix „c“ handelt es sich um ein klinisches Stadium („c“ für clinical), das auf der Basis von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laborwerten oder radiologischen Befunden erhoben wird. Beim Präfix „p“ liegt ein pathologisch- oder postoperativ erhobenes Stadium vor, das auf der histopathologischen Untersuchung von Gewebeproben basiert, die zum Beispiel durch eine Biopsie gewonnen wurden. Gewebeproben werden zum Beispiel im Rahmen einer Operation, einer Mediastinoskopie oder gesteuert durch eine endobronchiale Ultraschall (EBUS) Anwendung gewonnen [15].

Als „y“-Stadium wird das Stadium nach einer bereits teilweise oder komplett abgeschlossenen spezifischen Therapie bezeichnet. Dies wird auch als „Restaging“ (zum Beispiel nach neoadjuvanter Therapie) bezeichnet [14].

Unter anderem zur Prognoseabschätzung und zur Planung der Therapie soll in der Regel für jeden Patienten eine Stadieneinteilung erfolgen [16].

Die Stadieneinteilung des NSCLC unterliegt einem ständigen Wandel und wird in regelmäßigen Abständen aktualisiert. So war für das Bronchialkarzinom vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2016 die 7. Auflage der Union for International Cancer Control (UICC) die gültige Fassung [17].

Seit dem 01.01.2017 gilt die 8. Auflage der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des NSCLC. Sie wurde gemeinsam von der UICC, der

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) erarbeitet [16].

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien der 8. Auflage der TNM-Klassifikation des NSCLC der UICC, IASLC und AJCC dargestellt.

Tabelle 2: 8. Auflage der TNM-Klassifikation des NSCLC [18]

Deskriptor: T (Tumor)	
Tis	Carcinoma in situ
T1	größte Ausdehnung ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, ohne bronchoskopischen Hinweis auf Invasion proximal des Lappenbronchus (zum Beispiel: Hauptbronchus nicht beteiligt)
	T1a(mi) minimal invasives Adenokarzinom
	T1a größte Ausdehnung ≤ 1 cm
	T1b größte Ausdehnung > 1 cm aber ≤ 2 cm
	T1c größte Ausdehnung > 2 cm aber ≤ 3 cm
T2	größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 5 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> - Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand zur Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> - Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> - tumorassoziierte Atelektase <i>oder</i> obstruktive Pneumonitis, die die Hilusregion überschreitet und Teile der Lunge <i>oder</i> die gesamte Lunge umfasst
	T2a größte Ausdehnung > 3 cm, aber ≤ 4 cm
	T2b größte Ausdehnung > 4 cm, aber ≤ 5 cm
T3	größte Ausdehnung > 5 cm, aber ≤ 7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> - direkte Infiltration von: parietaler Pleura, Thoraxwand (inklusive Sulcus superior), Nervus phrenicus <i>oder</i> parietalem Perikard <i>oder</i> - assoziierte(r), separate(r) Tumorknoten im gleichen Lungenlappen wie Primärtumor
T4	größte Ausdehnung > 7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> - mit direkter Infiltration von: Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper <i>oder</i> Carina <i>oder</i> - zusätzliche(r) Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Tabelle 3: Fortsetzung: 8. Auflage der TNM-Klassifikation des NSCLC [18]

Deskriptor: N (Nodus)		
N0	keine Lymphknotenmetastase(n)	
N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten (inklusive direkter Invasion dieser Lymphknoten)	
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten	
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateralen tief zervikalen oder supraklavikulären Lymphknoten	
Deskriptor: M (Metastase)		
M0	keine Fernmetastase(n)	
M1	Fernmetastase(n)	
	<ul style="list-style-type: none"> - separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> - pleurale Tumorknoten <i>oder</i> - maligner Pleuraerguss <i>oder</i> - maligner Perikarderguss 	
	M1b	solitäre extrathorakale Fernmetastase in einem solitären Organ
	M1c	mehrere extrathorakale Fernmetastasen in einem oder mehreren Organen

TNM: Tumor, Nodus, Metastase, NSCLC: non-small-cell lung cancer

In der folgenden Tabelle ist die 8. Auflage der Stadieneinteilung des NSCLC dargestellt.

Tabelle 4: 8. Auflage der Stadieneinteilung des NSCLC [18]

Stadium	T (Tumor)	N (Nodus)	M (Metastase)
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, b	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
	T2a, 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

TNM: Tumor, Nodus, Metastase, NSCLC: non-small-cell lung cancer

1.7 Stadium IIIA/N2 und dessen Entwicklung

Bei etwa 15% der NSCLC Patienten liegt ein Stadium IIIA/N2 (gemäß der 7. Auflage der TNM-Klassifikation) vor [19]. Diese Gruppe von IIIA/N2 Patienten stellt eine heterogene Gruppe dar, die sich in einer Grauzone zwischen einem frühen Stadium, das in der Regel mit guten Langzeitergebnissen zu operieren ist, und einem fortgeschrittenen Stadium, das aufgrund eines fehlenden Vorteils im

Langzeitüberleben vorwiegend nicht für eine Operation in Frage kommt, befindet. Auch die genaue Definition des Stadiums IIIA/N2 ist Gegenstand aktueller Forschung. Mit der 8. Auflage der TNM-Klassifikation veränderte sich die Definition des Stadiums IIIA/N2 erneut. Während zuvor in der 7. Auflage noch T1-3N2M0-Tumoren zum Stadium IIIA/N2 gehörten, sind dies aktuell nur noch T1-2N2M0-Tumoren. T3N2M0-Tumoren werden nun als Stadium IIIB/N2 eingestuft [20]. Auch die Kriterien einiger Deskriptoren der TNM-Klassifikation wurden maßgeblich verändert. In der 7. Auflage wurden zum Beispiel Tumoren mit einer maximalen Ausdehnung zwischen 3cm und 7cm als T2 klassifiziert, wohingegen in der 8. Auflage Tumoren zwischen 3cm und 5cm als T2 beschrieben werden. Ab einer Tumorgöße von 7cm wurde anhand der 7. Auflage als T3, in der 8. Auflage als T4 klassifiziert. Keine Veränderungen für das Stadium IIIA/N2 fanden in den Kriterien der Deskriptoren N und M statt [18]. In der folgenden Tabelle erfolgt ein Vergleich des Stadiums IIIA und IIIB beziehungsweise eine genauere Darstellung der Veränderungen des Stadiums IIIA/N2 (jeweils blau markiert) im Rahmen der Aktualisierung von der 7. auf die 8. Auflage der TNM-Klassifikation beziehungsweise Stadieneinteilung.

Tabelle 5: Vergleich der Stadien IIIA und IIIB in der 7. und 8. Auflage der TNM-Klassifikation beziehungsweise Stadieneinteilung (IIIA/N2 blau markiert) [20]

7. Auflage			8. Auflage		
TNM	Ausdehnung	Stadium	TNM	Ausdehnung	Stadium
T1a N2 M0	≤2cm	IIIA	T1a N2 M0	≤1cm	IIIA
T1b N2 M0	>2cm - ≤3cm	IIIA	T1b N2 M0	>1cm - ≤2cm	IIIA
			T1c N2 M0	>2cm - ≤3cm	IIIA
T2a N2 M0	>3cm - ≤5cm	IIIA	T2a N2 M0	>3cm - ≤4cm	IIIA
T2b N2 M0	>5cm - ≤7cm	IIIA	T2b N2 M0	>4cm - ≤5cm	IIIA
T3 N1 M0	>7cm	IIIA	T3 N1 M0	>5cm - ≤7cm	IIIA
T3 N2 M0	>7cm	IIIA	T3 N2 M0	>5cm - ≤7cm	IIIB
T4 N0-1 M0		IIIA	T4 N0-1 M0	>7cm	IIIA
T4 N2 M0		IIIB	T4 N2 M0	>7cm	IIIB

TNM: Tumor, Nodus, Metastase

Es zeigt sich, dass sich das unter anderem in dieser Arbeit untersuchte Stadium IIIA/N2 in der 8. Auflage auf Tumoren mit einer maximalen Ausdehnung von 0cm

bis 5cm beschränkt, wohingegen in der 7. Auflage im Stadium IIIA/N2 grundsätzlich keine Limitierung der maximalen Ausdehnung stattgefunden hat [18].

1.7.1 IIIA/N2 Subklassifikation nach Robinson

Aufgrund seiner Heterogenität wird das Stadium IIIA/N2 seit 2007 in vier weitere Subklassen nach Robinson unterteilt. In dieser Subklassifikation wird besonderes Augenmerk auf den Zeitpunkt der Detektion und den Umfang der Lymphknotenmetastasen gelegt [21].

Tabelle 6: Subklassifikation des Stadiums IIIA/N2 nach Robinson [21]

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	inzidentelle Lymphknotenmetastase, festgestellt in postoperativer, pathologischer Untersuchung eines Präparats
IIIA ₂	intraoperative Detektion einer Lymphknotenmetastase in einer Lymphknotenstation
IIIA ₃	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen via Mediastinoskopie, Biopsie oder Positronen-Emissions-Tomographie in einer (unilevel (U)) oder mehreren (multilevel (M)) Lymphknotenstation(en)
IIIA ₄	„bulky“ (ausgedehnte) oder fixierte N2-Lymphknotenmetastasen in mehreren Lymphknotenstationen

1.8 Therapiekonzepte des NSCLC nach S3-Leitlinie

Nach der Stadieneinteilung des NSCLC gemäß der 8. Auflage der UICC, IASLC und AJCC wird in der Regel eine dem Stadium angepasste Therapie durchgeführt [22].

1.8.1 Stadium I, II und T3N1M0 (IIIA/N1)

Bei adäquater kardiopulmonaler Reserve stellt die Operation bei den Stadien I, II und IIIA (T3N1M0) den Goldstandard dar. Es wird in der Regel eine Lobektomie mit zusätzlicher vollständiger ipsilateraler Lymphknotendissektion empfohlen. In seltenen Fällen oder bei spezieller Tumorlokalisierung kann eine

Pneumonektomie beziehungsweise eine Manschettenresektion sinnvoll sein [22].

Insgesamt ist die Vollständigkeit der Resektion der wichtigste Prognosefaktor. Ziel ist eine komplette Resektion (R0). Im Falle einer inkompletten Resektion (R1 oder R2) und einer gescheiterten oder nicht möglichen R0-Nachresektion ist eine anschließende Strahlentherapie angeraten. Bei einem Tumor mit Brustwandinfiltration (T3) ist die Radikalität der zusätzlich durchgeführten Brustwandresektion ein entscheidender prognostischer Faktor [22].

Für eine neoadjuvante Chemotherapie sind die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie nicht eindeutig und sollten laut Aussage ihrer Autoren zukünftig überarbeitet werden. Eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie über vier Zyklen sollte bei Stadium II innerhalb der ersten 60 Tage nach Resektion begonnen werden. Im Stadium IB wird empfohlen, die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie individuell, unter Berücksichtigung des Alters, der Komorbidität und möglicherweise aufgetretenen Komplikationen der vorgeschalteten Operation zu stellen. Eine adjuvante Strahlentherapie beziehungsweise eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie wird in den Stadien I und II, bei denen eine R0-Resektion erreicht wurde, hingegen nicht empfohlen [22].

Eine definitive Strahlentherapie sollte bei funktionell inoperablen Patienten im Stadium I und II durchgeführt werden und unter Umständen mit einer Chemotherapie ergänzt werden [22].

1.8.2 Stadium III

Mit Inkrafttreten der 8. Auflage der Stadieneinteilung des NSCLC kann das Stadium III in drei Untergruppen unterteilt werden, die jeweils andere Therapiestrategien erfordern. Im Stadium IIIA wird von einem lokal fortgeschrittenen, jedoch bei multimodalem Therapieansatz in der Regel resektablen Tumor ausgegangen. Das Stadium IIIB ist in der Regel bereits als inoperabel einzustufen. T3N3M0- und T4N3M0-Tumoren (Stadium IIIC) werden nicht operiert [22].

Der optimale Behandlungsansatz für Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA/N2 wird zwischen Chirurgen, Pulmonologen und Onkologen kontrovers

diskutiert. Trotz vielseitiger Fortschritte in den Bereichen der Chemotherapie, Radiotherapie und Operation bleibt die Prognose für NSCLC IIIA/N2 Patienten schlecht [19]. Erschwerend kommt hinzu, dass sich die Definition dieses Stadiums im stetigen Wandel befindet [20].

Die Heterogenität des Stadiums IIIA/N2 erschwert die Therapieentscheidung. Für Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA/N2 existieren unterschiedlichste Therapiekonzepte. In der Regel kommen Chemotherapie, Radiotherapie oder Operation in verschiedenen Kombinationen oder jeweils alleine zum Einsatz. Der genaue Einsatz der Kombinationen sollte individuell für jeden Patienten durch ein multidisziplinäres Team beurteilt werden [19].

Bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA/N2 führt eine lokale Therapie alleine (Operation oder Bestrahlung) - meist aufgrund der Entstehung von Fernmetastasen - zu schlechteren Überlebensraten [23].

In den Stadien IIIA₁ und IIIA₂ sollte eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie über vier Zyklen innerhalb der ersten 60 Tage nach Resektion begonnen werden. Eine innerhalb von vier Wochen an die Chemotherapie anschließende Mediastinalbestrahlung kann bei mediastinalem Lymphknotenbefall in Erwägung gezogen werden und sollte individuell geprüft werden [22].

Die optimale Therapie für das Stadium IIIA₃ ist Gegenstand aktueller Forschung und wird kontrovers diskutiert. Vor allem die Entscheidung zwischen einem operativen Verfahren und einer definitiven Strahlentherapie spielt hier eine entscheidende Rolle. Zusätzlich wird diskutiert, ob neoadjuvante und adjuvante Chemo-, Radio- oder Radiochemotherapien oder die Kombination einer Chemotherapie mit einer definitiven Strahlentherapie die Prognose verbessern. Anhand der aktuellen Datenlage fällt es schwer, einer der Optionen einen klaren Vorteil zuzusprechen und es wird angeraten IIIA₃-Patienten an entsprechend erfahrenen Zentren mit ausreichend großem Therapievolumen in Studien einzugliedern. Falls keine Studieneingliederung stattfindet, empfiehlt die S3-Leitlinie derzeit bei technisch resektablen Tumoren und operablen Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation mit dem Ziel der R0-Resektion. Falls es nicht zu einer neoadjuvanten Bestrahlung kam, wird eine postoperative mediastinale Bestrahlung angeraten. Gleichmaßen können Patienten im Stadium IIIA₃ mit

einer definitiven Strahlentherapie oder Radiochemotherapie behandelt werden [22].

Für fortgeschrittenere Stadien wird eine Operation nicht empfohlen. Patienten in den Stadien IIIA₄, IIIB und IIIC sollten mit einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie, die bevorzugt simultan statt sequentiell abläuft, therapiert werden. In bestimmten Fällen kann in den Stadien IIIA₄ und IIIB eine Operation mit multimodalem Ansatz wie in niedrigeren Stadien erwogen werden. Liegt keine Indikation zur definitiven Strahlentherapie vor, da zum Beispiel Lage oder Größe des Tumors diese ausschließen, sollte eine individuell angepasste Therapie (siehe 1.8.3) in Erwägung gezogen werden [22].

1.8.3 Stadium IV

Patienten im Stadium IV erhalten eine individuelle Therapie, die unter anderem an molekularpathologische und immunhistochemische Testungen, Performance Scores sowie an die Lokalisation von Metastasen angepasst wird. Das Ziel ist die Reduktion der tumorbedingten Symptome und eine Verlängerung der Lebenszeit [22].

1.9 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe einer Überlebenszeitanalyse unserer IIIA/N2 Patienten und dem anschließenden Vergleich mit aktuellen Studien einen Beitrag zur Findung der optimalen Behandlungsstrategie für Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA/N2 zu leisten. Des Weiteren sollte ein Überblick über die Charakteristika unserer Patienten gegeben werden, die aufgrund eines NSCLC eines jeden Stadiums bei uns operiert wurden.

Zu diesem Zweck erfolgte neben der Betrachtung allgemeiner Patientencharakteristika unserer operierten NSCLC Patienten eine Subgruppenanalyse der Patienten des Stadiums IIIA/N2.

In der Subgruppenanalyse wurden neben allgemeinen Patientencharakteristika die Überlebenszeiten analysiert und abhängig davon, ob eine neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie stattgefunden hat, betrachtet.

Um anschließend unsere Ergebnisse mit aktuellen Studien vergleichen zu können, wurden hierfür in Frage kommende Studien über eine systematische Literaturrecherche akquiriert.

2 Material und Methoden

2.1 Analyse der Gesamtpopulation

2.1.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden Patienten berücksichtigt, die zwischen 01/2012 und 12/2017 aufgrund eines NSCLC einer Operation in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Köln unterzogen wurden. Durchgeführt wurde entweder eine Segmentektomie, Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie. Begleitend wurde bei jedem Patienten eine radikale Lymphadenektomie vollzogen. Der gewählte Operationszugang war stets eine muskelsparende laterale Thorakotomie.

2.1.2 Datenerhebung

Retrospektiv wurden über das Krankenhaus-Informationssystem ORBIS des Universitätsklinikums Köln Patientendaten, Anamnesen, Befunde, Arztbriefe, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle und weitere Informationen erhoben, um eine Datenbank als Grundlage für die vorliegende Arbeit zu erstellen. Die beschriebenen Daten wurden durch Dr. med. Fabian Dörr und Dr. med. Georg Schlachtenberger erhoben und mir anonymisiert zur Verfügung gestellt. Eine (Re-)Identifizierung war und ist nicht möglich. Die entsprechenden histopathologischen Untersuchungen erfolgten unter der Leitung von Universitätsprofessor Dr. Reinhard Büttner im Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie des Universitätsklinikums Köln.

2.1.3 Patientencharakteristika

Von allen berücksichtigten Patienten wurden unter anderem Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation, Körpergewicht, Körpergröße, Body-Mass-Index

(BMI) und Stadium innerhalb der Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) erhoben.

Die ASA-Klassifikation wird seit vielen Jahrzehnten zur gesundheitlichen Einschätzung des präoperativen Zustands eines Patienten anhand seiner vorliegenden Komorbiditäten eingesetzt [24]. Die Klassifikation unterteilt Patienten in sechs verschiedene Gruppen, die in folgender Tabelle erläutert sind [25].

Tabelle 7: ASA-Klassifikation [25]

ASA-Stadium	Definition
I	Normaler, gesunder Patient
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt.
V	Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt
VI	Hirntoter Organspender

ASA: American Society of Anesthesiologists

Außerdem wurde der Performance Status der Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) erhoben. Dieser Performance Status wurde 1982 erstmals publiziert und unterteilt Patienten in fünf Gruppen (siehe folgende Tabelle) [26].

Tabelle 8: ECOG Performance Status [27]

ECOG	Definition
0	Aktiv, fähig ohne Einschränkungen die Leistung abzurufen wie vor der Erkrankung
1	In anstrengender körperlicher Aktivität eingeschränkt, aber gehfähig und fähig, leichte oder sitzende Arbeit zu absolvieren (zum Beispiel leichte Hausarbeit, Bürotätigkeit)
2	Gehfähig und fähig, sich selbst zu versorgen, jedoch unfähig, jegliche Arbeitsaktivität auszuführen, fähig, mehr als 50% der Wachzeit auf den Beinen zu sein
3	Nur eingeschränkte Selbstversorgung möglich, an Bett oder Stuhl zu mehr als 50% der Wachzeit gebunden
4	Komplett eingeschränkt, keine Selbstversorgung möglich, absolut an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tot

ECOG: Eastern Clinical Oncology Group

Des Weiteren wurde der Raucherstatus zum Zeitpunkt der Operation mit Hilfe der Berechnung der pack years bestimmt. Ein pack year entspricht einem gesamten Jahr, in dem täglich eine Packung mit 20 Zigaretten konsumiert wird. Eine Unterteilung in Nichtraucher (nie geraucht), leichte (<30 pack years) und schwere (>30 pack years) Raucher sowie in ex- (rauchfrei seit über 15 Jahren) und aktuelle Raucher wurde vollzogen.

Mit Hilfe der Skala der American Thoracic Society (ATS) wurde der Grad der Dyspnoe bestimmt.

Die Einteilung in die Grade 0 bis 4 beschreibt die folgende Tabelle.

Tabelle 9: Dyspnoe-Skala nach ATS [28]

Schweregrad	Definition
0 – keine Dyspnoe	Keine Dyspnoe, lediglich bei schwerer körperlicher Anstrengung
1 – milde Dyspnoe	Kurzatmigkeit bei raschem Gehen oder leichtem Anstieg
2 – mäßige Dyspnoe	Kurzatmigkeit bei normalem Gehen, Pausen auch bei eigenem Tempo nötig
3 – schwere Dyspnoe	Pausen beim Gehen nach einigen Minuten oder nach etwa 100 Meter nötig
4 – sehr schwere Dyspnoe	Zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen. Atemnot beim An- und Auskleiden

ATS: American Thoracic Society

Ausgewertet wurde außerdem, welches Tumorstadium zu Beginn der Therapie vorlag, um welchen histologischen Subtyp es sich beim jeweiligen Tumor gehandelt hat und ob intraoperativ ein Schnellschnitt zur histopathologischen Untersuchung stattfand. Das Stadium wurde anhand der 8. Auflage der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des NSCLC der UICC, IASLC und AJCC bestimmt [18]. Stadien, die vor dem Inkrafttreten der 8. Auflage bestimmt wurden, wurden auf die 8. Auflage umgerechnet. In Bezug auf den Operationsumfang wurde erhoben, welche Lungenanteile entfernt wurden (Segmentektomie, Lobektomie (Oberlappen links/rechts, Mittellappen, Unterlappen links/rechts), Bilobektomie (obere/untere), Pneumonektomie (links/rechts)) und ob eine erweiterte Resektion oder eine Manschettenresektion durchgeführt wurde. Es wurde ermittelt, ob entweder eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder eine adjuvante Radiochemotherapie stattgefunden hat. Folgende Komorbiditäten, die

zu Beginn der Therapie bestanden, wurden erfasst: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), Koronare Herzkrankheit (KHK), Lungenemphysem, andere Tumorerkrankungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Alkoholabusus, Hyperlipidämie, Zustand nach Schlaganfall, medikamentöse Immunsuppression, Asthma bronchiale, Adipositas.

Für die spätere Analyse im Rahmen der statistischen Auswertung wurden die Überlebenszeiten der einzelnen Patienten erfasst.

2.1.4 Statistische Auswertung Gesamtpopulation

Mit Hilfe von Microsoft Excel (Version 16.37) und IBM SPSS Statistics (Version 26) wurde die statistische Auswertung durchgeführt.

Häufigkeiten, Lage der Daten und ihre Verteilungsbreite wurden durch Verwendung von deskriptiven Verfahren erfasst, um so zuvor definierte Patientencharakteristika darzustellen. Die Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und in Überlebenskurven nach Kaplan-Meier dargestellt. Für das mittlere Überleben wurde ein 95%-Konfidenzintervall berechnet. Eine Signifikanzvalidierung wurde mit Hilfe des Log-Rank-Tests durchgeführt.

Das Signifikanzniveau für jegliche statistischen Tests dieser Arbeit wurde mit $p \leq 0,05$ (zweiseitig) definiert.

2.2 Subgruppenanalyse NSCLC IIIA/N2

2.2.1 Patientenkollektiv

Für die Subgruppenanalyse wurden alle Patienten aus der Gesamtpopulation berücksichtigt, die aufgrund eines NSCLC mit dem Stadium IIIA/N2 behandelt wurden.

2.2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte analog zu 2.1.2.

2.2.3 Patientencharakteristika

Für die Subgruppenanalyse wurden Parameter analog zu 2.1.3 erhoben. Darüber hinaus wurde die Überlebenszeit für die später folgende Analyse des mittleren Überlebens und der 1- und 3-Jahres-Überlebensraten im Rahmen der statistischen Auswertung erfasst.

2.2.4 Statistische Auswertung Subgruppe

Die statistische Auswertung erfolgte analog zu 2.1.4.

In der Überlebenszeitanalyse wurde zusätzlich zwischen adjuvant und neoadjuvant behandelten Patienten differenziert.

Zur Signifikanzprüfung der Unterschiede in der Überlebenszeitanalyse des mittleren Überlebens im Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen der ausgewählten Studien wurden im Post-Hoc-Test der Tukey-Test und der Test auf den kleinsten signifikanten Unterschied angewendet. Aufgrund des Fehlens von Klarzahlen der untersuchten Studien wurde hier auf einen Test auf Varianzgleichheit nach Levene verzichtet und dieser durch einen Test auf Varianzgleichheit nach Hartley ersetzt. Durch einen Pearson-Chi-Quadrat-Test wurden Unterschiede in der Überlebenszeitanalyse der 1- und 3-Jahres-Überlebensraten im Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen der ausgewählten Studien auf statistische Signifikanz überprüft.

2.2.5 Literaturrecherche NSCLC IIIA/N2

Um im Rahmen der Subgruppenanalyse zum NSCLC Stadium IIIA/N2 einen weitreichenden Überblick über die aktuelle Studienlage zu diesem Thema zu erhalten und um das Überleben unserer Patienten mit geeigneten Studien

vergleichen zu können, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

2.2.5.1 Einschlusskriterien

Rückblickend auf die vergangenen 20 Jahre wurden sowohl prospektive als auch retrospektive klinische Studien, die zwischen dem 01.01.1998 und dem 26.07.2018 publiziert wurden und über verschiedene Therapiemodalitäten des NSCLC berichteten, in die Analyse einbezogen. Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt werden:

- Die Publikation wurde in deutscher oder englischer Sprache veröffentlicht.
- Das Publikationsdatum lag zwischen dem 01.01.1998 und 26.07.2018.
- Die gesamte Studie beziehungsweise eine Subgruppenanalyse innerhalb der Studie berichtete über klinische Endpunkte der NSCLC IIIA/N2 Patienten nach verschiedenen Therapieregime.
- Es wurde mindestens über einen der folgenden klinischen Endpunkte in Zahlen (absolut oder prozentual) berichtet:
 - mittleres Überleben
 - 1- oder 3-Jahres-Überlebensrate
- Es lag ein histopathologisch gesichertes N2-Stadium (pN2) vor Beginn des jeweiligen Therapieregimes beziehungsweise ein histopathologisch gesichertes N2-Stadium (pN2) während beziehungsweise kurz nach der Operation (falls eine Operation als zeitlich erste Therapieoption gewählt wurde) vor.
- Mindestens eine adäquate Kontrollgruppe, die jeweils mit einem grundsätzlich anderen Therapieregime behandelt wurde, war vorhanden.
- Mindestens eine Kontrollgruppe wurde im Laufe der Therapie operiert.
- Mindestens eine Kontrollgruppe erhielt neben der Operation ausschließlich eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder ausschließlich eine adjuvante Radiochemotherapie.
- Bei prospektiven Studien handelte es sich mindestens um eine Phase III Studie.

2.2.5.2 Datenbankrecherche

Am 26.07.2018 wurde die elektronische Datenbank Pubmed des National Center for Biotechnology Information von zwei unabhängigen Personen (Leonard Rose und Dr. med. Fabian Dörr) mit einer vorher definierten Suchformel auf relevante Studien durchsucht.

Die verwendete Suchformel lautete:

“(non small cell lung carcinoma OR non small cell lung cancer OR NSCLC)

AND

(chemo OR chemo therapy OR chemotherapy OR chemo-therapy OR immunotherapy OR immuno-therapy OR radio therapy OR radiotherapy OR radio-therapy OR radiation therapy OR radiation-therapy OR radiationtherapy OR chemoradiation OR chemo-radiation OR chemoradiotherapy OR chemoradio-therapy OR chemo-radio-therapy OR chemo radio therapy) AND (N2 OR III OR IIIa OR stage III OR stage IIIa)

AND

(adjuvant OR neoadjuvant OR neo-adjuvant OR postoperative OR post-operative OR preoperative OR pre-operative)

AND

(resection OR operation OR surgery)“

Die unabhängig voneinander ermittelten Suchergebnisse wurden auf Übereinstimmung überprüft und unter Zuhilfenahme der Software Endnote (Version 8.2) in eine elektronische Datenbank eingepflegt. Im Anschluss wurden in der ersten Ausschlussrunde Studien mit Hilfe ihres Titels oder Abstracts nach folgenden Kriterien ausgeschlossen:

- Publikationsdatum vor dem 01.01.1998
- eine andere Sprache als Deutsch oder Englisch
- ein nicht relevantes Thema
- Studie der Phase II oder niedrigere Phase

- ein nicht relevantes NSCLC Stadium
- keine adäquate Kontrollgruppe vorhanden oder grundsätzlich gleiches Therapieregime miteinander verglichen (zum Beispiel adjuvante Chemotherapie X versus adjuvante Chemotherapie Y)
- Reviews, Metaanalysen, Case Reports, Single-Arm Studien, Kommentare, Leitlinien

Nachfolgend wurden für verbliebene Studien die zugehörigen Volltexte beschafft. In einer zweiten Ausschlussrunde wurden die Studien in der Volltextanalyse mit Hilfe der folgenden Ausschlusskriterien weiter gefiltert:

- keine ausreichende Subgruppierung bezüglich des Stadiums IIIA/N2 (zum Beispiel: N1 und N2 gemischt)
- keine ausreichende Subgruppierung nach Therapieform beziehungsweise nicht genügend Angaben zur Therapieform (genannte Gesamtzahl an IIIA/N2 Patienten, jedoch ohne Angabe, wie viele Patienten jeweils mit welchem Therapieregime therapiert wurden)
- keine Operation als zentraler Bestandteil der Therapie
- keine Kontrollgruppe, die neben der Operation entweder ausschließlich eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder ausschließlich eine adjuvante Radiochemotherapie erhielt
- ausschließlich cN2 Patienten oder unklar, ob Patienten mit Stadium cN2 oder pN2 eingeschlossen wurden
- Therapieregime wurde während Studie entschieden oder verändert (zum Beispiel: Beurteilung des Stadiums und Veränderung der geplanten Therapie nach neoadjuvanter Therapie (yN2))
- keine relevanten Endpunkte
- doppeltes Patientenkollektiv
- irrelevantes Thema
- Phase II Studie oder niedrigere Phase
- keine Kontrollgruppe
- Beschreibung von Erstergebnissen für Folgestudien

Im Anschluss wurden sämtliche angegebenen Literaturreferenzen der verbliebenen Studien mit Hilfe der aufgeführten Filter nach weiteren relevanten Studien, die möglicherweise mit Hilfe der genannten Suchformel ursprünglich nicht identifiziert wurden, durchsucht und gegebenenfalls in diese Arbeit eingefügt. Die so verbliebenen Studien wurden in eine Excel Tabelle (Microsoft Excel (Version 16.37)) manuell übertragen. In der Excel Tabelle wurden unter anderem folgende Merkmale festgehalten: Autor, Erscheinungsjahr, Titel, Journal, Studienzeitraum, Studientyp, Anzahl der IIIA/pN2 Patienten inklusive verschiedener Therapieregime und Endpunkte.

2.2.5.3 Qualitätssicherung durch Downs & Black Score

Zur Qualitätsprüfung wurden die Studien mit Hilfe des Downs & Black Scores von zwei Personen (Leonard Rose und Dr. med. Fabian Dörr) unabhängig voneinander bewertet. Voneinander abweichende Ergebnisse der beiden Untersucher wurden verglichen, diskutiert und entsprechend bearbeitet.

Der Downs & Black Score wurde entwickelt, um die Qualität einer Studie anhand einer Punktzahl, die mit Hilfe eines Fragenkatalogs (siehe 7.3) ermittelt wird, zu beurteilen. Er kann sowohl bei pro-, als auch bei retrospektiven Studien eingesetzt werden und beinhaltet insgesamt 27 Fragen. Bei 25 Fragen kann jeweils maximal ein Punkt, bei Frage 5 können maximal zwei Punkte und bei Frage 27 maximal fünf Punkte erreicht werden. Somit beträgt die Maximalpunktzahl 32, die Minimalpunktzahl 0. Der Fragenkatalog ist in die folgenden fünf Untergruppen aufgeteilt: Berichterstattung, externe Gültigkeit, interne Gültigkeit (Bias), interne Gültigkeit (Störfaktoren) und Teststärke [29]. Wie bereits in anderen Studien zuvor wurde Frage 27 modifiziert, sodass hier maximal ein Punkt erreicht werden kann. Somit können insgesamt maximal 28 Punkte erreicht werden [30, 31]. Anhand der erreichten Punkte wurde die jeweilige Qualität der Studie einer der folgenden Gruppen zugeteilt: exzellent (26-28 Punkte), gut (20-25 Punkte), befriedigend (15-19 Punkte) oder schlecht (≤ 14 Punkte) [31, 32]. Neben dem Downs & Black Score gibt es weitere Möglichkeiten eine solche Qualitätsprüfung durchzuführen. So können weitere Tests und Tools wie zum Beispiel ROBINS-I angewandt werden [33].

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse zur Gesamtpopulation

Insgesamt wurden 462 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Köln zwischen 01/2012 und 12/2017 aufgrund eines NSCLC operiert.

3.1.1 Patientencharakteristika der Gesamtpopulation

292 (63,2%) der insgesamt 462 Patienten waren männlich, 170 (36,8%) weiblich.

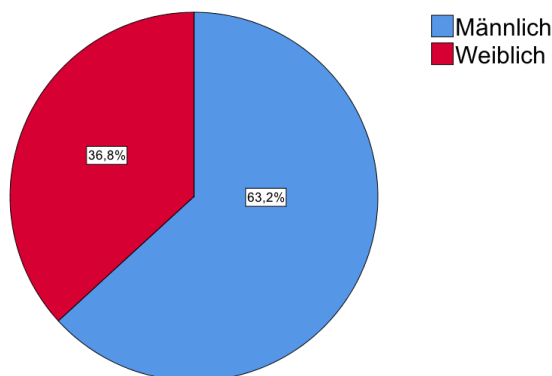
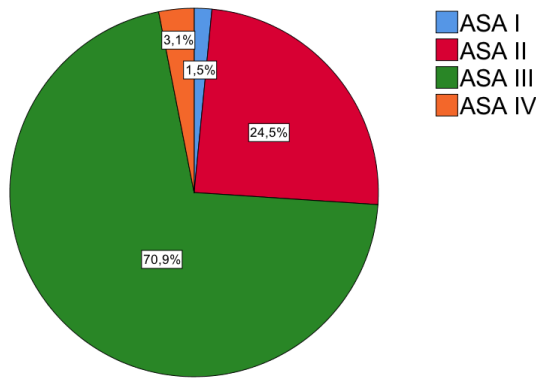


Abbildung 2: Geschlechterverteilung der Gesamtpopulation

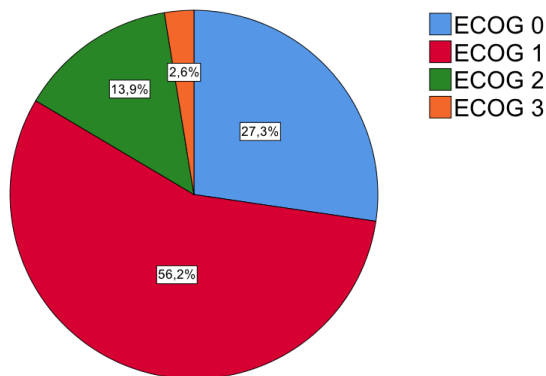
Das Alter lag im Durchschnitt bei $64,6 \pm 9,8$ Jahren. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug $77,1 \pm 17,3$ kg. Bei einer durchschnittlichen Körpergröße von $171,9 \pm 9,4$ cm ergab dies einen durchschnittlichen BMI von $26,0 \pm 4,9$ kg/m². 7 (1,5%) Patienten wurden in das ASA-Stadium I klassifiziert. Die ASA-Stadien II und III dominierten mit 111 (24,5%) beziehungsweise 321 (70,9%) Patienten. In ASA-Stadium IV wurden 14 (3,1%) eingeordnet. Die ASA-Stadien V und VI lagen bei keinem der Patienten vor. Bei 9 Patienten wurde kein ASA-Stadium dokumentiert.



ASA: American Society of Anesthesiologists

Abbildung 3: ASA-Stadien der Gesamtpopulation

53 (27,3%) Patienten wurden mit dem ECOG Performance Status 0 bewertet, 109 (56,2%) mit 1 und 27 (13,9%) mit 2. Der ECOG Performance Status 3 wurde 5 (2,6%) Patienten zugeschrieben. Von 268 Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor.



ECOG: Eastern Clinical Oncology Group

Abbildung 4: ECOG Performance Status der Gesamtpopulation

Zum Zeitpunkt der Operation wurden 67 (14,5%) Patienten als Nichtraucher, 46 (10,0%) Patienten als leichte Raucher, 26 (5,6%) Patienten als leichte Ex-Raucher, 128 (27,7%) Patienten als schwere Raucher und 13 (2,8%) Patienten als schwere Ex-Raucher eingestuft. Von 182 (39,4%) Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor. Somit rauchten 62,1% (174 von 280) der Patienten, von denen eine Datenerhebung möglich war, zum Zeitpunkt der Operation.

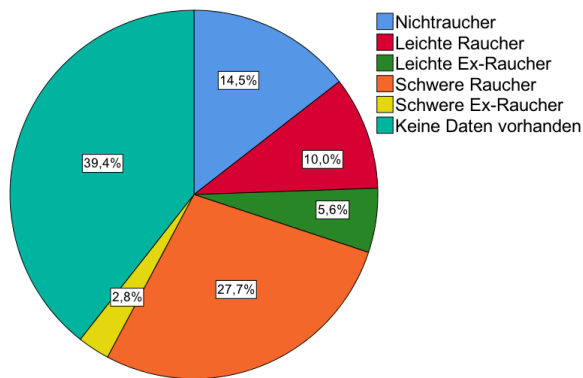
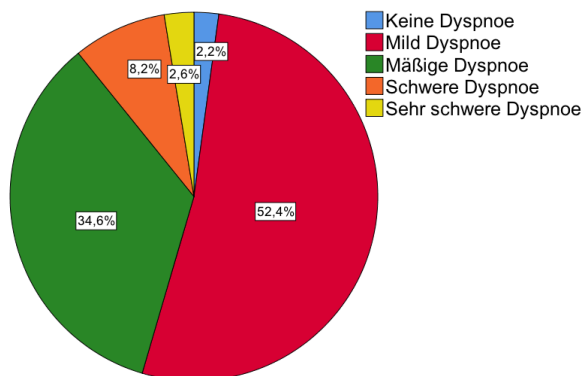


Abbildung 5: Raucherstatus (Gesamtpopulation) zum Operationszeitpunkt

Bei lediglich 10 (2,2%) Patienten lag laut ATS-Dyspnoe-Skala keine Dyspnoe vor. Die Mehrheit wies eine milde oder mäßige Dyspnoe auf (mild: 242 (52,4%) Patienten, mäßig: 160 (34,6%) Patienten). In die Gruppen mit schwerer oder sehr schwerer Dyspnoe wurden 38 (8,2%) beziehungsweise 12 (2,6%) Patienten eingestuft.



ATS: American Thoracic Society

Abbildung 6: Gradverteilung nach ATS-Dyspnoe-Skala (Gesamtpopulation)

38 (8,2%) Patienten befanden sich in Stadium IA1, 75 (16,2%) Patienten in Stadium IA2 und 58 (12,6%) in Stadium IA3. Stadium IB lag bei 67 (14,5%) Patienten vor. In Stadium II verteilten sich 22 (4,8%) Patienten auf Stadium IIA und 82 (17,7%) Patienten auf Stadium IIB. Ebenfalls 82 (17,7%) Patienten wiesen das Stadium IIIA auf. In Stadium IIIB wurden 27 (5,8%) Patienten registriert. Bei lediglich 11 (2,4%) Patienten wurde das Stadium IVA erfasst.

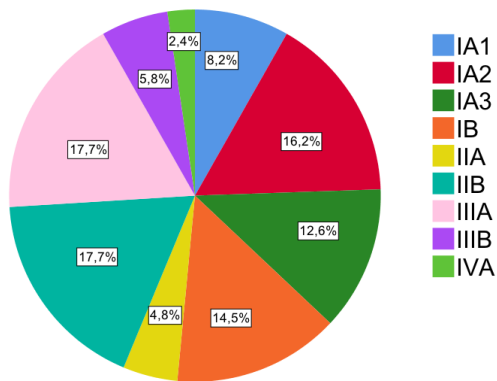


Abbildung 7: Tumorstadien der Gesamtpopulation

Mit einer Anzahl von 290 (62,8%) stellte die histopathologische Untersuchung bei der Mehrheit der Patienten ein Adenokarzinom fest. Bei 130 (28,1%) Patienten lag ein Plattenepithelkarzinom vor. Die restlichen Untersuchungen ergaben folgende Verteilung: 10 (2,2%) Patienten mit einem großzelligen neuroendokrinen Karzinom, 13 (2,8%) Patienten mit einem typischen und 14 (3,0%) Patienten mit einem atypischen Karzinoid. In 5 (1,1%) Fällen lagen andere histologische Subtypen vor.

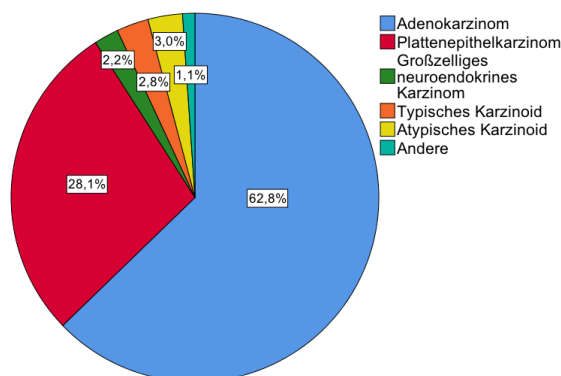


Abbildung 8: Histologische Subtypen der Gesamtpopulation

Bei 370 (80,1%) Patienten wurde intraoperativ ein Schnellschnitt zur histopathologischen Untersuchung durchgeführt. Darauf verzichtet wurde entsprechend bei 92 (19,9%) Patienten.

Im Rahmen der Operation wurde bei 122 (26,4%) Patienten der rechte Oberlappen, bei 26 (5,6%) Patienten der Mittellappen und bei 73 (15,8%) Patienten der rechte Unterlappen entfernt. Links kam es im Vergleich zum Unterlappen (bei 74 (16,0%) Patienten) ebenfalls zu einer häufigeren Entfernung des Oberlappens (bei 101 (21,9%) Patienten). Bilobektomien fanden bei

insgesamt 30 (6,5%) Patienten statt, davon 14 (3,0%) obere und 16 (3,5%) untere Bilobektomien. Falls eine Pneumektomie nötig war, verteilte sie sich wie folgt: 14 (3,0%) rechts und 19 (4,1%) links. Eine Segmentektomie wurde lediglich bei 3 (0,6%) Patienten durchgeführt.

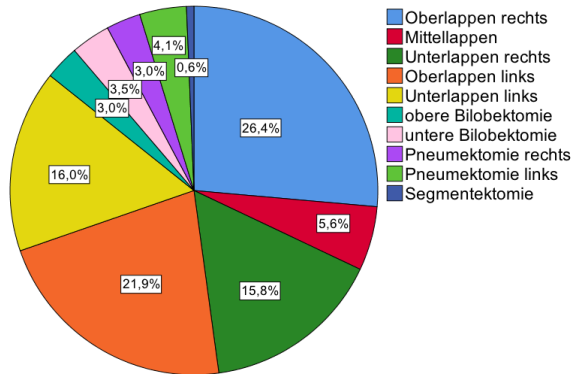


Abbildung 9: Entfernte Lungenanteile (Gesamtpopulation)

430 (93,1%) erhielten keine erweiterte Resektion. In 9 (1,9%) Fällen wurde die Operation auf die Brustwand, in 16 (3,5%) Fällen auf das Perikard und in 2 (0,4%) Fällen auf das Zwerchfell erweitert. Bei 5 (1,1%) Operationen wurde um eine Segmentresektion erweitert.

Bei 426 (92,2%) Patienten wurde keine Manschettenresektion durchgeführt. 3,0% erhielten eine Bronchusmanschettenresektion; 3,9% eine Gefäßmanschettenresektion. Bei 0,9% wurde eine Kombination aus Bronchus- und Gefäßmanschettenresektion durchgeführt.

Bei insgesamt 36 (7,8%) Patienten wurde eine neoadjuvante Therapie durchgeführt.

Mindestens eine der untersuchten Komorbiditäten lag bei 95,3% der Patienten vor.

Die folgende Tabelle stellt einen Überblick über die vorhandenen Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Operation dar.

Tabelle 10: Komorbiditäten der Gesamtpopulation

Komorbidität	nicht vorhanden in %	vorhanden in %
COPD	66,8	33,2
KHK	73,3	26,7
Lungenemphysem	95,9	4,1
andere Tumorerkrankung	76,1	23,9
arterielle Hypertonie	46,8	53,2
Diabetes mellitus	83,2	16,8
pAVK	92,9	7,1
Alkoholabusus	94,2	5,8
Hyperlipidämie	84,3	15,7
Zustand nach Schlaganfall	98,5	1,5
medikamentöse Immunsuppression	99,6	0,4
Asthma bronchiale	98,1	1,9
Adipositas	81,5	18,5

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, KHK: Koronare Herzkrankheit, pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit

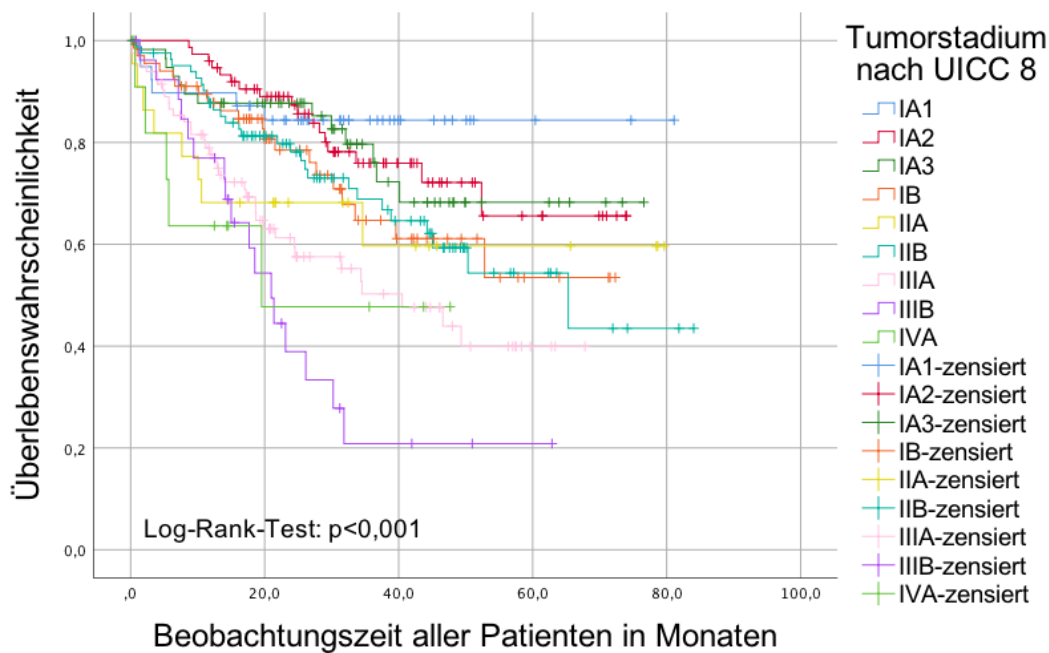
3.1.2 Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation

Die Überlebenszeitanalyse für das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier ergab die in folgender Tabelle dargestellten Ergebnisse. Evident ist ein deutliches Absinken des mittleren Überlebens ab dem Stadium IIIA. In der auf die Tabelle folgende Abbildung wird die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für die Gesamtpopulation grafisch dargestellt.

Durch $p < 0,001$ im Log-Rank-Test waren die Unterschiede statistisch signifikant.

Tabelle 11: Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation

Tumorstadium	Mittleres Überleben in Monaten	95%-Konfidenzintervall in Monaten
IA1	69,3	60,6 – 78,0
IA2	58,8	52,5 – 65,0
IA3	59,3	51,2 – 67,3
IB	50,7	43,1 – 58,2
IIA	52,0	36,8 – 67,2
IIB	55,5	47,2 – 63,7
IIIA	38,8	32,4 – 45,2
IIIB	26,9	18,2 – 35,6
IVA	27,1	14,1 – 40,2
Gesamt	56,2	52,6 – 59,7



UICC: Union for International Cancer Control

Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation

3.2 Ergebnisse zur IIIA/N2 Subgruppe

Von den insgesamt 462 Patienten der Gesamtpopulation befanden sich 54 (11,7%) Patienten im Stadium IIIA/N2.

3.2.1 Patientencharakteristika der Subgruppe

Die Geschlechterverteilung zeigte mit 37 (68,5%) Patienten eine Mehrheit beim männlichen Geschlecht. Entsprechend wurden 17 (31,5%) Frauen in der Subgruppe ermittelt.

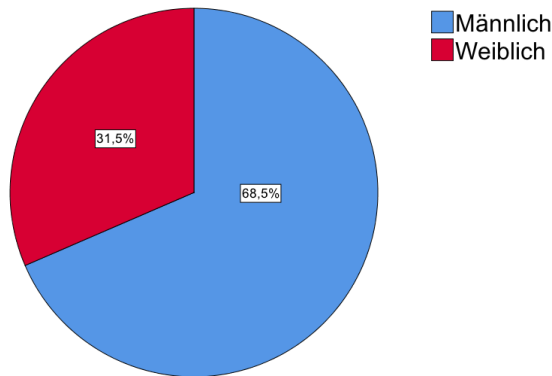


Abbildung 11: Geschlechterverteilung der Subgruppe

Das durchschnittliche Alter betrug $63,8 \pm 8,3$ Jahre. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von $79,8 \pm 19,0$ kg und einer durchschnittlichen Größe von $172,2 \pm 9,5$ cm ergab sich ein durchschnittlicher BMI von $26,9 \pm 6,0$ kg/m². Zur ASA-Klassifikation lassen sich folgende Zahlen berichten: ASA-Stadium II: 12 (22,6%) Patienten, ASA-Stadium III: 40 (75,5%) Patienten und ASA-Stadium IV: Ein (1,9%) Patient. Von einem Patienten lag keine Dokumentation bezüglich des ASA-Stadiums vor.

ECOG Performance Status 0 lag bei 4 (18,2%) Patienten, 1 bei 13 (59,1%) Patienten und 2 bei 5 (22,7%) Patienten vor. Daten diesbezüglich fehlten bei 32 Patienten.

Unter den 54 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Operation 10 (18,5%) Nichtraucher, ein (1,9%) leichter Raucher, 2 (3,7%) leichte Ex-Raucher, 17 (31,5%) schwere Raucher und 0 (0,0%) schwere Ex-Raucher. Von 24 (44,4%) Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor. Somit waren 60,0% (18 von 30) der Patienten, von denen eine Datenerhebung möglich war, zum Zeitpunkt der Operation aktive Raucher.

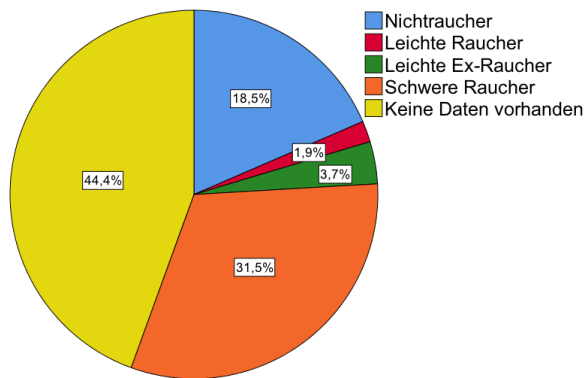
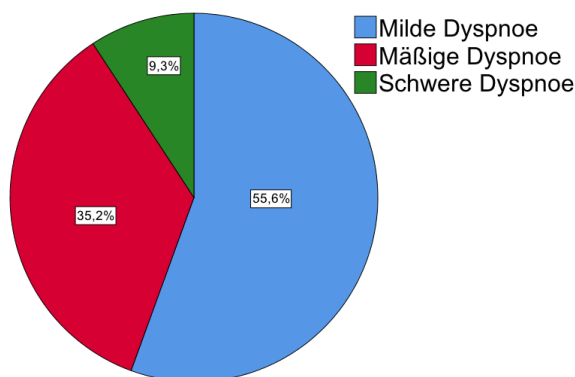


Abbildung 12: Raucherstatus (Subgruppe) zum Operationszeitpunkt

30 (55,6%) Patienten wiesen eine milde Dyspnoe, 19 (35,2%) Patienten eine mäßige Dyspnoe und 5 (9,3%) Patienten eine schwere Dyspnoe auf.



ATS: American Thoracic Society

Abbildung 13: Gradverteilung nach ATS-Dyspnoe-Skala (Subgruppe)

Zu 72,2% (39 Patienten) handelte es sich um ein Adenokarzinom. Plattenepithelkarzinome lagen bei 22,2% (12 Patienten) vor. Großzellige neuroendokrine Karzinome und atypische Karzinoide waren seltener vertreten (1,9% (ein Patient) und 3,7% (2 Patienten)).

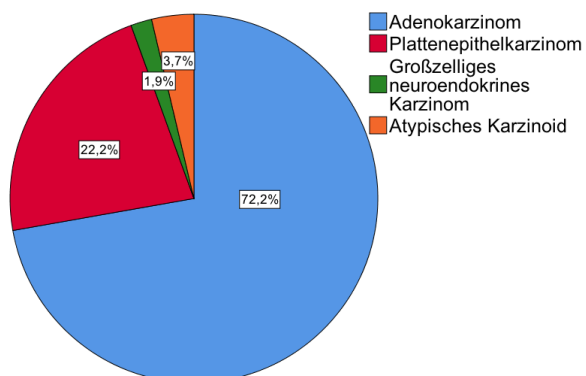


Abbildung 14: Histologische Subtypen der Subgruppe

Bei 44 (81,5%) Patienten wurde auf einen intraoperativen Schnellschnitt verzichtet. Entsprechend wurde dieser bei 10 (18,5%) Patienten durchgeführt. Die Untersuchung, welche Lungenareale operativ entfernt wurden, ergab folgende Ergebnisse: Oberlappen rechts: 14 (25,9%) Patienten, Mittellappen: 3 (5,6%) Patienten, Unterlappen rechts: 10 (18,5%) Patienten, Oberlappen links: 11 (20,4%) Patienten, Unterlappen links: 6 (11,1%) Patienten, obere Bilobektomie: 3 (5,6%) Patienten, untere Bilobektomie: Ein (1,9%) Patient, Pneumektomie links: 6 (11,1%) Patienten.

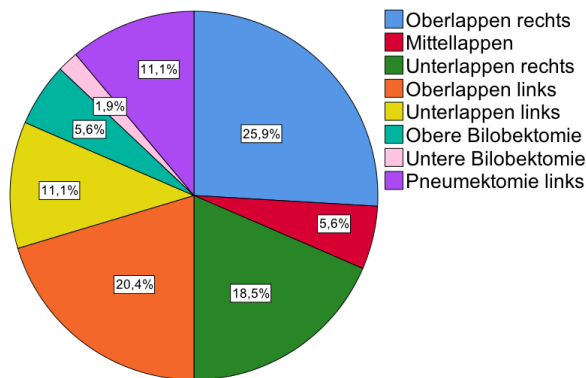


Abbildung 15: Entfernte Lungenareale (Subgruppe)

Die Resektion wurde in 51 (94,4%) Fällen nicht erweitert. Eine Erweiterung der Resektion auf die Brustwand fand in einem (1,9%) Fall, auf das Perikard in 2 (3,7%) Fällen statt.

48 (88,9%) Patienten erhielten keine Manschettenresektion. Bei 2 (3,7%) Patienten wurde eine Bronchusmanschettenresektion und bei 4 (7,4%) Patienten eine Gefäßmanschettenresektion durchgeführt.

Bei 12 (22,2%) der 54 Patienten wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt. Dementsprechend wurden die restlichen 42 (77,8%) Patienten mit einer adjuvanten Therapie behandelt.

52 (96,3%) Patienten wiesen mindestens eine der untersuchten Komorbiditäten auf.

Vorliegende Komorbiditäten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 12: Komorbiditäten der Subgruppe

Komorbidität	nicht vorhanden in %	vorhanden in %
COPD	68,5	31,5
KHK	79,6	20,4
Lungenemphysem	96,3	3,7
andere Tumorerkrankung	79,6	20,4
arterielle Hypertonie	44,4	55,6
Diabetes mellitus	77,8	22,2
pAVK	88,9	11,1
Alkoholabusus	92,6	7,4
Hyperlipidämie	85,2	14,8
Zustand nach Schlaganfall	98,1	1,9
medikamentöse Immunsuppression	98,1	1,9
Asthma bronchiale	100,0	0,0
Adipositas	74,1	25,9

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, KHK: Koronare Herzkrankheit, pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.2.2 Überlebenszeitanalyse der Subgruppe

Die Analyse der Überlebenszeiten ergab für die 54 Patienten der IIIA/N2 Subgruppe ein mittleres Überleben von 39,7 Monaten (95%-Konfidenzintervall 32,1 – 47,4 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 88,0%, wohingegen die 3-Jahres-Überlebensrate bei 37,1% lag.

Die folgenden Unterschiede der Überlebenszeiten wiesen im Log-Rank-Test keine statistische Signifikanz auf ($p=0,965$).

Das mittlere Überleben der 12 IIIA/N2 Patienten, die mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt wurden, fiel mit 31,4 Monaten (95%-Konfidenzintervall 21,5 – 41,3 Monate) geringer aus als das mittlere Überleben der gesamten IIIA/N2 Gruppe (39,7 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate der neoadjuvant behandelten IIIA/N2 Patienten lag mit 90,9% höher als das der gesamten IIIA/N2 Gruppe (88,0%). Die 3-Jahres-Überlebensrate der neoadjuvant behandelten Patienten lag mit 33,3% unter der der IIIA/N2 Gesamtgruppe (37,1%).

Zum Vergleich lag das mittlere Überleben der 42 adjuvant behandelten IIIA/N2 Patienten bei 40,1 Monaten (95%-Konfidenzintervall 31,4 – 48,9 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 87,2%, die 3-Jahres-Überlebensrate 38,5%. Diese Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse der Subgruppe sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 13: Überlebenszeitanalyse der Subgruppe

	mittleres Überleben	1-Jahres-Überlebensrate	3-Jahres-Überlebensrate
IIIA/N2 gesamt (n=54)	39,7 Monate	88,0%	37,1%
IIIA/N2 neoadjuvant (n=12)	31,4 Monate	90,9%	33,3%
IIIA/N2 adjuvant (n=42)	40,1 Monate	87,2%	38,5%

Log-Rank-Test: p=0,965

Die folgende Abbildung zeigt die Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier der IIIA/N2 Subgruppe. In der Abbildung werden neoadjuvante und adjuvante Behandlung verglichen.

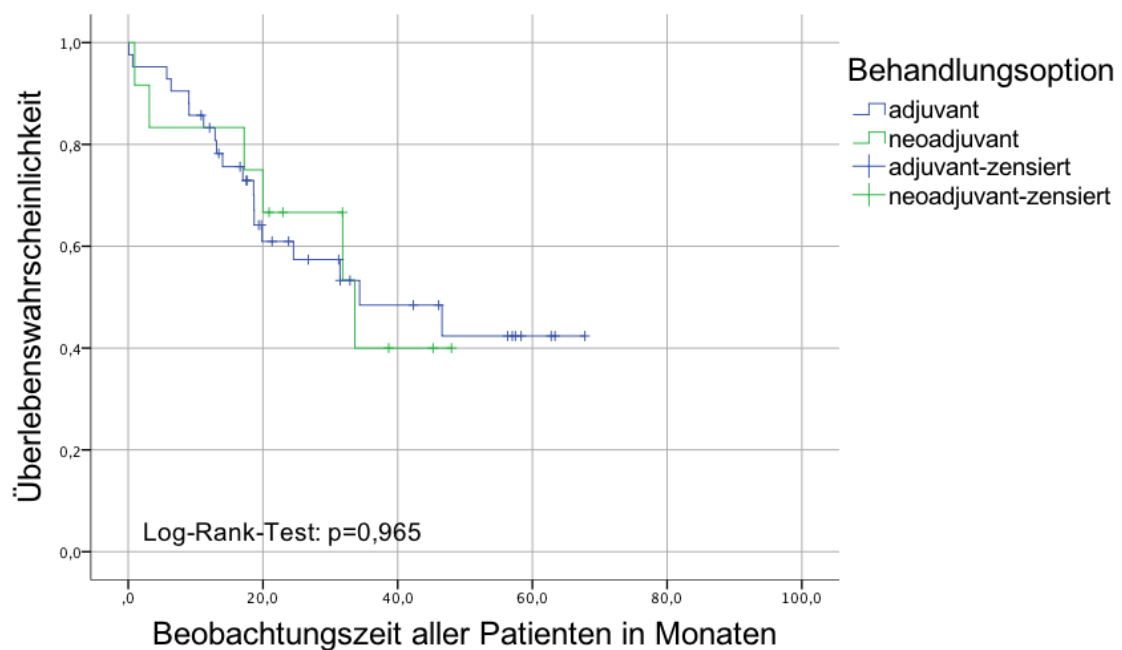


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse der Subgruppe

3.2.3 Ergebnisse der Literaturrecherche

3.2.3.1 Studienselektion

Am 26.07.2018 wurden nach Eingabe der in 2.2.5.2 beschriebenen Suchformel bei der elektronischen Datenbank Pubmed des National Center for Biotechnology Information 1733 Studien identifiziert. In der ersten Ausschlussrunde wurden insgesamt 1476 Studien (85,2%) ausgeschlossen.

224 Studien wurden vor dem 01.01.1998 publiziert und 220 Studien waren weder in deutscher noch in englischer Sprache verfasst. 536 Studien waren Studien der zweiten oder einer niedrigeren Phase oder bearbeiteten ein irrelevantes Thema. Ein gleiches grundsätzliches Therapieregime, keine Kontrollgruppe, keine ausreichende Subgruppenuntersuchung oder ein nicht relevantes NSCLC Stadium wurde in 163 Studien beschrieben. Bei 333 Studien handelte es sich um Reviews, Metanalysen, Kommentare, Briefe, Guidelines, Fallberichte oder Singlearm Studien.

Die Volltexte der 257 verbliebenen Studien wurden in der zweiten Ausschlussrunde analysiert und gefiltert. Es wurden 248 (96,5%) Studien ausgeschlossen. Aufgrund einer nicht ausreichenden Subgruppierung für das Stadium IIIA/N2 wurden 140 Studien aussortiert. Bei 22 Studien war zwar eine klare IIIA/N2 Subgruppe vorhanden, jedoch wurde keine ausreichende Gruppierung nach Therapieform vorgenommen. 20 Studien untersuchten irrelevante Therapieregime. In 4 Studien wurde das Therapieregime während der Studie verändert oder im Laufe der Therapie erst entschieden, welche Therapieoption eingesetzt werden sollte. Außerdem fand ein Ausschluss aufgrund fehlender Endpunkte bei 23 Studien, eines doppelten Patientenkollektiv bei 9 Studien, eines irrelevanten Themas bei 10 Studien, des Vorliegens einer Phase II Studie bei 3 Studien und einer fehlenden Kontrollgruppe bei 6 Studien statt. In 11 Studien wurde lediglich das Vorliegen eines cN2 beschrieben oder es war nicht klar erkennbar, welches N2 Stadium vorlag.

Nach der Durchsicht und Analyse der Literaturreferenzen der 9 verbliebenen Studien wurden 3 weitere Studien (Albain et al. [34], Douillard et al. [35], Katakami et al. [36]) hinzugefügt.

Somit wurden insgesamt 12 Studien in diese Arbeit eingeschlossen.

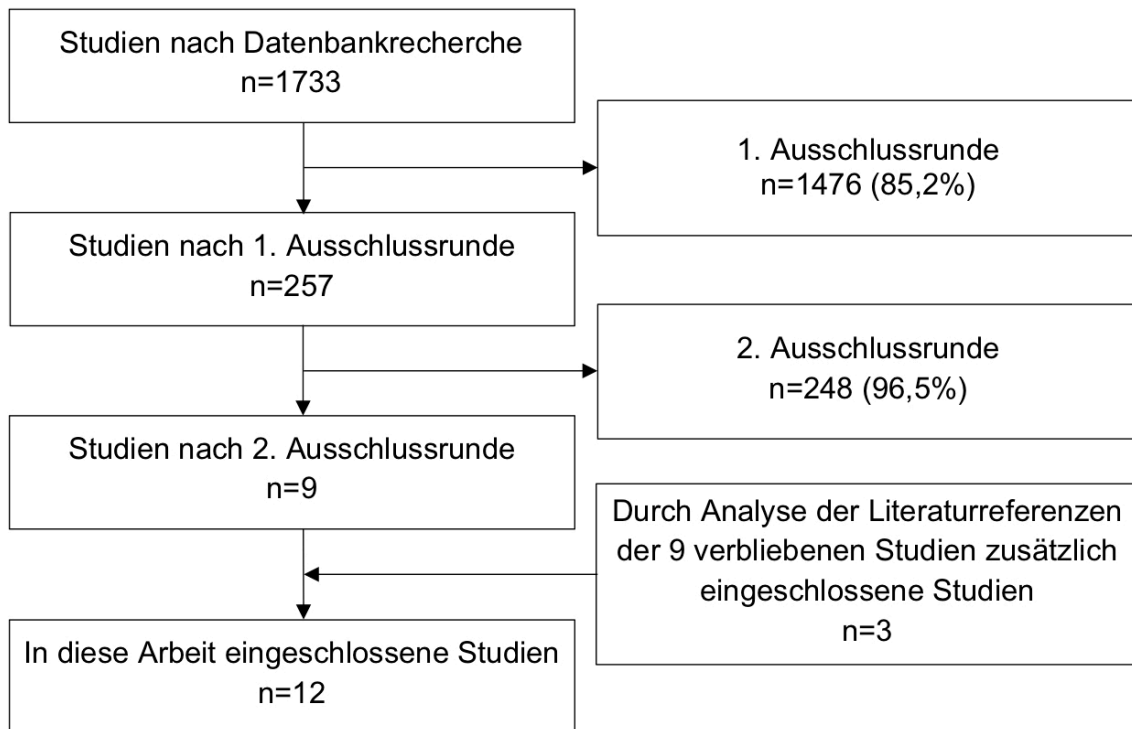


Abbildung 17: Flowchart zur Literaturrecherche und Studienselektion

3.2.3.2 Studieneigenschaften

In den 12 Studien, die nach den Filterungsprozessen verblieben und somit in diese Arbeit eingeschlossen wurden, wurden insgesamt 2764 Patienten mit für diese Arbeit relevanten Therapieregime behandelt und aufgrund eines NSCLC im histopathologisch gesicherten Stadium IIIA/N2 operiert. 2200 Patienten wurden einer Operation unterzogen und anschließend mit einer adjuvanten Radiochemotherapie behandelt. 564 Patienten wurden zunächst mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt und anschließend operiert.

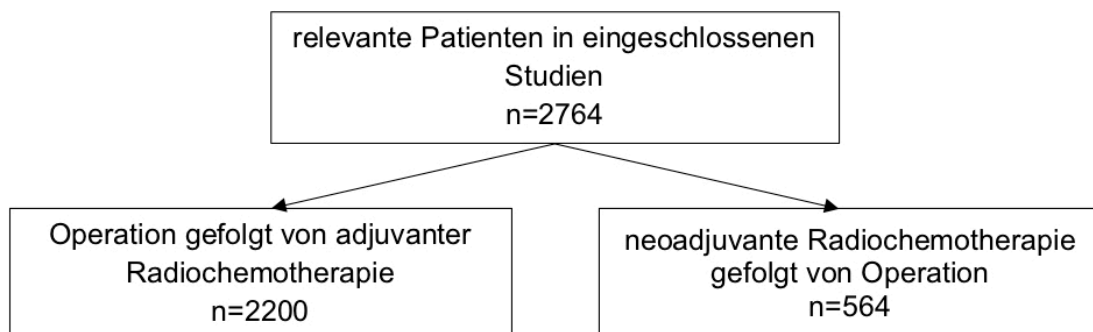


Abbildung 18: Behandlungsverteilung der Patienten aus eingeschlossenen Studien

Bei 6 Studien lag ein prospektives, randomisiertes Studiendesign vor. Retrospektive Studiendesigns fanden sich bei den 6 weiteren Studien.

In der folgenden Tabelle sind einige Studieneigenschaften zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 14: Zusammenfassung Studieneigenschaften

Autor	Jahr	Zeitraum	Design	relevantes Therapieregime	relevante Patienten
Aggarwal et al. [37]	2014	2000-2008	retrospektiv	Neoadjuvante Radiochemoth. + OP	146
Albain et al. [34]	2009	1994-2001	prospektiv, randomisiert	Neoadjuvante Radiochemoth. + OP	202
Dai et al. [38]	2011	2003-2005	retrospektiv	OP + adjuvante Radiochemoth.	61
Douillard et al. [35]	2006	1994-2000	prospektiv, randomisiert	OP + adjuvante Radiochemoth.	48
Higgins et al. [39]	2009	1995-2006	retrospektiv	Neoadjuvante Radiochemoth. + OP	70
Katakami et al. [36]	2012	2000-2005	prospektiv, randomisiert	Neoadjuvante Radiochemoth. + OP	29
Park et al. [40]	2016	2006-2012	retrospektiv	OP + adjuvante Radiochemoth.	68
Perry et al. [41]	2007	1998-2000	prospektiv, randomisiert	OP + adjuvante Radiochemoth.	19
Pless et al. [42]	2015	2001-2012	prospektiv, randomisiert	Neoadjuvante Radiochemoth. + OP	117
Robinson et al. [43]	2015	2006-2010	retrospektiv	OP + adjuvante Radiochemoth.	1850
Shen et al. [44]	2014	2004-2009	prospektiv, randomisiert	OP + adjuvante Radiochemoth.	66
Xu et al. [45]	2018	2009-2012	retrospektiv	OP + adjuvante Radiochemoth.	88

OP: Operation, Radiochemoth.: Radiochemotherapie

Die folgende Tabelle stellt relevante Endpunkte der Studien zusammengefasst dar.

Tabelle 15: Zusammenfassung Studienendpunkte

Autor	relevantes Therapie-regime	relevante Patienten	mittleres Überleben	1-Jahres-Überlebens-rate	3-Jahres-Überlebens-rate
Aggarwal et al. [37]	Neoadj. RCT + OP	146	30,9 Monate	-	-
Albain et al. [34]	Neoadj. RCT + OP	202	23,6 Monate	-	-
Dai et al. [38]	OP + adj. RCT	61	48,3 Monate	96,7%	63,9%
Douillard et al. [35]	OP + adj. RCT	48	-	98,0%	-
Higgins et al. [39]	Neoadj. RCT + OP	70	-	-	41,0%
Katakami et al. [36]	Neoadj. RCT + OP	29	39,6 Monate	-	51,7%
Park et al. [40]	OP + adj. RCT	68	-	-	70,9%
Perry et al. [41]	OP + adj. RCT	19	41,5 Monate	74,0%	-
Pless et al. [42]	Neoadj. RCT + OP	117	37,1 Monate	-	-
Robinson et al. [43]	OP + adj. RCT	1850	45,2 Monate	-	59,3%
Shen et al. [44]	OP + adj. RCT	66	40,0 Monate	-	-
Xu et al. [45]	OP + adj. RCT	88	76,0 Monate	98,9%	71,3%

OP: Operation, adj.: adjuvante, RCT: Radiochemotherapie, Neoadj.: neoadjuvante

Im Downs & Black Score erreichten alle 12 Studien mehr als 20 Punkte, was einer durchgehend guten Studienqualität entspricht. Keine der Studien erreichte eine exzellente Qualität. In 7.4 befindet sich eine ausführliche Auflistung der Punktevergabe.

3.2.4 Überlebenszeitanalyse Subgruppe versus Studien

Gesamte Subgruppe:

Zum Vergleich des mittleren Überlebens der 54 Patienten im Stadium IIIA/N2 konnten 5 Studien der Literaturrecherche herangezogen werden (Dai et al. [38], Perry et al. [41], Robinson et al. [43], Shen et al. [44], Xu et al. [45]). Die hierfür relevanten Gruppen der IIIA/N2 Patienten der 5 Studien umfassten insgesamt 2084 Patienten. Ein im Studiendurchschnitt mittleres Überleben von 50,2 Monaten wurde ermittelt. Das mittlere Überleben aller wegen eines NSCLC im Stadium IIIA/N2 bei uns operierten Patienten war mit 39,7 Monaten geringer. Mit $p=0,068$ lag jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Zum Vergleich der 1-Jahres-Überlebensrate unserer 54 IIIA/N2 Patienten von 88,0% konnten folgende 4 Studien mit insgesamt 216 Patienten analysiert werden: Dai et al. [38], Douillard et al. [35], Perry et al. [41], Xu et al. [45]

Dai et al. [38]: 61 Patienten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 96,7%
($p=0,002$)

Douillard et al. [35]: 48 Patienten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 98,0%
($p<0,001$)

Perry et al. [41]: 19 Patienten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 74,0%
($p=0,257$)

Xu et al. [45]: 88 Patienten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 98,9%
($p<0,001$)

Bis auf den Vergleich mit Perry et al. [41] ($p=0,257$) waren alle sonstigen Vergleiche zur 1-Jahres-Überlebensrate statistisch signifikant.

Die 3-Jahres-Überlebensrate unserer 54 IIIA/N2 Patienten von 37,1% konnte mit Dai et al. [38], Park et al. [40], Robinson et al. [43] und Xu et al. [45] verglichen werden (insgesamt 2067 Patienten):

Dai et al. [38]: 61 Patienten mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 63,9%
($p < 0,001$)

Park et al. [40]: 68 Patienten mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 70,9%
($p < 0,001$)

Robinson

et al. [43]: 1850 Patienten mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von
59,3% ($p < 0,001$)

Xu et al. [45]: 88 Patienten mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 71,3%
($p < 0,001$)

Diese Vergleiche zur 3-Jahres-Überlebensrate waren somit statistisch signifikant.

Neoadjuvant behandelte Patienten der Subgruppe:

Zum Vergleich des mittleren Überlebens unserer 12 neoadjuvant behandelten Patienten wurden folgende Studien analysiert: Aggarwal et al. [37], Albain et al. [34], Katakami et al. [36], Pless et al. [42].

Somit wurden das mittlere Überleben von insgesamt 494 Patienten, die mit einem Stadium IIIA/N2 neoadjuvant behandelt wurden, mit dem mittleren Überleben unserer 12 neoadjuvant behandelten Patienten verglichen. Aus den genannten Studien ergab sich im Studiendurchschnitt ein mittleres Überleben von 32,8 Monaten. Wie zuvor bereits beschrieben betrug das mittlere Überleben unserer 12 IIIA/N2 Patienten, die mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt wurden, 31,4 Monate. Da $p = 0,787$ betrug, lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Für den Vergleich der 1-Jahres-Überlebensrate konnte keine Studie herangezogen werden, da keine relevante Studie über diesen Endpunkt berichtete.

Die 3-Jahres-Überlebensrate unserer mit neoadjuvanter Therapie behandelten IIIA/N2 Patienten (33,3%) konnte mit folgenden Studien verglichen werden:

Higgins et al. [39]: 70 Patienten mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 41,0% ($p < 0,001$)

Katakami et al. [36]: 29 Patienten mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 51,7% ($p < 0,001$)

Beide Vergleiche zur 3-Jahres-Überlebensrate waren somit statistisch signifikant.

4 Diskussion

Die Suche nach einer optimalen Behandlungsstrategie und die Verbesserung der weiterhin schlechten Prognose für Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA/N2 ist Gegenstand aktueller Forschung [19].

Aufgrund der Heterogenität der Patienten dieses Stadiums, findet man selbst in der aktuellen Leitlinie keine eindeutigen Therapieempfehlungen. Während für die Stadien IIIA₁ und IIIA₂ nach Robinson eine Operation gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie gegebenenfalls mit zusätzlicher Bestrahlung empfohlen wird, kann für das Stadium IIIA₃ keiner Therapiestrategie eine klare Überlegenheit zugesprochen werden. Es wird eine Eingliederung in Studien empfohlen. Für das Stadium IIIA₄ wird eine Operation nur in bestimmten Fällen empfohlen und ansonsten zu einer definitiven Radiochemotherapie geraten [22]. Um einen Beitrag zur Beantwortung der Frage zu leisten, welches die optimale Therapiestrategie für Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA/N2 ist und wie sich das Überleben unserer IIIA/N2 Patienten im internationalen Vergleich verhält, wurde in der vorliegenden Arbeit die Subgruppe der in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Köln operierten 54 NSCLC IIIA/N2 Patienten auf zahlreiche Merkmale untersucht sowie das mittlere Überleben und die 1- und 3-Jahres-Überlebensraten berechnet. Diese Überlebensdaten wurden mit insgesamt 2200 Patienten, die eine Operation gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie erhielten, verglichen. Zusätzlich wurden aus diesen 54 Patienten insgesamt 12 Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten, betrachtet und ihre Überlebenszeitanalyse mit 564 entsprechenden Patienten aus internationalen Studien verglichen.

Die für die beschriebenen Vergleiche verwendeten Studien wurden zuvor über eine systematische Literaturrecherche akquiriert.

Um einen Überblick über unser gesamtes operiertes NSCLC Patientenkollektiv zu erhalten, wurden Merkmale und das mittlere Überleben aller 462 Patienten, die bei uns wegen eines NSCLC zwischen 01/2012 und 12/2017 operiert wurden, untersucht.

4.1 IIIA/N2 Subgruppe

4.1.1 Patientencharakteristika

Die demographische Verteilung innerhalb der Subgruppe unserer 54 IIIA/N2 Patienten entsprach in etwa der Verteilung innerhalb unserer NSCLC Gesamtpopulation (462 Patienten). Der Anteil an männlichen Patienten in der Subgruppe war mit 68,5% höher als in der Gesamtpopulation (63,2%). Im Vergleich hierzu war in Studien mit sehr großem IIIA/N2 Patientenkollektiv die Geschlechterverteilung ausgeglichener [46, 47]. Dies könnte negative Einflüsse auf die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen unserer Patienten gehabt haben, da über das männliche Geschlecht als negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben berichtet wird [3, 48]. Das mittlere Alter (höheres Alter als negativer prognostischer Faktor [46, 48]) betrug in der Subgruppe 63,8 Jahre (Gesamtpopulation: 64,6 Jahre). Dies entsprach in etwa dem mittleren Alter, das auch Koshy et al. [47] (64,7 Jahre) in ihrer Studie mit insgesamt 11242 IIIA/N2 Patienten beschrieben. BMI und Raucherstatus der Subgruppe waren annähernd gleich zur Gesamtpopulation. Mit 72,2% Adenokarzinomen war dieser histologische Subtyp stärker vertreten als in der Gesamtpopulation (62,8%) und im Vergleich zu anderen Studien deutlich erhöht. So beschrieb Travis [49], dass es sich lediglich bei etwa 38% aller Lungenkarzinome um Adenokarzinome handelt, wobei im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit auch SCLC Patienten in die Studienpopulation mit einbezogen wurden. Pang et al. [46] berichteten über etwa 35% Adenokarzinome aus ihren insgesamt 98700 NSCLC IIIA/N2 Patienten. 28,1% Plattenepithelkarzinome in unserer Subgruppe entsprachen in etwa der Verteilung in relevanten Studien [46, 49]. Aufgrund eines im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen in der Regel schlechteren Ansprechens von Adenokarzinomen auf Strahlentherapie könnte diese Verteilung ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Ergebnisse unserer Überlebenszeitanalysen gehabt haben [48].

Keinen prognostischen Einfluss auf das Überleben hatte laut Jia et al. [50] die Operationsseite.

Beim Vorhandensein von mindestens einer Komorbidität berichteten Koshy et al. [47] von einem geringeren Gesamtüberleben. Von ihren 11242 IIIA/N2 Patienten wiesen 69,99% keine Komorbiditäten auf. Demgegenüber lagen bei 52 (96,3%) unserer 54 IIIA/N2 Patienten zum Zeitpunkt der Operation Komorbiditäten vor. Auch dies könnte einen negativen Einfluss auf das Überleben unserer Patienten gehabt haben [47].

4.1.2 Überlebenszeitanalyse: Vergleich zu akquirierten Studien

Im Vergleich zu den in der Literaturrecherche akquirierten Studien fiel eine geringere Überlebenszeit unserer IIIA/N2 Patienten auf.

Die 54 bei uns operierten IIIA/N2 Patienten wiesen ein mittleres Überleben von 39,7 Monaten auf, wohingegen sich ein mittleres Überleben von 50,2 Monaten in den 5 relevanten Studien zeigte. Mit $p=0,068$ war dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant. Trotzdem sollte dem Ergebnis genauere Beachtung geschenkt werden. Jede der betrachteten Studien berichtete über ein höheres mittleres Überleben. Besonders auffällig war mit 76,0 Monaten das mittlere Überleben, das Xu et al. [45] beschrieben. Möglicherweise Einfluss auf dieses gute Ergebnis könnte unter anderem ein vermutlich jüngeres Patientenkollektiv der relevanten Therapiegruppe gehabt haben (56,2% unter 60 Jahre, 43,8% über 60 Jahre) [46, 48]. Ebenso auffällig war die Auswertung des ECOG Performance Status der genannten Studie (ECOG 0 bei 78,7%, ECOG 1 bei 21,3%, ECOG 2 bei 0%). Somit waren die in dieser Studie betrachteten Patienten gesünder als unsere Patienten, was ebenfalls eine Erklärung für das im Vergleich längere Überleben der in dieser Studie betrachteten Patienten gewesen sein könnte (Patienten Uniklinik Köln: ECOG 0: 18,2%, ECOG 1: 59,1%, ECOG 2: 22,7%) [51].

Auch die Patienten der zwei weiteren Studien mit chinesischem Patientenkollektiv, die für den Vergleich des mittleren Überlebens herangezogen wurden, wiesen eine ähnliche Alters- und ECOG Performance Status-Struktur auf (Dai et al. [38]: 53,1% unter 60 Jahre, 46,9% über 60 Jahre; Shen et al. [44]: 68,2% unter 60 Jahre, 31,8% über 60 Jahre, ECOG 0: 60,6%, ECOG 1: 39,4%).

Das Alter der Patienten der entsprechenden US- (United States (of America)) amerikanischen Studien lag hingegen näher am Alter unserer Patienten (Perry et al. [41]: 26,3% unter 60 Jahre, 73,7% über 60 Jahre; Robinson et al. [43]: Mittleres Alter: 64,0 Jahre).

Mögliche Gründe für das jüngere chinesische Patientenkollektiv könnte unter anderem die seit Jahren steigende Zahl der jungen Raucher und das sinkende Alter des Rauchbeginns in China sein [52]. Während der Tabakkonsum in einigen westlichen Staaten seit langem ihren Höhepunkt überschritten hat, wird in Staaten wie China oder Indonesien, in denen der Tabakkonsum gerade Ihren Höhepunkt erreicht hat oder die Zahlen noch weiter steigen, die Inzidenz des Bronchialkarzinoms wahrscheinlich weiter zunehmen [53]. Gründe hierfür könnten soziale Veränderungen und Stressfaktoren durch die Migration junger Arbeitskräfte aus ländlichen Regionen in die Städte sein. Die mit vermehrten Aktivrauchern einhergehende steigende Zahl der Passivraucher wird zusätzlich durch enge Wohnsituationen, schlechte Lüftungsmöglichkeiten und kaum durchgesetzte Kampagnen gegen den Tabakkonsum beziehungsweise Kampagnen zum Schutz von Nichtrauchern belastet [54]. Hinzu kommen durch zunehmende Urbanisierung und Industrialisierung vor allem in städtischen Regionen eine enorme Luftverschmutzung und berufsbedingte Exposition gegenüber karzinogenen Stoffen [55].

Bei Betrachtung der 1-Jahres-Überlebensraten zeigte sich ein ähnliches Bild. Während die 1-Jahres-Überlebensrate unserer 54 IIIA/N2 Patienten bei 88,0% lag, wiesen 3 der 4 betrachteten Studien eine höhere Rate auf. Lediglich Perry et al. [41] berichteten mit 74,0% über eine niedrigere Rate, wobei dieser Unterschied als einziger der vier Vergleiche statistisch nicht signifikant war ($p=0,257$). Auch war diese Studie mit dem Publikationsjahr 2007 die älteste aller durch die Literaturrecherche akquirierten Studien, was möglicherweise einen Einfluss auf das Überleben gehabt haben könnte. Erneut fielen die hohen Überlebensraten der 2 Studien mit chinesischem Patientenkollektiv auf (Dai et al. [38]: 96,7%, Xu et al. [45]: 98,9%).

Ebenso zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei den 3-Jahres-Überlebensraten (Patienten der Uniklinik Köln: 37,1%, $p<0,001$ bei allen vier Vergleichen). Jede der 4 für diesen Vergleich betrachteten Studien wies eine höhere 3-Jahres-Überlebensrate auf. Neben den bereits zuvor erwähnten

chinesischen Patientenkollektivs fiel ein jüngeres und gesundheitlich weniger eingeschränktes koreanisches Patientenkollektiv bei Park et al. [40] auf (mittleres Alter: 58 Jahre, ECOG 0: 60,3%, ECOG 1: 39,7%). Doch auch die US-amerikanische Studie (Robinson et al. [43]), die für den Vergleich der 3-Jahres-Überlebensrate herangezogen wurde, zeigte mit 59,3% ein deutlich besseres Ergebnis, obwohl das mittlere Alter des Patientenkollektivs vergleichbar mit dem unserer Patienten war. Auffallend war ein höherer Anteil weiblicher Patienten (Uniklinik Köln: 31,5% weiblich, Robinson et al. [43]: 53,1% weiblich), was unter anderem die höhere Überlebensrate erklären könnte [3, 48].

Vergleicht man 1- und 3-Jahres-Überlebensraten fällt ein im zeitlichen Verlauf größer werdender Unterschied der Überlebensraten zwischen unserem Patientenkollektiv und der Patientenkollektive der Vergleichsstudien auf. Dies könnte auf einen sich im weiteren zeitlichen Verlauf anhaltenden Trend zugunsten der Patienten der Vergleichsstudien deuten, kann jedoch aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums unserer Patienten und der dadurch fehlenden 5-Jahres-Überlebensrate nicht weiter erörtert werden.

Der in 4.1.1 beschriebene höhere Anteil an Adenokarzinomen bei unseren Patienten der IIIA/N2 Subgruppe (72,2%) im Vergleich zu Studien mit großen NSCLC Patientenkollektiven (Travis [49], Pang et al. [46]), zeigte sich interessanterweise auch bei 2 von 3 akquirierten Studien mit adjuvant behandeltem Patientenkollektiv in denen die Zahlen zum histologischen Subtyp vorlagen (Adenokarzinome bei Dai et al. [38]: 37,5%, Park et al. [40]: 66,2%, Xu et al. [45]: 62,9%). Dies könnte dem Argument des beschriebenen dadurch möglicherweise entstehenden Überlebensnachteil unserer Patienten widersprechen.

4.2 Neoadjuvant behandelte Patienten der IIIA/N2 Subgruppe

4.2.1 Überlebenszeitanalyse: Vergleich zu akquirierten Studien

Auch im Vergleich der Überlebenszeitanalyse der 12 neoadjuvant behandelten Patienten zeigten unsere Ergebnisse ein kürzeres Überleben gegenüber den

Ergebnissen der eingeschlossenen Studien. Allerdings fiel der Unterschied deutlich geringer aus als bei der gesamten IIIA/N2 Subgruppe.

Das mittlere Überleben der Patienten der 4 betrachteten Studien betrug im Studiendurchschnitt 32,8 Monate, wohingegen sich das mittlere Überleben unserer Patienten auf 31,4 Monate belief. Zu beachten ist eine möglicherweise niedrigere Aussagekraft aufgrund unserer sehr kleinen Kohorte von 12 Patienten, deren mittleres Überleben mit insgesamt 494 Patienten der Studien verglichen wurde. Außerdem lag mit $p=0,787$ kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Ein Vergleich der 1-Jahres-Überlebensrate konnte aufgrund mangelnder Ergebnisse der Studien nicht durchgeführt werden. Für den Vergleich der 3-Jahres-Überlebensrate waren lediglich 2 Studien geeignet. Im Vergleich der 3-Jahres-Überlebensrate ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede (jeweils $p<0,001$). 33,3% 3-Jahres-Überlebensrate unserer Patienten standen 41% von Higgins et al. [39] und 51,7% von Katakami et al. [36] gegenüber. Somit zeigte sich auch hier ein Überlebensnachteil für die bei uns operierten Patienten. Zu berücksichtigen ist, dass die beiden betrachteten Gruppen der Studien ebenfalls kleine Patientenzahlen aufwiesen (70 Patienten [39] und 29 Patienten [36]).

Erneut zeigten sich in allen 5 Studien jüngere Patientenkollektive als unsere IIIA/N2 Patienten (medianes Alter zwischen 58,0 Jahren (Katakami et al. [36]) und 61,0 Jahren (Higgins et al. [39])). Ebenfalls war der weibliche Patientenanteil in jeder der 5 Studien größer (weiblicher Patientenanteil zwischen 32,3% (Katakami et al. [36]) und 56,8% (Aggarwal et al. [37])). In 2 Studien wurde der ECOG Performance Status erhoben. Mit ECOG 0 bei 71% (Pless et al. [42]) und 53,4% (Aggarwal et al. [37]) zeigte sich auch hier, dass die Patienten aus den Vergleichsstudien gesundheitlich weniger eingeschränkt waren. Mit 74,2% wurde nur bei Katakami et al. [36] ein ähnlich hoher Anteil an Adenokarzinomen wie bei uns beschrieben. Bei den anderen Studien lag dieser Anteil zwischen 39,0% (Albain et al. [34]) und 44,0% (Pless et al. [42]).

Alle diese beschriebenen Merkmale könnten wie zuvor bereits erläutert unter anderem die besseren Überlebenszeiten der Patienten der Vergleichsstudien erklären.

4.3 Überlebenszeitanalyse IIIA/N2 neoadjuvant versus adjuvant

Auch wenn die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren ($p=0,965$), bedarf es einer genaueren Betrachtung der Überlebenszeiten unserer neoadjuvant behandelten IIIA/N2 Patienten und unserer adjuvant behandelten IIIA/N2 Patienten. Da das mittlere Überleben unserer neoadjuvant behandelten Patienten mit 31,4 Monaten deutlich unter dem mittleren Überleben von 40,1 Monaten der adjuvant behandelten Patienten lag, sollte kritisch betrachtet und weiter untersucht werden, welche Therapieoption für unsere Patienten sinnvoller ist. Auch bei Betrachtung der 3-Jahres-Überlebensraten schien die neoadjuvante Therapie der adjuvanten unterlegen zu sein (33,3% vs. 38,5%). Jedoch muss auch hier die statistisch nicht vorliegende Signifikanz berücksichtigt werden. Eine Analyse der 5-Jahres-Überlebensraten beider Gruppen und eine Analyse der Faktoren, die zur jeweiligen Therapieentscheidung geführt haben, könnten mit stetig größer werdendem Patientenkollektiv weitere Erkenntnisse mit statistischer Signifikanz liefern. Bei Betrachtung der Ergebnisse der akquirierten Studien fielen durchweg bessere Überlebensdaten in den Gruppen der adjuvant behandelten Patienten auf.

4.4 Gesamtpopulation

Die Betrachtung unserer 462 Patienten der Gesamtpopulation erfolgte, um einen Überblick über alle unsere operierten NSCLC Patienten zu erlangen und um so gegebenenfalls Auffälligkeiten oder deutliche Abweichungen zu erkennen, an denen möglicherweise Folgestudien anknüpfen könnten.

In Bezug auf die Geschlechterverteilung ließ sich im Vergleich zu den epidemiologischen Daten Deutschlands nur ein sehr geringer Unterschied feststellen. Während wir in dieser Arbeit 63,2% Männer und 36,8% Frauen in unserer Gesamtpopulation betrachteten, verteilten sich die Neuerkrankungen an einem Bronchialkarzinom im Jahr 2014 zu 64,2% (absolut: 34560) auf das männliche Geschlecht und zu 35,8% (absolut: 19280) auf das weibliche [22]. Morgensztern et al. [56] ermittelten hingegen in ihrer Studie mit insgesamt

813302 Patienten 57,5% Männer und 42,5% Frauen. Zu beiden vorgenannten Vergleichen ist anzumerken, dass auch Patienten berücksichtigt wurden, die im Verlauf ihrer Therapie nicht operiert wurden. Rosen et al. [57] betrachteten hingegen ausschließlich Patienten, die im Verlauf operiert wurden. Bei den insgesamt 119146 betrachteten Patienten war die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen (59794 Männer und 59352 Frauen).

Das durchschnittliche Alter unserer Patienten war mit 64,6 Jahren geringer als das im Jahr 2013 in Deutschland beschriebene Neuerkrankungsalter (Männer: 69,3 Jahre, Frauen: 68,3 Jahre) [3], wobei in der vorliegenden Arbeit nicht das Alter bei Diagnosestellung, sondern das Alter zum Operationszeitpunkt erhoben wurde und bei dem in Deutschland beschriebenen Neuerkrankungsalter im Jahr 2013 nicht nach im Verlauf operierten und nicht operierten Patienten unterschieden wurde.

Bei Betrachtung der Stadienverteilung fiel ein deutlicher Unterschied auf. Morgensztern et al. [56] beschrieben bei 813302 beobachteten Patienten folgendes: Stadium I: 26%, Stadium II: 8,3%, Stadium III: 27,6% und Stadium IV: 38,1%. Die Stadienverteilung unserer Patienten sah wie folgt aus: Stadium I: 51,5%, Stadium II: 22,5%, Stadium III: 23,5% und Stadium IV: 2,4%. Allerdings ist anzumerken, dass Morgensztern et al. [56] zum Beispiel nicht nach Therapieregime sortierten und somit auch alle inoperablen und nicht operierten Patienten miteinbezogen wurden. Rechnet man das in der Regel inoperable Stadium IV (siehe 1.8) aus ihrer Betrachtung heraus, ergibt sich ein anderes Bild: Stadium I: 42,0%, Stadium II: 13,4% und Stadium III: 44,6%. Der verbleibende Unterschied bei Stadium III könnte an der Heterogenität der Patienten dieses Stadiums liegen, die zum Teil nicht operiert werden und somit nicht in unserer Gesamtpopulation vertreten waren. Bei der Betrachtung von im Verlauf operierten Patienten beschrieben Rosen et al. [57] hingegen eine ähnliche Stadienverteilung wie wir (Stadium I: 64,0%, Stadium II: 16,8%, Stadium III: 15,1%, Stadium IV: 4,1%).

Adeno- und Plattenepithelkarzinome waren bei Rosen et al. [57] ebenfalls die am häufigsten vertretenen histologischen Subtypen, jedoch fiel der Anteil an Adenokarzinom mit 46,5% (unsere Gesamtpopulation: 62,8%) deutlich geringer aus. Der Anteil an Plattenepithelkarzinomen war mit 30,3% ähnlich zu unserem Anteil (28,1%).

4.5 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurden Überlebensdaten unserer operierten NSCLC Patienten im Stadium IIIA/N2 analysiert, um sie anschließend mit Ergebnissen relevanter Studien zu vergleichen. Eine der möglicherweise Hauptlimitationen ist in der kleinen Kohortengröße (54 operierte NSCLC IIIA/N2 Patienten, wovon lediglich 12 eine neoadjuvante Behandlung erhielten) zu sehen. Abweichungen einzelner Patienten könnten somit einen größeren Einfluss auf das Gesamtergebnis gehabt haben.

Eine weitere wichtige Limitation dieser Arbeit stellt die Tatsache dar, dass lediglich grundsätzliche Therapieregime betrachtet wurden. Es wurde analysiert, ob zum Beispiel eine neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie stattgefunden hat oder nicht. Es wurde nicht genauer zwischen den einzelnen Therapiebestandteilen differenziert (zum Beispiel eingesetzte Chemotherapeutika und ihre Dosierungen oder Anzahl der Zyklen, Intensität, Art und Zeitraum einer Bestrahlung oder genaue Operationsverfahren).

Weitere Limitationen stellen die zuvor diskutierten Unterschiede zwischen unseren Patienten und den Patienten aus der Literatur dar (unter anderem Geschlechterverteilung, Histopathologie, Komorbiditäten, Alter, ECOG Performance Score).

Weiterhin muss kritisch betrachtet werden, dass wir lediglich Patienten eingeschlossen haben, die nach 01/2012 operiert wurden, und deren Überlebensdaten mit Ergebnissen von zum Teil älteren Studien verglichen haben. Durch unseren im Vergleich zu einigen Studien nur sehr kurzen Beobachtungszeitraum, haben wir uns dagegen entschieden, die 5-Jahres-Überlebensrate zu betrachten. Somit fehlt ein wichtiger Bestandteil der Überlebenszeitanalyse für Langzeitergebnisse.

Eine weitere Problematik zeigte sich in der über die Jahre veränderten Stadieneinteilung des NSCLC. Zum Beispiel fand ein Wechsel von der 6. Auflage auf die 7. Auflage Anfang 2010 und ein weiterer Wechsel von der 7. auf die 8. Auflage Anfang 2017 statt. Während für unsere Patienten alle nötigen Daten vorlagen, um ihr Stadium auf die 8. Auflage der Stadieneinteilung umrechnen zu können, waren wir gezwungen, die in den Studien beschriebenen Stadien zu akzeptieren, auch wenn vermutlich einige Patienten aus heutiger Sicht einem

anderen Stadium zugeordnet worden wären. Dies erschwert die Vergleichbarkeit zusätzlich.

Ebenfalls keine Berücksichtigung fand die genauere Stadieneinteilung des Stadiums IIIA/N2 nach Robinson. Problematisch ist hierbei zum Beispiel, dass die aktuellen Leitlinien je nach Stadium nach Robinson eine grundlegend andere Therapieempfehlung vorsehen [22]. Sogar innerhalb der einzelnen Stadien nach Robinson wird über unterschiedliche Prognosefaktoren berichtet. So berichteten Rusch et al. [58] über eine erhöhte 5-Jahres-Überlebensrate bei single zone N2 Stadien (entsprechend Robinson IIIA_{3U}) gegenüber multi zone N2 Stadien (entsprechend Robinson IIIA_{3M}).

4.6 Schlussfolgerungen

Im Vergleich unserer Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse unserer NSCLC IIIA/N2 Patienten mit den Ergebnissen der durch die systematische Literaturrecherche akquirierten Studien fiel auf, dass sich, unabhängig von der Behandlungsform (neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von Operation oder Operation gefolgt von adjuvanter Radiochemotherapie) eine überwiegend statistisch signifikant geringere Überlebenszeit der Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Köln operiert wurden, zeigte. Bei dieser Betrachtung sollten jedoch die zuvor beschriebenen Unterschiede zwischen den jeweiligen Vergleichsgruppen und die genannten Limitationen nicht außer Acht gelassen werden. Vielmehr sollten sie Möglichkeiten für weitere Untersuchungsansätze für Folgestudien aufzeigen.

Bei Betrachtung der Überlebenszeitanalyse unserer 54 operierten NSCLC IIIA/N2 Patienten zeigte sich eine Tendenz, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation einer Operation gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie unterlegen war. Eine statistische Signifikanz dieser Unterschiede konnte sich jedoch nicht belegen lassen.

Trotzdem sollten unsere Studienergebnisse Anlass sein, den oben genannten Erkenntnissen weiter nachzugehen und gegebenenfalls eigene prospektive, randomisierte Studien oder umfassende Netzwerk-Metaanalysen mit der Betrachtung sämtlicher Therapieoptionen zu diesem Thema zu initiieren.

5 Zusammenfassung

Die optimale Behandlungsstrategie für Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non-small-cell lung cancer (NSCLC)) im Stadium IIIA/N2 wird in der aktuellen Forschung kontrovers diskutiert. Trotz vielseitiger Fortschritte im Bereich der Therapie bleibt die Prognose weiterhin schlecht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde - nach Betrachtung unseres gesamten operierten NSCLC Patientenkollektivs - eine Überlebenszeitanalyse der IIIA/N2 Subgruppe mit den Ergebnissen relevanter Studien verglichen. Zusätzlich wurde eine Überlebenszeitanalyse jener Patienten der IIIA/N2 Subgruppe durchgeführt, die mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation therapiert wurden. Diese Überlebenszeitanalyse wurde sowohl mit den Ergebnissen relevanter Studien als auch mit den Ergebnissen unserer Patienten verglichen, die eine Operation gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie erhielten. Die für diese Vergleiche herangezogenen Studien mit insgesamt 2764 relevanten Patienten wurden zuvor durch eine systematische Literaturrecherche akquiriert.

Im Vergleich zu den Studien zeigte sich ein statistisch nicht signifikant geringes mittleres Überleben (39,7 vs. 50,2 Monate, $p=0,068$), aber statistisch signifikant geringere 1- und 3-Jahres-Überlebensraten unserer 54 IIIA/N2 Patienten (1-Jahres-Überlebensrate: 88,0% vs. 98,0% ($p<0,001$), 98,9% ($p<0,001$), 96,7% ($p=0,002$), 74% ($p=0,257$); 3-Jahres-Überlebensrate: 37,1% vs. 63,9%, 70,9%, 59,3%, 71,3% (alle $p<0,001$)).

Ebenfalls zeigten im Vergleich zu den Studien unsere 12 neoadjuvant behandelten IIIA/N2 Patienten ein statistisch nicht signifikant geringes mittleres Überleben (31,4 vs. 32,8 Monate, $p=0,787$), aber eine statistisch signifikant geringere 3-Jahres-Überlebensrate (33,3% vs. 41,0%, 51,7% (alle $p<0,001$)).

Außerdem wiesen unsere neoadjuvant behandelten IIIA/N2 Patienten eine statistisch nicht signifikant geringere Überlebenszeit auf als unsere adjuvant behandelten IIIA/N2 Patienten (mittleres Überleben: 31,4 vs. 40,1 Monate, 3-Jahres-Überlebensrate 33,3% vs. 38,5%, $p=0,965$).

6 Literaturverzeichnis

1.

Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA (2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 32(4): 605-44

2.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 136(5): E359-86

3.

Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert Koch-Institut

4.

Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jockel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlmann H, Rosch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P (2001). Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer.* 91(6): 876-87

5.

Brambilla E, Travis WD (2014). Lung Cancer. In: Stewart BW, Wild CP (ed). *World Cancer Report 2014.* Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 350-61

6.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2004). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume*

83, Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer

7.

Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V (2009). A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 10(11): 1033-4

8.

Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann HE, Agudo A, Pershagen G, Jockel KH, Benhamou S, Greenberg RS, Merletti F, Winck C, Fontham ET, Kreuzer M, Darby SC, Forastiere F, Simonato L, Boffetta P (2004). Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer.* 109(1): 125-31

9.

Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, Gupta PC, Hackshaw A, Matos E, Samet J, Sitas F, Smith J, Stayner L, Straif K, Thun MJ, Wichmann HE, Wu AH, Zaridze D, Peto R, Doll R (2004). Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 96(2): 99-106

10.

Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ (2016). Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 25(3): 439-45

11.

Sunder-Plassmann L (2006). Thoraxchirurgie. In: Siewert JR (ed). *Chirurgie.* 8th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, p. 303-4

12.

Shiozawa T, Hirt B (2015). Chirurgische Anatomie des Thorax. In: Müller MR, Watzka SB (ed). *Expertise Thoraxchirurgie.* 1st ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, p. 33-5

13.

Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 10(9): 1243-1260

14.

Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT (2017). The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 151(1): 193-203

15.

Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S (2010). Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): A review. *Respiratory Medicine.* 104(12): 1767-1774

16.

Neppl C, Keller MD, Scherz A, Dorn P, Schmid RA, Zlobec I, Berezowska S (2019). Comparison of the 7th and 8th Edition of the UICC/AJCC TNM Staging System in Primary Resected Squamous Cell Carcinomas of the Lung-A Single Center Analysis of 354 Cases. *Front Med (Lausanne).* 6: 196

17.

Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek E, Jr. (2012). The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol.* 4(4): 128-34

18.

Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW (2017). Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 67(2): 138-155

19.

Gillaspie EA, Wagle DA (2016). Management of Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin.* 26(3): 271-85

20.

Van Schil PE, Yogeswaran K, Hendriks JM, Lauwers P, Faivre-Finn C (2017). Advances in the use of surgery and multimodality treatment for N2 non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 17(6): 555-561

21.

Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW (2007). Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 132(3 Suppl): 243s-265s

22.

Leitlinienprogramm Onkologie (2018). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zuletzt abgerufen am 10.03.2020)

23.

Yanagawa J, Rusch VW (2011). Current surgical therapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 23(4): 291-6

24.

Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, Zehm CF, Shabot SM, Minhajuddin A, Abouleish AE (2017). Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 126(4): 614-622

25.

Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A (2017). ASA-Klassifikation. *Der Anaesthesist.* 66(1): 5-10

26.

Datta SS, Ghosal N, Daruvala R, Chakraborty S, Shrimali RK, van Zanten C, Parry J, Agrawal S, Atreya S, Sinha S, Chatterjee S, Gollins S (2019). How do clinicians rate patient's performance status using the ECOG performance scale? A mixed-methods exploration of variability in decision-making in oncology. *Ecancermedicalsecience*. 13: 913

27.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 5(6): 649-55

28.

Füeßl HS (2016). Akute und chronische Dyspnoe beim Erwachsenen. *CME*. 13(7): 55-65

29.

Downs SH, Black N (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 52(6): 377-84

30.

O'Connor SR, Tully MA, Ryan B, Bradley JM, Baxter GD, McDonough SM (2015). Failure of a numerical quality assessment scale to identify potential risk of bias in a systematic review: a comparison study. *BMC Res Notes*. 8: 224

31.

Chudyk AM, Jutai JW, Petrella RJ, Speechley M (2009). Systematic review of hip fracture rehabilitation practices in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil*. 90(2): 246-62

32.

Hooper P, Jutai JW, Strong G, Russell-Minda E (2008). Age-related macular degeneration and low-vision rehabilitation: a systematic review. *Can J Ophthalmol.* 43(2): 180-7

33.

Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj.* 355: i4919

34.

Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD (2009). Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 374(9687): 379-86

35.

Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P (2006). 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.* 7(9): 719-27

36.

Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, Saka H, Kurata T, Nishimura Y, Fukuoka M (2012). A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients

with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer*. 118(24): 6126-35

37.

Aggarwal C, Li L, Borghaei H, Mehra R, Somaiah N, Turaka A, Langer CJ, Simon GR (2014). Multidisciplinary therapy of stage IIIA non-small-cell lung cancer: long-term outcome of chemoradiation with or without surgery. *Cancer Control*. 21(1): 57-62

38.

Dai H, Hui Z, Ji W, Liang J, Lu J, Ou G, Zhou Z, Feng Q, Xiao Z, Chen D, Zhang H, Yin W, He J, Wang L (2011). Postoperative radiotherapy for resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a retrospective study of 221 cases from a single institution. *Oncologist*. 16(5): 641-50

39.

Higgins K, Chino JP, Marks LB, Ready N, D'Amico TA, Clough RW, Kelsey CR (2009). Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 75(5): 1462-7

40.

Park H, Oh D, Ahn YC, Pyo H, Noh JM, Sun JM, Ahn JS, Ahn MJ, Park K, Kim HK, Choi YS, Kim J, Zo JI, Shim YM (2016). Role of Adjuvant Thoracic Radiation Therapy and Full Dose Chemotherapy in pN2 Non-Small Cell Lung Cancer: Elucidation Based on Single Institute Experience. *Cancer Res Treat*. 49(4): 880-889

41.

Perry MC, Kohman LJ, Bonner JA, Gu L, Wang X, Vokes EE, Green MR (2007). A phase III study of surgical resection and paclitaxel/carboplatin chemotherapy with or without adjuvant radiation therapy for resected stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 9734. *Clin Lung Cancer*. 8(4): 268-72

42.

Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, Gerard MA, Xyrafas A, Fruh M, Cathomas R, Zippelius A, Roth A, Bijelovic M, Ochsenbein A, Meier UR, Mamot C, Rauch D, Gautschi O, Betticher DC, Mirimanoff RO, Peters S (2015). Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*. 386(9998): 1049-56

43.

Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, DeWees T, Waqar SN, Morgensztern D, Baggstrom MQ, Govindan R, Bell JM, Guthrie TJ, Colditz GA, Crabtree TD, Kreisel D, Krupnick AS, Patterson GA, Meyers BF, Puri V (2015). Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 33(8): 870-6

44.

Shen WY, Ji J, Zuo YS, Pu J, Xu YM, Zong CD, Tao GZ, Chen XF, Ji FZ, Zhou XL, Han JH, Wang CS, Yi JG, Su XL, Zhu WG (2014). Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: an early closed randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 110(1): 120-5

45.

Xu Y, Li J, Wang J, Hu X, Ma H, Li P, Zheng X, Chen M (2018). Association between clinicopathological factors and postoperative radiotherapy in patients with completely resected pathological N2 non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 15(2): 2641-2650

46.

Pang Z, Yang Y, Ding N, Huang C, Zhang T, Ni Y, Du J, Liu Q (2017). Optimal managements of stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer patients: a population-based survival analysis. *J Thorac Dis*. 9(10): 4046-4056

47.

Koshy M, Fedewa SA, Malik R, Ferguson MK, Vigneswaran WT, Feldman L, Howard A, Abdelhady K, Weichselbaum RR, Virgo KS (2013). Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 8(7): 915-22

48.

Krantz SB, Mitzman B, Lutfi W, Kuchta K, Wang CH, Howington JA, Kim KW (2018). Neoadjuvant Chemoradiation Shows No Survival Advantage to Chemotherapy Alone in Stage IIIA Patients. *Ann Thorac Surg.* 105(4): 1008-1016

49.

Travis WD (2011). Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 32(4): 669-92

50.

Jia B, Zheng Q, Qi X, Zhao J, Wu M, An T, Wang Y, Zhuo M, Li J, Zhao X, Yang X, Zhong J, Chen H, Dong Z, Shi Y, Du F, Wang J, Chi Y, Zhai X, Wang Z (2019). Survival comparison of right and left side non-small cell lung cancer in stage I-IIIa patients: A Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) analysis. *Thorac Cancer.* 10(3): 459-471

51.

Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Thatcher N, van Zandwijk N, Di Maio M, Martelli O, De Marinis F (2004). Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol.* 15(3): 419-26

52.

Mok TS, Zhou Q, Wu YL (2012). Research and standard care: lung cancer in china. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 432-6

53.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 65(2): 87-108

54.

Zhang J, Ou JX, Bai CX (2011). Tobacco smoking in China: prevalence, disease burden, challenges and future strategies. *Respirology*. 16(8): 1165-72

55.

Cao M, Chen W (2019). Epidemiology of lung cancer in China. *Thorac Cancer*. 10(1): 3-7

56.

Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R (2010). Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol*. 5(1): 29-33

57.

Rosen JE, Hancock JG, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ (2014). Predictors of mortality after surgical management of lung cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg*. 98(6): 1953-60

58.

Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, Tsuchiya R, Vansteenkiste J (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2(7): 603-12

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomischer Aufbau der Lunge mit Darstellung der Lungensegmente, Darstellung von ventral, somit Segmente VI, VII, IX und X (rechts) und VI, IX und X (links) nicht dargestellt. Mit Genehmigung Georg Thieme Verlag KG: Abbildung aus Shiozawa T, Hirt B (2015). Chirurgische Anatomie des Thorax. In: Müller MR, Watzka SB (ed). Expertise Thoraxchirurgie. 1st ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, p. 33-5 [12] Abbildung ursprünglich aus Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag. Jede weitere Nutzung bedarf einer eigenen Lizenzgenehmigung.	11
Abbildung 2: Geschlechterverteilung der Gesamtpopulation	33
Abbildung 3: ASA-Stadien der Gesamtpopulation	34
Abbildung 4: ECOG Performance Status der Gesamtpopulation.....	34
Abbildung 5: Raucherstatus (Gesamtpopulation) zum Operationszeitpunkt...35	
Abbildung 6: Gradverteilung nach ATS-Dyspnoe-Skala (Gesamtpopulation).35	
Abbildung 7: Tumorstadien der Gesamtpopulation	36
Abbildung 8: Histologische Subtypen der Gesamtpopulation	36
Abbildung 9: Entfernte Lungenanteile (Gesamtpopulation).....	37
Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation.....	39
Abbildung 11: Geschlechterverteilung der Subgruppe.....	40
Abbildung 12: Raucherstatus (Subgruppe) zum Operationszeitpunkt	41
Abbildung 13: Gradverteilung nach ATS-Dyspnoe-Skala (Subgruppe)	41
Abbildung 14: Histologische Subtypen der Subgruppe	41
Abbildung 15: Entfernte Lungenareale (Subgruppe).....	42
Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse der Subgruppe	44

Abbildung 17: Flowchart zur Literaturrecherche und Studienselektion	46
Abbildung 18: Behandlungsverteilung der Patienten aus eingeschlossenen Studien	46

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Histologische Einteilung der Tumortypen von Lungentumoren, basierend auf der aktuellen WHO-Klassifikation [13].....	13
Tabelle 2:	8. Auflage der TNM-Klassifikation des NSCLC [18].....	15
Tabelle 3:	Fortsetzung: 8. Auflage der TNM-Klassifikation des NSCLC [18]	16
Tabelle 4:	8. Auflage der Stadieneinteilung des NSCLC [18]	17
Tabelle 5:	Vergleich der Stadien IIIA und IIIB in der 7. und 8. Auflage der TNM-Klassifikation beziehungsweise Stadieneinteilung (IIIA/N2 blau markiert) [20]	18
Tabelle 6:	Subklassifikation des Stadiums IIIA/N2 nach Robinson [21].....	19
Tabelle 7:	ASA-Klassifikation [25].....	25
Tabelle 8:	ECOG Performance Status [27].....	25
Tabelle 9:	Dyspnoe-Skala nach ATS [28]	26
Tabelle 10:	Komorbiditäten der Gesamtpopulation.....	38
Tabelle 11:	Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation.....	39
Tabelle 12:	Komorbiditäten der Subgruppe	43
Tabelle 13:	Überlebenszeitanalyse der Subgruppe	44
Tabelle 14:	Zusammenfassung Studieneigenschaften	47
Tabelle 15:	Zusammenfassung Studienendpunkte.....	48
Tabelle 16:	Ergebnisse Downs & Black Score.....	88

7.3 Fragenkatalog Downs & Black Score

Aus Downs et al. [29]:

Checklist for measuring study quality

Reporting

1. Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?

yes	1
no	0

2. Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section?
If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.

yes	1
no	0

3. Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?
In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.

yes	1
no	0

4. Are the interventions of interest clearly described?

Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.

yes	1
no	0

5. Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described?

A list of principal confounders is provided.

yes	2
partially	1
no	0

6. Are the main findings of the study clearly described?

Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).

yes	1
no	0

7. Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes?

In non normally distributed data the inter-quartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.

yes	1
no	0

8. Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported?

This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).

yes	1
no	0

9. Have the characteristics of patients lost to follow-up been described?

This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.

yes	1
no	0

10. Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?

yes	1
no	0

External validity

All the following criteria attempt to address the representativeness of the findings of the study and whether they may be generalised to the population from which the study subjects were derived.

11. Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?

The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant

yes	1
no	0
unable to determine	0

- 12.** Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?

The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.

yes	1
no	0
unable to determine	0

- 13.** Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?

For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.

yes	1
no	0
unable to determine	0

Internal validity - bias

- 14.** Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?

For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

- 15.** Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?

yes	1
no	0
unable to determine	0

- 16.** If any of the results of the study were based on “data dredging”, was this made clear?

Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

- 17.** In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?

Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

- 18.** Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?

The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example non-parametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

19. Was compliance with the intervention/s reliable?

Where there was non compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

20. Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?

For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

Internal validity - confounding (selection bias)

- 21.** Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?

For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.

yes	1
no	0
unable to determine	0

- 22.** Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?

For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.

yes	1
no	0
unable to determine	0

23. Were study subjects randomised to intervention groups?

Studies which state that subjects were randomised should be answered yes except where method of randomisation would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.

yes	1
no	0
unable to determine	0

24. Was the randomised intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?

All non-randomised studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

- 25.** Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?

This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non- randomised studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

- 26.** Were losses of patients to follow-up taken into account?

If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

Power

27. Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?

Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.

	Size of smallest intervention group	
A	$<n_1$	0
B	n_1-n_2	1
C	n_3-n_4	2
D	n_5-n_6	3
E	n_7-n_8	4
F	n_8+	5

27. (modifiziert)

Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?

yes	1
no	0
unable to determine	0

7.4 Bewertung der Studien nach Downs & Black

Tabelle 16: Ergebnisse Downs & Black Score

Studie	Bericht- erstattung (11)	externe Gültigkeit (3)	interne Gültigkeit (Bias) (7)	interne Gültigkeit (Stör- faktoren) (6)	Test- stärke (1)	Gesamt- punktzahl (28)
Aggarwal et al. [37]	10	3	4	4	0	21
Albain et al. [34]	9	3	4	5	0	21
Dai et al. [38]	10	3	4	4	0	21
Douillard et al. [35]	10	3	4	5	0	22
Higgins et al. [39]	10	3	4	4	0	21
Katakami et al. [36]	9	3	4	5	0	21
Park et al. [40]	11	3	4	4	0	22
Perry et al. [41]	9	3	4	5	0	21
Pless et al. [42]	10	3	4	5	0	22
Robinson et al. [43]	10	3	4	4	0	21
Shen et al. [44]	10	3	4	5	0	22
Xu et al. [45]	9	3	4	4	0	20