

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

**Evaluation der operativen Intervention gegen
konservative Therapie bei pulmonaler
Metastasierung von typischen Primären des Hals-
Nasen-Ohren-Bereichs**

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

vorgelegt von
Patrick Lauinger

promoviert am 25. März 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. K. Hekmat
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. M. V. Grosheva

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

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

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenakten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik für „Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie“ und der „Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde“ der Universität zu Köln von Herrn Dr. med. Georg Schlachtenberger und Herrn Dr. med. Philipp Wolber ermittelt.

Die verwendeten Fallberichte wurden von mir selbst ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 24.09.2023

Unterschrift:P. Lauinger.....

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle zuerst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Khosro Hekmat für die Überlassung des Themas und die Förderung in der Schaffensperiode dieser Dissertationsarbeit bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Georg Schlachtenberger bedanken, der jederzeit für Rückfragen zur Verfügung stand und mich fachlich, sowie bei der statistischen Aufbereitung der Daten fachlich unterstützte.

Ferner möchte ich Univ.-Prof. Dr. Thorsten Wahlers und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie dafür danken, dass jederzeit ein Arbeitsplatz und Zugang zu den Computersystemen der Uniklinik für mich zur Verfügung standen.

Weiterhin möchte ich Prof. Dr. Jens Peter Klußmann als Leiter der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, sowie Dr. Philipp Wolber für die Bereitstellung der notwendigen Patientendaten ihrer Klinik danken.

Zuletzt möchte ich meinen Freunden und Familie danken, die mir das Studium und die Promotion ermöglicht haben und die immer ein emotionaler Rückhalt waren und es auch heute noch sind.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	9
2.1 Allgemein	9
2.2 Kopf-Hals-Tumore	9
2.3 Metastasen	10
2.4 Konservative Therapie	11
2.5 Metastasektomie	14
2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	18
3. MATERIAL UND METHODEN	19
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Statistische Analyse	22
4. ERGEBNISSE	24
4.1 Patientencharakteristika	24
4.2 Geschlecht, Alter und Body Mass Index der Patienten	24
4.3 Aktivitätsindices der Patienten	24
4.4 Komorbiditäten der Patienten	25
4.5 Krankheitscharakteristika	27
4.5.1. Lokalisation	27
4.5.2. Histologie	27
4.5.3. Staging und Grading	28
4.5.4. Beschreibung der Metastasen	32
4.6 Therapie der Metastasen	35

4.7	Komplikationen	35
4.8	Überlebensanalyse	40
4.8.1.	Patienten mit konservativer Therapie	40
4.8.2.	Patienten mit operativer Therapie	40
4.9	Prognostische Parameter	42
4.9.1.	Einfluss Behandlungsmodalität	42
4.9.2.	Einfluss Tumorcharakteristika	43
4.9.3.	Einfluss der Lokalisation des Primarius	44
4.9.4.	Einfluss Komorbiditäten	46
4.9.5.	Einfluss KFI	47
4.9.6.	Einfluss Metastasenzahl	47
4.9.7.	Einfluss Metastasengröße	47
4.9.8.	Einfluss Operationsverfahren	48
4.9.9.	Einfluss Chemotherapie	49
5.	DISKUSSION	51
5.1	Limitationen	54
5.2	Fazit	55
6.	LITERATURVERZEICHNIS	56
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	61
7.1	Fachvorträge	61
7.2	Publikationen	61

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anaesthesiologists
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CUP	Krebs unbekanntes Ursprungs
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EBV	Epstein-Barr-Virus
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HPV	Humanes Papillomvirus
KFI	Krankheitsfreies Intervall
KHT	Kopf Hals Tumor
LAG	Lymphabflussgebiet
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEC	Plattenepithelkarzinom
UICC	Union für Internationale Krebs-Kontrolle

1. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Untersuchung, Aufarbeitung und Auswertung zweier verschiedener Therapieansätze zur Behandlung von Lungenmetastasen bei typischen Primären des HNO-Bereichs. Hierzu erfolgte die Nachverfolgung und Gegenüberstellung der Patienten und deren Langzeitergebnissen nach kurativer Metastasentherapie. Besonders wurde hierbei auf das posttherapeutische Langzeitüberleben geachtet, sowie auf Faktoren, die das Patientenüberleben therapieunabhängig beeinflussen. Die Patientenpopulation umfasste insgesamt 62 Patienten, die im Zeitraum 2007 bis 2020 im Universitätsklinikum Köln in der Abteilung für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie (Direktor: Prof. Dr. Thorsten Wahlers) oder der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (Direktor: Prof. Dr. Jens Peter Klußmann) behandelt wurden.

Die Patienten stellten sich nach Behandlung der Metastase regelmäßig in der ihrer Behandlung entsprechenden Abteilung vor. Der Verlauf der Erkrankung und der posttherapeutischen Entwicklung wurde mittels bildgebender Verfahren dokumentiert.

Diese Studie versucht Unterschiede im Überleben der Patienten, die eine operative Metastasektomie erhalten hatten, im Vergleich zu denen herauszuarbeiten, die ausschließlich non-invasiv mittels konservativer Therapieverfahren behandelt wurden. Verschiedene klinische Parameter und deren Einfluss auf das Überleben der Patienten, unabhängig der angewendeten Therapieform, wurden auf ihre Aussagekraft als prognostische Faktoren untersucht.

Von der gesamten Studienpopulation mit 62 Patienten erhielten 33 eine operative Resektion des pulmonalen Rundherdes im Rahmen einer Metastasektomie und 29 Patienten erhielten eine konservative Therapie im Rahmen einer Radiotherapie, einer Chemotherapie, einer kombinierten Radiochemotherapie, einer Antikörpertherapie oder im Laufe des Beobachtungszeitraums diverse Kombinationen dieser Therapiestrategien.

Die auswertenden Berechnungen ergaben, dass bei den Patienten, die eine operative Therapie erhalten hatten, im Vergleich zu den Patienten, die eine rein konservative Behandlung erhielten, eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zu erkennen war. Auch das krankheitsfreie Intervall (KFI) der metastasektomierten Subgruppe war im Vergleich zur konservativ behandelten Gruppe signifikant verlängert.

Die metastasektomierte Subgruppe hatte einen niedrigeren ECOG („Eastern Cooperative Oncology Group“) -Mittelwert und die Patienten litten zum Zeitpunkt des Beginns der Metastasentherapie an durchschnittlich weniger chronischen Vorerkrankungen. Auch waren ihre Primären häufiger p16- und HPV-positiv, weniger häufig von Lymphangiosis Carcinomatosa betroffen und wiesen höhere T-Stadien und niedrigere N-Stadien auf. Zudem waren ihre Metastasen häufiger singulär und durchschnittlich kleiner als die der konservativ

behandelten Vergleichsgruppe. Signifikant stellten sich dabei jedoch nur die Unterschiede hinsichtlich Lymphangiosis Carcinomatosa heraus. Es wurde somit deutlich, dass es sich im operativ behandelten Studienarm um einen Stamm an selektionierten Patienten handelte.

Sowohl das krankheitsfreie Intervall wie auch das Gesamtüberleben unterschieden sich stark nach dem gewählten Therapiemodell. Das mediane krankheitsfreie Intervall betrug in der Gruppe der metastasektomierten Patienten 35 Monate, während Patienten in der Gruppe der konservativ behandelten ein krankheitsfreies Intervall von nur 14 Monate hatten.

Das mediane Gesamtüberleben des metastasektomierten Patientenkollektivs betrug 65 Monate, wohingegen das des konservativ behandelten Kollektivs nur mit 18 Monaten zu berechnen war. Auch die 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich signifikant. So waren nach 1, 3 und 5 Jahren jeweils 93,5%, 72,2% und 53,4% der Patienten in der metastasierten Patientengruppe noch am Leben, während nur 64,3%, 30,4% und 20% in der konservativ behandelten Gruppe diese Meilensteine erreichte. Alle diese Ergebnisse waren statistisch signifikant.

Es wurden folgende Parameter therapiemodalitätsunabhängig auf ihren Einfluss auf das krankheitsfreie Intervall, das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Intervall der behandelten Patienten untersucht: Die Aktivitätsscores, namentlich der ASA- („American Society of Anaesthesiologists“) und der ECOG („Eastern Cooperative Oncology Group „) -Score, die Anzahl an Vorerkrankungen der Patienten, die Tumorcharakteristika wie histologischer Subtypus und Lokalisation des Primarius, die Länge des krankheitsfreien Intervalls, Metastasenanzahl, Metastasengröße, monopulmonale oder bipulmonale Verteilung der Metastasen und in beiden Subgruppen jeweils das gewählte Operationsverfahren oder die angewendete konservative Therapieform.

Als signifikante prognostische Parameter für das krankheitsfreie Intervall zeigten sich der histologische Subtyp, die Lokalisation des Primärtumors und die Größe der Lungenmetastase. Ein unabhängiger signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben ließ sich allein bei der histologischen Subtypisierung des Primarius errechnen. Faktoren, die das rezidivfreie Überleben signifikant beeinflussten, waren die histologische Subtypisierung, die Lokalisation des Primarius, die Anzahl an Vorerkrankungen und die Länge des krankheitsfreien Intervalls. Die Ergebnisse zeigen, dass ein selektionierter Patientenstamm stark von einer operativen Entfernung von pulmonalen Metastasen bei typischem HNO-Primarius profitiert.

Welches Patientenkollektiv am stärksten von der operativen Vorgehensweise profitiert, welches OP-Verfahren wann am besten angewendet werden kann und wie eine unterstützende konservative Therapie den Behandlungserfolg bei metastasektomierten Patienten weiter steigern kann, muss in weiteren Studien evaluiert werden.

2. Einleitung

2.1 Allgemein

Durch die sich langsam verschiebende Altersverteilung der westlichen Gesellschaft hin zu einem wachsenden Anteil der über 60-Jährigen an der Bevölkerung stehen Erkrankungen des späteren Lebens immer mehr im Fokus. Dazu zählen auch die malignen Tumorerkrankungen. So beträgt in Deutschland das mittlere Alter in an Krebs zu erkranken für Männer 70 Jahre und für Frauen 69 Jahre ¹. In einer solchen Gesellschaft ist eine Krebsdiagnose keine Seltenheit mehr. So wurden im Jahr 2018 annähernd eine halbe Million Krebserkrankungen allein in Deutschland diagnostiziert ¹. Eine maligne Tumorerkrankung ist immer ernst zu nehmen. Krebs war in Deutschland 2019 für etwa ein Viertel aller Todesfälle verantwortlich. So starben laut dem Statistischen Bundesamt 2019 231.000 Menschen an Krebserkrankungen ². Jedoch ist eine Krebsdiagnose heutzutage kein uneingeschränktes Todesurteil mehr. Ebenfalls im Jahr 2016 lebten in Deutschland 1,67 Millionen Menschen mit einer Krebsdiagnose ³.

2.2 Kopf-Hals-Tumore

Unter den Tumorerkrankungen ist im medizinischen Alltag die Relevanz der Kopf-Hals-Tumore (KHT) oder auch unbestritten. So befinden sich neoplastische Erscheinungen im Kopf-Hals-Bereich geschlechterübergreifend hinter Lungen-, Brust-, kolorektalen, Prostata- und Magentumoren an sechster Stelle der weltweit meistdiagnostizierten Tumoren ⁴⁻⁶. Kopf-Hals-Tumore weisen weltweit eine Inzidenz von mehr als 900.000 und etwa 450.000 verstorbene Patienten pro Jahr auf ⁷. Allein in Europa werden pro Jahr etwa 100.000 Menschen mit KHT diagnostiziert. Jedes Jahr sterben ungefähr 40.000 Patienten an dieser Erkrankung ⁸. In Deutschland liegt die Inzidenz bei etwa 15.000 und die Mortalität bei mehr als 5.000 Personen jährlich. Es ergibt sich deutschlandweit eine rohe Sterberate von 13 pro 100.000 Personen ¹. Karzinome in diesem Bereich können durch ihre Lokalisation den Schluckakt und die Atmung behindern und sind deshalb für Patienten oft mit einer Verringerung der Lebensqualität verbunden. Am häufigsten findet sich in dieser Klassifizierung das Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs mit etwa 75 bis 90 Prozent aller Fälle ^{4,9,10}.

Ein großes Problem bei der Diagnostik und der Behandlung dieser Karzinome ist die Tatsache, dass sie sehr spät überhaupt erst entdeckt werden. So präsentieren sie sich klinisch oft erst im T3- oder T4-Stadium und in 75% der Fälle mit bereits bestehenden Lymphknotenmetastasen ^{9,11}. Bisher gibt es keine wirksame Früherkennungsmethode für das KHT sowie dessen Unterform, das Plattenepithelkarzinom, wie dies bei anderen Tumorentitäten oft der Fall ist ^{12,13}.

Die größten Risikofaktoren für die Entstehung von oropharyngealen Karzinomen sind der Konsum von Tabak und Alkohol, sowie auch schlechte Hygiene des Mundraums ^{4,12,14,15}.

Raucher mit mehr als 10 Pack Years sowie Personen mit einem durchschnittlichen Konsum von mehr als vier alkoholischen Getränken/Tag zeigen ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben bei KHT als ihre Kontrollgruppen ¹⁶. Jedoch zeigen sich andere Faktoren wie eine Infektion mit dem Humanen Papillomvirus („HPV“) oder dem Epstein-Barr-Virus („EBV“) oder ein Ungleichgewicht in der oralen bakteriellen Flora als immer wichtiger ¹⁷⁻¹⁹. Patienten mit einer viralen Genese des KHT sind oft jünger, haben niedrigere T- und N-Stadien bei Diagnose und damit auch ein prognostisch besseres Outcome ¹⁹.

Die Behandlung solcher Kopf-Hals-Tumore besteht sehr häufig in einer radikalen operativen Therapie, auch „Neck Dissection“ genannt, mit anschließender Radio- oder Chemotherapie mit hohem Augenmerk auf die funktionelle Erhaltung des Larynx ¹¹. Dennoch liegt das 5-Jahres-Überleben mit bestmöglicher Behandlung über die letzten Dekaden hinweg stabil bei zwischen 50% und 65% ^{9,20,21}. Ohne adäquate Behandlung zeigt ein KHT eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 4% ^{22,23}.

2.3 Metastasen

Zeigt ein Tumor bereits Metastasen auf spricht dies für ein fortgeschrittenes Tumorstadium ²⁴. Das Augenmerk hierbei liegt besonders auf Metastasen weit außerhalb des Ursprungsorgans, da der Primarius somit in den meisten Fällen ein Lymph- oder Blutgefäß infiltriert haben muss, um Zellen in den Körperkreislauf abzugeben. Ein hoher T- und N-Status des Primarius, sowie die eingeschränkte Kontrolle des Tumorgewebes steigern die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung. Patienten mit KHT zeigen nur in wenigen Fällen Fernmetastasen. Älterer Literatur zufolge zeigen sich Fernmetastasen bei 11-40% der Patienten ^{25,26}. Nach neuerer Literatur in nur 1,1-9,1% aller Fälle ^{27,28}. Bilden sich bei einem KHT jedoch Fernmetastasen aus, so geschieht dies meist innerhalb weniger Jahre ¹⁹. Für die häufig asymptomatischen Metastasen eines KHT gibt es noch keine Früherkennungsmarker, wie es für andere Tumoren der Fall ist ¹³.

Viele Tumoren können ins Lungengewebe streuen. Durch seine hohe Kapillarisation und der Tatsache, dass das gesamte Herzzeitvolumen durch die Lunge fließt und sie eines der dichtesten Kapillarbetten des Blutkreislaufs besitzt, ist sie als Lokalisation für Fernmetastasen diverser Tumoren prädisponiert ²⁹. Auch KHT streuen oft in die Lunge. Sie ist vor Knochen, und Leber der primäre Absiedelungspunkt für Fernmetastasen eines KHT ^{27,28,30,31}. Von allen Lungenmetastasen diverser Primarien machen Metastasen eines KHT etwa 11,4% aus ³². Dabei spielt jedoch auch die Lokalisation des Primärtumors innerhalb der Gruppe der KHT eine Rolle. Tumoren des Pharynx metastasieren signifikant häufiger in diverse Gewebe als Tumoren der Glottis, der Nase oder des Ohres ³¹. Auch verschiedene histologische Subtypen der KHT streuen mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit ins Lungengewebe. So sind pulmonale Metastasen mit 50-64% am häufigsten Absiedelungen eine

Plattenepithelkarzinoms^{22,33,34}. Auch adenoidzystische Tumoren der Speicheldrüse metastasieren mit 35% häufig ins Lungengewebe³³.

Pulmonale Metastasen eines KHT finden sich in der Mehrzahl der Fälle mit 75% monolateral und in 25% der Fälle bilateral³³. KHT-Lungenmetastasen zeigen sich etwa in der Hälfte der Fälle solitär^{20,33}. Jedoch gibt es auch Studien in denen solitäre Metastasen mit 81% den Großteil aller Befunde darstellten³⁵. Patienten weisen im Durchschnitt bei Diagnosestellung 2,7-2,8 Metastasen auf, die eine durchschnittlichen Größe von 1-2,5cm zeigen^{10,33,36,37}.

Das gemessene Zeitintervall zwischen der Behandlung eines Primärtumors und der Diagnose eines Rezidivs oder einer Metastase wird auch Krankheitsfreies Intervall genannt. Dieses KFI lässt sich bei KHT mit etwa 20 bis 30 Monaten postulieren, wobei jedoch einige Studien mit 40 Monaten sowohl längere als mit 12 Monaten auch kürzere Intervalle angeben^{10,20,37-39}.

Eine Lungenmetastasierung ist gleichbedeutend mit einem schweren Krankheitsverlauf.

„Etwa 90% aller tumorassoziierten Todesfälle sind durch die metastatische Streuung von Primärtumoren bedingt“⁴⁰, heißt es 2006 im Wissenschaftsmagazin Nature. Dies scheint eine Untersuchung zu bekräftigen in der sich bei der Hälfte aller mit tumorassoziierten Todesursache verstorbener Patienten durch eine postmortale Autopsie Lungenmetastasen nachweisen ließen^{32,41}. Patienten mit pulmonalen Metastasen eines KHT weisen ohne Behandlung ein medianes Überleben von etwa 4-5 Monaten ab Diagnosestellung auf^{8,30}.

Patienten männlichen Geschlechts, ungesundem Lebensstil im Sinne erhöhten Alkohol- oder Tabakkonsums, hohen Alters, schwarzer ethnischer Zugehörigkeit und niedrigem Differenzierungsgrad des Primärtumors scheinen häufiger Fernmetastasen eines KHT zu erleiden^{28,42,43}.

Aufgrund von fehlenden Leitlinien zur expliziten Behandlung von Lungenmetastasen können näherungsweise die S3-Leitlinien Mundhöhlenkarzinom und Lungenkarzinom zu Rate gezogen werden. Die hierin beschriebenen Therapieverfahren der konservativen Therapie, der Therapie mit ionisierender Strahlung und die operative Metastasentherapie werden im Folgenden näher betrachtet^{44,45}.

2.4 Konservative Therapie

Argumente, die für eine chemotherapeutische Metastasenbehandlung im Vergleich zu einem operativen Vorgehen bei KHT sprechen, sind unter anderem die gute Toleranz, das fehlende Risiko einer Narkose und der Komplikationen eines invasiven Eingriffs und die Möglichkeit der ambulanten Behandlung. Zur Behandlung von metastasiertem KHT gibt es jedoch noch keine standardisierte chemotherapeutische Behandlung. Die generelle Ansprechrate von KHT-Patienten auf eine Chemotherapie ist niedrig⁴⁶. So liegt sie nur bei 5,8-35%^{47,48}.

Die chemotherapeutische Behandlung wird in der S-3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom nur zur Unterstützung der Radiotherapie empfohlen und nicht als alleinige Behandlung⁴⁵.

Die besten Ergebnisse konnten vor etwa 10 Jahren mit der Gabe von Platin, 5-Fluorouracil, Anthrazyklinen und alkylierenden Substanzen oder einer Kombination derer erzielt werden^{49,46}. Die aktuelle S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom empfiehlt den Einsatz von cisplatinhaltigen Kombinationen und/oder Cetuximab⁴⁵.

Cisplatin wirkt, indem es durch Einbau in die DNA einer Zelle den Zellzyklus zum Erliegen bringt, die DNA-Reparatur, Transkription und Replikation verhindert und die Apoptose der Zelle einleitet⁵⁰. 5-Fluorouracil hingegen wirkt durch die Hemmung der Thymidylat-Synthetase. Dies führt zur Blockierung der DNA-Synthese und folglich der Hemmung der Zellproliferation und des Zelltodes⁵¹.

Das progressfreie Überleben unter Chemotherapie liegt bei KHT nur bei circa 2 Monaten⁴⁸. Das mediane Überleben des pulmonal metastasierten KHT liegt für eine Chemotherapie bei nur 3,4-7,4 Monaten^{48,52,53} und nur 16,6% der behandelten Patienten überleben das erste Jahr nach Behandlungsbeginn⁴⁸. Nebenwirkungen zeigen sich bei einer chemotherapeutischen Behandlung in etwa 77% der Fälle und in 35%-36% der Fälle entsprachen diese Nebenwirkungen Grad 3 oder höher^{48,54}. Beim Nebenwirkungsprofil platinbasierter Chemotherapeutika müssen neben Hautveränderungen, Schleimhautentzündungen und Haarausfall auch die Hepatotoxizität durch Erschöpfung der Glutathion-Speicher, die Kardiotoxizität, die Nephrotoxizität und der potenzielle Hörverlust vor allem bei Kindern erwähnt werden⁵⁵.

Es gibt jedoch auch weitere chemotherapeutische Ansätze mit Antikörpertherapien. Darunter Cetuximab, ein rekombinanter chimärer monoklonaler IgG-Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Die Expression von EGFR ist generell mit einem schlechten Überleben assoziiert^{53,56}. Diese Therapie kann dazu dienen zytotoxische Immunzellen zur Zerstörung der EGFR-exprimierenden Tumorzellen zu bewegen und auf diese Weise die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität vermitteln⁵⁷. Besonders Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem KHT profitieren von Cetuximab. Die zusätzliche Gabe von Cetuximab bei Radio- oder Chemotherapie zeigt einen Überlebensvorteil von 9,1% innerhalb von 5 Jahren bei minimaler oder nicht vorhandener Steigerung der Toxizität der Behandlung⁵⁸. Auch zeigt sich, dass die zusätzliche Gabe von Cetuximab die Ansprechrate auf eine chemotherapeutische Behandlung steigert^{53,58}. Dies kann besonders bei platinrefraktären Tumoren genutzt werden. Patienten, die mit Cetuximab behandelt werden, weisen ein medianes Überleben von 5,2-10,1 Monaten, ein höheres progressfreies Überleben und eine geringere Nebenwirkungsrate als die bisherigen Standardtherapien auf^{53,56}. Cetuximab wird unter dem Namen „EXTREME“-Schema in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cis- oder Carboplatin auch in dieser Studie verwendet. Diese Behandlung zeigt ein medianes Überleben von 10,1 Monaten⁵⁹.

Zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Cetuximab zählen Hautreizungen mit Ausschlag, Juckreiz, Trockenheit und Nagelstörungen. Diese Reaktionen fallen nur in 15% schwerwiegend mit zum Beispiel Nekrosen oder Infektionen der Haut aus. Weitere Nebenwirkungen beinhalten Hypomagnesiämie, Neutropenie, Fieber und Atemnot. Nebenwirkungen treten häufig im Zusammenhang mit der Erstgabe des Medikaments auf ⁵⁷.

Im neuen und in dieser Studie noch nicht verwendeten TPExtreme-Schema wird das bestehende EXTREME-Schema insofern abgewandelt, dass 5-Fluorouracil durch ein Taxan wie Docetaxel oder Paclitaxel ersetzt wird. Es wird in den bereits vorliegenden Studien davon ausgegangen, dass sich die eingesetzten Medikamente so besser synergistisch ergänzen. Bisherige Studien zeigen, dass im Vergleich zum EXTREME-Schema ein vergleichbares Überleben erzielt wird, Patienten, die mit dem TPEx-Schema behandelt wurden, aber potentiell weniger Nebenwirkungen aufweisen. So wurde ein medianes Überleben für Patienten mit TPEx-Behandlung von 14,5 Monaten beschrieben ⁵⁹⁻⁶³.

Auch andere Ansätze mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab, Antikörpern zur Blockade des Rezeptors für den Programmieren-Zelltod-Ligand-1 (PDL-1), zeigen sich bei rezidivierendem oder metastasiertem KHT vielversprechend mit einem im Vergleich zu platinhaltigen Therapien erhöhten 1-Jahres-Überleben und einem reduzierten Prozentsatz an Nebenwirkungen und deren Schweregrad. So erlitten unter Anti-PD-1-Therapie nur etwa 13% der Patienten Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 ^{48,54,64}. Bei Patienten mit positiver PDL-1-Expression ist die Behandlung mit Anti-PD-1-Rezeptor-Antikörpern einer Behandlung mit Cetuximab nicht unterlegen und je höher die Expression von PDL-1 ist, desto mehr Vorteile bietet die Behandlung mit PDL-1-Rezeptorblockern ⁶⁵. Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem KHT, die eine Therapie mit Nivolumab erhalten haben, erreichen ein medianes Überleben von 7,1-8,2 Monaten und ein Ein-Jahres-Überleben von 31,3-38,5%, was etwa dem Doppelten des Prozentsatzes der Chemotherapie entspricht ⁶⁶. Selektierte Patienten mit isolierten Lungenmetastasen eines KHT erreichen unter Gabe von Pembrolizumab ein medianes Überleben von 14,8 Monaten und gleichzeitig verminderter Toxizität im Vergleich zur platinhaltigen Therapie. Patienten unter Pembrolizumab Monotherapie zeigen nur 41% der Fälle Nebenwirkungen der Behandlung, in 13% schwere Nebenwirkungen ^{64,65}. Die Effektivität einer Behandlung mit Pembrolizumab, gemessen am progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben, lässt sich durch die simultane radiotherapeutische Behandlung steigern ⁶⁷.

Die Nebenwirkungen, die sich meist im Zusammenhang mit einer PDL-1-Rezeptorblockertherapie zeigen, sind Hautausschlag, Hepatitis, Pneumonitis, Kolitis und diverse Endokrinopathien ⁶⁴.

In Zukunft könnten personalisierte Krebstherapien in einem multimodalen Behandlungskonzept dazu beitragen das Überleben unter Chemo- und Immuntherapie weiter zu steigern.

Ein weiterer nicht-invasiver Therapieansatz bei Tumorerkrankungen ist die Stereotaktische Radiotherapie. Bei dieser Behandlungsmethode wird der Tumor millimetergenau mithilfe von simultaner Bildgebung und Computerassistenz von einem Linearbeschleuniger bestrahlt. Mit Markern kann der genaue Bestrahlungsbereich in Echtzeit auch unter Berücksichtigung der Atemexkursionen eines Patienten lokalisiert werden.

Mit dieser Therapie lässt sich bei Patienten mit pulmonalen Tumormetastasen diverser Primarien ein Ein-Jahres-Überleben von etwa 80% und ein Zwei-Jahres Überleben von 68% erreichen⁶⁸. Für Metastasen eines KHT lässt ein 2-Jahres-Überleben von 62-68,2% und ein 5-Jahres-Überleben von 21,8% beobachten. Durchschnittlich leben diese Patienten 37 Monate nach Beginn der Behandlung^{32,34,68}. Lokalrezidive der pulmonalen Metastasen bilden sich bei dieser Behandlungsform bei nur etwa einem von 10 Patienten³⁴. Nebeneffekte der Behandlung sind jedoch häufig. So zeigen etwa 85% aller behandelten Patienten eine Pneumonitis aufgrund der Strahlenbelastung⁶⁸.

Die unabhängigen prognostischen Faktoren bei non-invasiver Metastasenbehandlung entsprechen zu großen Teilen denen der operativen Intervention. So sind die Ergebnisse besser und das Überleben länger, wenn Patienten einen hohen Aktivitätsscore im Rahmen eines Karnofski-Index sowie oligometastatischen Status mit kleinem Metastasendurchmesser aufweisen^{32,34,53}. Ein positiver HPV-Status wirkt sich positiv auf die Ansprechwahrscheinlichkeit der chemotherapeutischen Behandlung aus²².

Jedoch lässt sich die Eindämmung eines pulmonalen Metastasenherdes bei KHT mit einer isolierten Chemotherapie nur zu 53,8% erreichen. Verwendet man Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie lässt sich eine lokale Kontrolle in 88% der Fälle erreichen. Das beste Ergebnis erzielt jedoch eine Operation mit nachfolgender Chemotherapie mit einer lokalen Kontrolle des Tumorgewebes in 96,4% der beobachteten Fälle⁶⁹. Dies unterstützt, dass die Hälfte der primär metastasektomierten Patienten neoadjuvant oder adjuvant chemotherapeutisch behandelt werden³⁹.

2.5 Metastasektomie

Für pulmonale Metastasen diverser Primarien ist eine operative Metastasektomie mittlerweile eine gut etablierte Therapie, da sie ein längeres postoperatives Überleben bei Patienten erreicht als andere systemische Therapien⁷⁰. Da es bis heute jedoch keine offiziellen Leitlinien zur Behandlung pulmonaler Metastasen gibt, muss in jedem Einzelfall eine interdisziplinäre Evaluation im Rahmen eines Tumorboards abgehalten werden, um zu entscheiden, ob ein Patient für eine Metastasektomie geeignet ist und von dieser profitiert. Nur so kann für einen Patienten die optimale Behandlung eruiert werden. Ein Patient kann dann von einer

pulmonalen Metastasektomie profitieren, wenn er adäquate kardiopulmonale Reserven bietet, um die Behandlung zu überleben, die komplette Resektabilität der Metastase im Rahmen einer R0-Resektion gegeben ist und der Primärtumor bereits kurativ therapiert wurde ^{36,38,71}.

Eine Metastase eines plattenepithelialen KHT ist oft nicht durch konventionelle histologische Verfahren von einem plattenepithelialen Primarius der Lunge zu unterscheiden ^{72,73}. Dies stellt die behandelnden Ärzte vor eine große Herausforderung, da Metastasen und Primarien verschiedene Therapieansätze erfordern können ⁷³. Auch heute noch wird häufig nach dem Prinzip von Martini und Melamed oder einer Weiterentwicklung dessen, gearbeitet, um Metastasen und Primarien voneinander zu differenzieren ⁷⁴. Da dies jedoch stark von der Erfahrung und dem Können des untersuchenden Pathologen abhängig ist, ist diese Klassifikation nur unzureichend objektiv. In Zukunft wird die genetische Sequenzierung von Erbinformation aus zwei tumorösen Wucherungen objektiveren Aufschluss darüber geben, ob es sich um unabhängige Primarien oder Metastasen handelt.

Für singuläre Lungenmetastasen eines KHT kann hier jedoch näherungsweise die S3-Leitlinie Lungenkarzinom zu Rate gezogen werden.

Bei Lungentumoren wie beispielsweise einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ist die laut S3-Leitlinie empfohlene, Therapieform im Stadium I bis II bei Patienten mit adäquaten kardiopulmonalen Reserven eine kurative radikale Resektion des Tumorherdes im Sinne einer Lappenresektion mit vollständiger ipsilateraler Lymphknotendissektion. Bei einer erfolgreichen R0-Resektion mit Lymphknotendissektion sollte bei Patienten eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und gegebenenfalls Vinorelbin durchgeführt werden. Eine postoperative Radiotherapie oder eine postoperative kombinierte Radiochemotherapie nach R0-Resektion wird in den Stadien I und II nicht empfohlen ⁴⁴.

Jahr für Jahr werden mehr pulmonale Metastasektomien durchgeführt. Dies ist unter anderem stetig verbesserten Diagnostik- und Operationsmethoden zuzuschreiben ⁷⁵. So sorgt die sich stetig verbesserte CT-Diagnostik unter anderem dafür, dass immer kleinere Tumorherde entdeckt werden können, in naher Zukunft sogar mit der Hilfe von künstlicher Intelligenz ⁷⁶. Für eine pulmonale Metastasektomie gibt es mehrere chirurgische Herangehensweisen. Das in der Vergangenheit am häufigsten angewandte Verfahren hierbei ist die monolaterale offene Thorakotomie, die in etwa zwei Drittel aller Fälle angewendet wird, gefolgt von der Sternotomie ^{20,70,77,78}. Die Sternotomie findet jedoch in der Behandlung von Lungenmetastasen an der UKK so gut wie keine Verwendung. Mit fortschreitender technischer Entwicklung in den letzten Dekaden steigt auch der Prozentsatz der minimalinvasiven videoassistierten Eingriffe, auch „VATS“ (Video-assisted thoracic surgery) genannt ⁷⁹. Als VATS gelten alle Operationen, bei denen der Operateur das Operationsgebiet primär durch das Thorakoskop, statt wie bei einer offenen Thorakotomie direkt, betrachtet ⁸⁰. Der Prozentsatz der VATS-Operationen stieg in den letzten 15 Jahren stetig an, sodass abhängig des Zentrums mittlerweile bereits ein

Großteil von bis zu 74% der Metastasektomien videoassistent durchgeführt werden ^{75,78,81}. Die videoassistierte Chirurgie weist hinsichtlich ihrer Ergebnisse gegenüber den offenen Operationsverfahren keine Nachteile, sondern sogar gesteigerte Überlebensraten, auf ^{82,83}. VATS bietet im Vergleich zur Thorakotomie geringere Komplikationsraten und bessere kosmetische Ergebnisse, jedoch kann der Operateur die Lunge nicht manuell palpieren, wodurch weitere Metastasen, die in der CT-Bildgebung nicht zu sehen waren, detektiert werden können ^{84,85}.

Weiterhin lässt sich bei diesen Operationsverfahren nach Ausmaß der Resektion unterscheiden. Um eine möglichst große Menge des intakten Lungengewebes zu erhalten, wird die kleinstmögliche Menge an Gewebe entfernt, bei der der Mindestabstand zum Tumorgewebe gewährleistet werden kann. In den meisten Fällen wird somit eine Enukleation oder Keil-Resektion einer anatomischen Resektion im Rahmen einer Segmentektomie, Lobektomie oder Pneumektomie vorgezogen ^{8,20,70,78,86}. Eine Enukleation bezeichnet hier die Entfernung eines abgegrenzten tumorösen Gewebebereichs ohne Entfernung des umliegenden Gewebes. Eine Keilresektion bezeichnet die Entfernung eines dreieckigen tumorösen Lungenareals unter Entfernung gesunden Parenchyms am Lungenrand. Unter einer Segmentektomie versteht man die Entfernung eines funktionellen Lungensegments mit Segmentarterie und Segmentbronchus. Die Lobektomie beschreibt die komplette anatomische Entfernung eines tumorös befallenen Lungenlappens. Bei der Pneumektomie, dem radikalsten Operationsverfahren, handelt es sich um die komplette einseitige Entfernung eines Lungenflügels. Nicht-anatomische Resektionen beinhalten somit das Risiko ein Residuum des resektierten Tumors im Rahmen einer R1- oder R2-Resektion im Parenchym zu belassen und somit keinen R0-Status zu erreichen. Sie werden somit eher bei der Entfernung von kleinen Metastasen bevorzugt. Anatomische Resektionen sind bei großen Metastasen indiziert, bei denen eine Metastase kompromisslos auch unter Verlust von gesundem Parenchym entfernt werden soll. All diese Verfahren können mit verschiedenen Methoden wie Skalpell, Strom oder Laser durchgeführt werden, wobei Laser wie auch Strom den Vorteil aufweisen während des Schneidens verletzte Blutgefäße direkt zu veröden und so Blutungen zu minimieren.

Bei Lungenmetastasen diverser Primarien kann eine komplette Resektion in 86% der Fälle erzielt werden ⁷⁰.

Die Komplikationsquote einer Metastasektomie unabhängig des gewählten Operationsverfahrens beträgt nach diversen Studien zwischen 4,5% und 16,3% ^{8,20,37,38,78,81,87}. Bei postoperativen Komplikationen kann es sich beispielsweise um Pneumonien, Atelektasen, Pneumothoraces, Kreislaufversagen, Schlaganfall oder Nierenversagen handeln. Das perioperative Versterben für eine pulmonale Metastasektomie liegt mit etwa 1% sehr niedrig ⁷⁰. Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus nach der Operation beträgt im Mittel

zwischen 4 und 13 Tagen ^{8,36,75,78}. Die Sicherheit des Operationsverfahrens und die niedrige Komplikationsquote führen dazu, dass unter 1% aller primariusunabhängig metastasectomierten Patienten innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstirbt. ^{75,78}.

Das generelle 5-Jahres-Überleben diverser Primarien liegt nach Metastasektomie zwischen 43,7% und 71,1% ^{38,81,88}. Das 10-Jahres-Überleben nach Metastasektomie unabhängig von der Entität des Primärtumors liegt bei 41,5% ³⁸. Das 5-Jahres-Überleben nach Metastasektomie bei KHT beträgt um die 50% ^{10,20,23,33,37,89,90}, mit einigen Studien, die sowohl sehr niedrige Überlebensraten von etwa 20% zeigen ⁸, wie auch Studien mit sehr hohen Überlebensraten von knapp 70% ³⁶. Das 10-Jahres-Überleben für pulmonal metastasectomierte Patienten beträgt zwischen 35% und 47,5% ^{20,33}. Das mediane Überleben hängt jedoch stark von der Tumorentität und der Lokalisation ab. Tumoren der Zunge haben ein signifikant kürzeres Überleben als die der Speicheldrüse. Im Mittel aller KHT liegt das mediane Überleben postoperativ zwischen 9,5 und 84,7 Monaten ^{8,10,36,38,39}.

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich nach einer erfolgreichen Operation mit R0-Resektionsstatus innerhalb der nächsten Jahre erneut Lungenmetastasen bilden, liegt zwischen 40% und 95,7% ^{33,36,39,90}. Bei etwa zwei Drittel aller metastasectomierten Patienten bilden sich erneute Lungenmetastasen innerhalb der ersten 5 Jahre nach OP ³⁸. Auch bei Patienten mit Rezidiv kann jedoch eine erneute Metastasektomie indiziert sein und das Überleben verlängern ^{81,91}. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, der größten Untergruppe der KHT, die eine operative Behandlung im Sinne einer pulmonalen Metastasektomie erhalten hatten, wiesen ein 5-Jahres-Überleben zwischen 29% und 35% auf ^{20,35,92-94}, wobei einige Studien ein 5-Jahres-Überleben postoperativ von nur 9,2% angeben ⁹². Das Überleben dieser Untergruppe zeigt sich also im Vergleich mit den Überlebensdaten des Sammelbegriffs KHT geringer. Patienten anderer Tumorentitäten zeigen ein besseres Überleben. Das 5-Jahres-Überleben bei Tumoren glandulären Ursprungs der Parotis oder der Thyreoidea liegt postoperativ bei 58-78,5% ^{20,95,96}. Das 10-Jahres-Überleben nach Metastasektomie liegt bei diesen Entitäten bei 16-50% ^{95,96}.

2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine retrospektive Untersuchung verschiedener Therapieformen und des Verlaufs von Patienten mit pulmonalen Metastasen eines KHT nach Erstdiagnose der Metastase.

Momentan gibt es keine vergleichenden Studien, die den Mehrwert einer operativen Metastasenentfernung in einer prospektiven randomisierten Studie gegen eine Gruppe von nicht-behandelten Patienten bewerten. Somit lässt sich der Vorteil einer Metastasektomie gegenüber einer nicht stattgefundenen Behandlung nicht zweifelsfrei belegen. Solch eine Studie durchzuführen, gestaltet sich jedoch als schwierig, wenn nicht gar unmöglich, da es ohne Zweifel unethisch erscheint bei einer tumorösen Erkrankung Patienten die mögliche operative Behandlung zu verwehren, um die weitere Entwicklung des Überlebens zu beobachten. Die einzige Art die Effektivität der Metastasektomie näherungsweise zu bewerten, ist der Vergleich mit dem konservativen Therapieansatz. So wurde in der hier vorliegenden Studie verfahren.

Einbezogen in die Untersuchung wurden 62 Patienten, die im Zeitraum 2007-2020 in der Abteilung für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums der Universität zu Köln wegen einer oder mehreren pulmonalen Metastasen eines KHT behandelt wurden und entweder eine alleinige chirurgische Intervention oder eine bestmögliche konservative Therapie im Rahmen einer Chemotherapie oder Bestrahlungstherapie erhalten haben oder eine Kombination derer.

Es wurde der Einfluss der Therapiemodalität auf das Überleben der Patienten, sowie weitere prognostische Faktoren untersucht.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

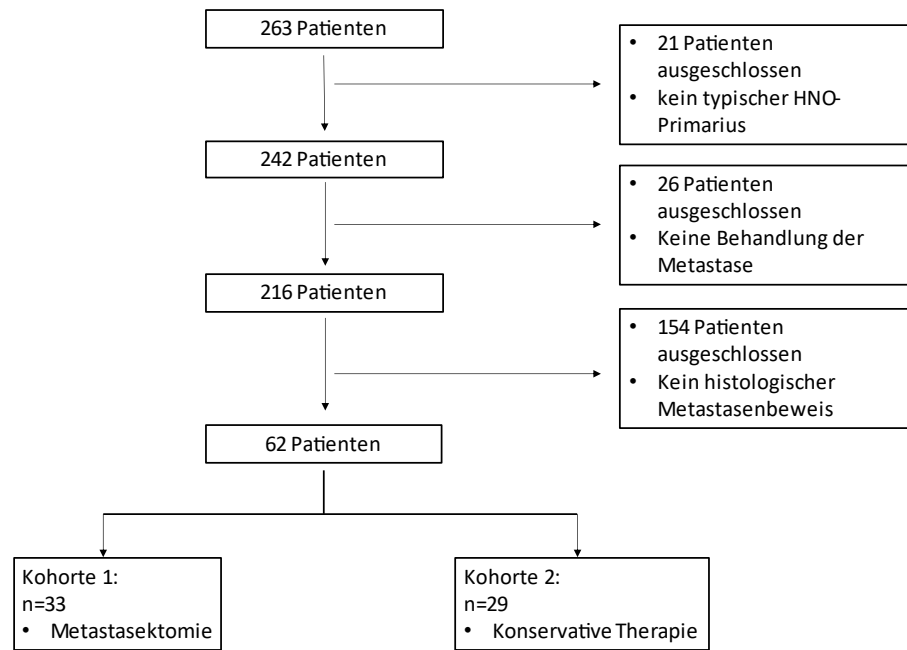
Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde ein Kollektiv von 62 Patienten zusammengestellt, die nach einer Karzinomerkrankung im HNO-Bereich eine pulmonale Metastase entwickelten und wegen dieser im Universitätsklinikum Köln in der Abteilung für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie (Direktor: Prof. Dr. Thorsten Wahlers) oder der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (Direktor: Prof. Dr. Jens Peter Klußmann) behandelt wurden.

Alle für die Auswertung in Frage kommenden Patientenakten wurden von den jeweiligen Fachbereichen zur Verfügung gestellt. Die Patientenakten wurden eingesehen und relevante Informationen aus Arztbriefen, Tumorboard-Dokumentationen und Operationsberichten extrahiert.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, bei denen kein Primarius des HNO-Bereichs pathologisch nachgewiesen werden konnte. Hierzu zählen beispielsweise Patienten mit tumorösen Wucherungen im HNO-Bereich im Rahmen einer Krebserkrankung ohne bekannten Primärtumor, auch „cancer of unknown primary“ (CUP-Syndrom) genannt, extragonodale Keimzelltumoren mit zervikaler Manifestation oder Lymphome mit Manifestation in den zervikalen Lymphknoten. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die eine Therapie der Metastasen ablehnten oder vor Therapiebeginn verstarben. Zusätzlich wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, bei denen keine pathologische Sicherung der pulmonalen Raumforderung als Metastase des Primarius erfolgte. Dies schließt alle Raumforderungen des Lungengewebes mit ein, die als eigenständige Primarien identifiziert werden konnten oder postentzündlicher Genese waren. Auch suspekte Raumforderungen, die trotz des Verdachts auf Manifestierung als Metastasen des Primarius keine Biopsie und histopathologische Sicherung als solche erfuhren, wurden im Rahmen dieser Studie ausgeschlossen.

Von den anfänglich in Frage kommenden 263 Patienten, die im angegebenen Zeitraum an der Uniklinik Köln behandelt wurden, ließen sich 62 Patienten für diese Studie auswerten.

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Studienarme unterteilt, die gegeneinander verglichen werden sollten. In einem Studienarm mit 32 Patienten befanden sich alle Patienten, die eine operative Behandlung der Lungenmetastase erhalten haben. Im anderen Studienarm fanden sich alle Patienten, die nicht-invasiv therapiert wurden, im Folgenden „konservative Therapie“ genannt.



Alle Patienten wurden zwischen 2007 und 2020 aufgrund der Metastase behandelt. Bei den Patienten des Studienarmes der operativ Behandelten begrenzte sich der Zeitraum der OP auf 2012 bis 2020. Im Arm der konservativ Behandelten betrug der Zeitraum 2007 bis 2020. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem pathologischen nachweislichen Primarius des HNO-Bereichs. Der nachweislich von dem beschriebenen Primarius abstammende metastatische Tumor des Lungengewebes musste für den Einschluss an der Studie an der Uniklinik Köln kurativ behandelt werden.

Folgende Charakteristika der Patienten wurden erhoben: Alter, Geschlecht, BMI, Zeitpunkt des Therapiebeginns der pulmonalen Metastase sowie das posttherapeutische Überleben.

Bei Behandlungsbeginn der Metastase wurde von allen Patienten die American Society of Anaesthesiologists (ASA)-Klassifikation nach Sakland, Taylor und Rovenstein und der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) erhoben, um den Zustand der physischen Leistungsfähigkeit der zu behandelnden Patienten einzuschätzen.

Als Komorbiditäten vor der Metastasenbehandlung wurde nach chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Asthma bronchiale, Raucherstatus (es wurde keine weitere Unterscheidung in light/heavy oder aktive/ex-smoker vorgenommen), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Diabetes, Hyperlipidämie, Adipositas, anderer Tumorerkrankung, Zustand nach Apoplex und medikamentöser Immunsuppression unterschieden. Für die Auswertung des Einflusses der Vorerkrankungen auf das krankheitsfreie Intervall, das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben wurden die Vorerkrankungen in drei Gruppen zusammengefasst. Eine Patientengruppe ohne jegliche chronische Vorerkrankungen, eine mit 1-2 Vorerkrankungen und eine Gruppe mit drei oder mehr Erkrankungen.

Folgende Tumorparameter wurden bestimmt: die genaue histologische Differenzierung in Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, adenoidzystisches Karzinom, Azinuszellkarzinom und nicht näher bezeichnete Karzinome, das TNM-Stadium, das Grading, der HPV-Status, histologische Marker wie p16 und PDL-1, Infiltration der Perineuralscheide, Hämangiosis und Lymphangiosis Carcinomatosa.

Der Zeitraum von Behandlung des Primärtumors und der Diagnosestellung der Lungenmetastase in Monaten wurde als KFI definiert.

Metastasen wurden histopathologisch nach den gleichen Kategorien wie die Primarien klassifiziert, außerdem nach ihrer Anzahl, Größe (unterteilt in drei Untergruppen: Durchmesser <1cm, Durchmesser \geq 1cm und \leq 2cm, sowie eine dritte Untergruppe mit einem Metastasendurchmesser von >2cm), Lokalisation nach Körperhälfte und Lungenlappen sowie extrapulmonaler Lokalisation, wobei nach dem Befallsorgan aufgeschlüsselt wurde.

Im operativ behandelten Arm der Studie wurde nach operativem Eingriff in Keilresektion, Segmentektomie, Lobektomie und Pneumektomie unterteilt

Die chemotherapeutischen Behandlungen gliedern sich wiederum in mehrere Untergruppen: Chemotherapie nach Vermorken/nach EXTREME-Schema mit Platin, 5-Fluorouracil und Cetuximab, Behandlungen mit Platin in anderen Kombinationen (als „Platin-basiert“ bezeichnet), Monotherapien mit Immuntherapeutika und andere chemotherapeutische Ansätze. Wurde neben einer Metastasektomie eine weitere Behandlung durchgeführt, ist diese in Gruppen nach Radio- Chemo- oder Radiochemotherapie unterschieden worden.

Es wurden Nebenwirkungsprofile der operativen Behandlung erstellt. Rethorakotomie, Fremdblutgabe, Pneumonie, Pneumothorax und Anlage einer weiteren Thoraxdrainage wurden erfasst und nach operativem Eingriff aufgetragen.

Nebenwirkungen der Chemotherapeutika im konservativ behandelten Studienarm gliedern sich nach Nierenschädigung, Störung der Hämatopoese und anderen mildereren Nebenwirkungen.

Neurologische (Apoplex, Parästhesien, Hypästhesie, Harninkontinenz, Stuhlinkontinenz, Stimmlippenparese, Dysphagie, Delir, chronisches Schmerzsyndrom) und kardiale (Arrhythmie, Tachykardie, Bradykardie, kardiale Dekompensation, akutes Koronarsyndrom, Thrombosen, Blutungen, Embolie, Ödeme, atrioventrikulärer Block, Reanimation) Komplikationen wurden für beide Arme der Studie erfasst.

Es wurde aufgetragen, ob eine Therapie pausiert oder abgebrochen wurde. Liegetage im Krankenhaus, sowie Tage intensivmedizinischer Betreuung wurden erfasst. So auch, ob Patienten in den ersten 30 Tagen nach Behandlung wieder in stationärer Behandlung betreut werden mussten oder verstarben.

Die Therapie sowie deren Erfolg wurden retrospektiv erfasst. Es wurde die Gesamtüberlebenszeit nach Behandlungsbeginn der Metastase erhoben.

Zusätzlich wurde erarbeitet, ob die Patienten ein Rezidiv der Metastase erlitten hatten und in diesem Falle rechnerisch ein rezidivfreies Intervall ermittelt. Als Rezidiv gilt ein Wiederauftreten der Lungenmetastasierung nach tumorfreiem Intervall.

3.2 Statistische Analyse

Zur Datenanalyse wurde das SPSS-Statistik-Programm in der Version 27 der Firma IBM verwendet. Zur Erfassung und Dokumentation von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren angewendet, wie unter anderem Median, Mittelwert, Minimum und Maximum.

Die Darstellung des Gesamtüberlebens nach Behandlung, sowie das KFI und das rezidivfreie Überleben erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode. Das Gesamtüberleben wurde am 19.01.2021 ausgewertet. Das KFI wurde dabei als der Zeitraum definiert, der zwischen dem Behandlungsbeginn des Primarius und der Operation der Metastase für den Arm der Interventionsbehandlung bzw. der Erstdiagnose der Lungenmetastase für den konservativ behandelten Arm liegt. Das rezidivfreie Überleben wurde als der Zeitraum definiert in dem

Patienten nach erfolgreicher Behandlung der Metastase keinen weiteren neuen Nachweis einer Metastasierung des Primarius im Lungengewebe aufwiesen.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde für alle statistischen Tests als signifikant gewertet. Der Log Rank-Test wurde genutzt, um die Signifikanz der mittels Kaplan-Meier-Methode dargestellten Überlebenskurven zu überprüfen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.2 Geschlecht, Alter und Body Mass Index der Patienten

Im Folgenden werden immer die Ergebnisse der Gesamtkohorte dargestellt. Die Ergebnisse der beiden Subgruppen finden sich immer direkt anschließend an die Ergebnisse der Gesamtkohorte in Klammern, wobei die metastasektomierte Subgruppe zuerst und die konservativ behandelte Subgruppe als zweites genannt wird.

In der Gesamtkohorte befanden sich 62 Patienten. 33 (53,2%) wurden aufgrund der Lungenmetastase operativ behandelt, während 29 (46,8%) rein konservativ behandelt wurden. Das Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der Metastase betrug im Median 60 Jahre bei einem Minimum von 32 und einem Maximum von 80 Jahren. Unter den Patienten fanden sich 39 (62,9%) Männer und 23 (37,1%) Frauen.

Der Body Mass Index (BMI) betrug im Durchschnitt 25,82 bei einem Maximum von 51,4 und einem Minimum von 18.

Hierbei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppe.

4.3 Aktivitätsindices der Patienten

In der Gesamtkohorte bildete sich hinsichtlich der ASA-Klassifikation ein Mittelwert von 2,73 (2,86 bzw. 2,6) und ein Median von 3 heraus. Zwei (4,9%) Patienten wiesen einen Wert von 1 auf, während elf (26,8%) einen Wert von 2, 24 (58,5%) einen Wert von 3 und vier (9,8%) einen Wert von 4 zeigten.

Hierbei zeigte sich, dass die Subgruppe der metastasektomierten Patienten höhere ASA-Werte aufwiesen. So erhielten 0% dieser Subgruppe im Vergleich zu den 10% der Gruppe der konservativ behandelten Patienten den Wert 1, jedoch erhielten 14,3% den Wert 4.

Diesen erhielten in der Subgruppe der konservativ behandelten Patienten 5%.

Der ECOG-Wert zeigte einen Mittelwert von 0,59 (0,44 bzw. 0,81) und einen Median von 0. 24 (58,5%) Patienten konnten einen Wert von 0 erreichen, während nur 13 (31,7%) Patienten den Wert 1 vorweisen konnten. Die Werte 2 und 3 wurden jeweils von einem (2,4%) bzw. drei (7,3%) Patienten erreicht.

Bei der ECOG-Klassifikation jedoch erreichten die metastasektomierten Patienten bessere Werte als die Gruppe der konservativ Behandelten. So haben prozentual jeweils mehr Patienten der metastasektomierten Subgruppe die ECOG-Werte 0 und 1 erreicht. Bei den ECOG-Werten 2 und 3 waren konservativ behandelte Patienten hingegen prozentual häufiger vertreten.

4.4 Komorbiditäten der Patienten

In der Gesamtkohorte ließ sich bei sechs (Gesamt: 9,7%; Post-Metastasektomie: 15,2% vs. Konservative Therapie: 3,4%) Patienten nachweislich eine COPD bestimmen. Aktive Raucher waren 20 (ges.: 32,3%; PM: 27,3% vs. KT: 38,0%) Patienten.

An einer Gefäßerkrankung im Rahmen einer pAVK waren vier (ges.: 6,5%; PM: 3% vs. KT: 10,3%) Patienten erkrankt. Ein diagnostizierter Diabetes mellitus fand sich bei insgesamt fünf (ges.: 8,1%; PM: 6,1% vs. KT: 10,3%) Patienten, so auch die Dyslipidämie (ges.: 8,1%, PM: 9,1% vs. KT: 6,9%). Eine Adipositas im Sinne eines BMI über dreißig konnte bei neun (ges.: 14,5%; PM: 15,2% vs. KT: 13,8%) Patienten beobachtet werden. Untergewicht im Sinne eines BMI unter 18,5 konnte bei zwei (ges.: 3,2%, PM: 3,0% vs. KT: 3,4) Patienten gemessen werden. Zehn (ges.: 16,1%; PM: 15,2 vs. KT: 17,2%) Patienten wiesen eine Tumorerkrankung unabhängig der für die Studie relevanten Tumore auf. Jeweils zwei Patienten hatten in der Vorgeschichte bereits einen Schlaganfall (ges.: 3,2%, PM: 3,0% vs. KT: 3,4%) erlitten oder standen unter medikamentöser Immunsuppression (ges.: 3,2%, PM: 3,0% vs. KT: 3,4%). Es zeigte sich, dass sich die beiden Subgruppen vor allem in den Parametern COPD, Raucherstatus und pAVK unterschieden, wobei in der metastasektomierten Subgruppe der Anteil der COPD-Patienten erhöht war, sich aber in der konservativ behandelten Subgruppe prozentual mehr Raucher und pAVK-Patienten befanden.

Der einfacheren statistischen Auswertung wegen wurden die Patienten in drei Gruppen gegliedert: Ohne Vorerkrankungen, 1-2 Vorerkrankungen und drei oder mehr Vorerkrankungen. Es fanden sich 14 (ges.: 27,5%; PM: 31,0% vs. KT: 22,7%) der Patienten ohne jegliche Vorerkrankungen. 30 (ges.: 58,8%; PM: 58,6% vs. KT: 59,1%) Patienten wurden in der Vergangenheit mit einer oder zwei Vorerkrankungen diagnostiziert und sieben (ges.: 13,7%; PM: 10,3% vs. KT: 18,2%) Patienten wiesen drei oder mehr Vorerkrankungen auf.

Es zeigte sich, dass metastasektomierte Patienten in der Gruppe ohne Vorerkrankungen prozentual deutlich stärker vertreten waren als konservativ behandelte. In der Gruppe der Patienten mit drei oder mehr chronischen Vorerkrankungen bildeten konservativ behandelte Patienten jedoch den Großteil. In der Gruppe der Patienten mit 1-2 Vorerkrankungen waren beide Subgruppen prozentual gleich stark vertreten.

	Gesamte Kohorte (n=62)	Metastasektomie (n=33)	Konservative Therapie (n=29)	Signifikanz (Chi Quadrat)	Signifikanz (Fishers Exakt)
Alter bei Therapie (Median)	60 (Range 32-80)	60 (Range 33-80)	59,5 (Range 32-80)	0,392	
Männliches Geschlecht (%)	62,9	57,6	69,0	0,354	0,434
ASA-Klassifikation:					
ASA-Klassifikation 1 (%)	4,9	0,0	10,0	0,137	0,232
ASA-Klassifikation 2 (%)	26,8	28,6	25,0	0,796	1,0
ASA-Klassifikation 3 (%)	58,5	57,1	60,0	0,853	1,0
ASA-Klassifikation 4 (%)	9,8	14,3	5,0	0,317	0,606
ASA-Klassifikation Mittelwert	2,73	2,86	2,6	0,381	
ECOG-Score:					
ECOG 0 (%)	58,5	64,0	50,0	0,375	0,518
ECOG 1 (%)	31,7	32,0	31,3	0,960	1,0
ECOG 2 (%)	2,4	0,0	6,3	0,206	0,390
ECOG 3 (%)	7,3	4,0	12,5	0,308	0,550
ECOG Mittelwert	0,59	0,44	0,81	0,415	
Komorbiditäten:					
BMI Durchschnitt	25,82	25,3	26,4	0,612	
COPD (%)	9,7	15,2	3,4	0,101	0,190
Asthma bronchiale (%)	8,1	9,1	6,9	0,747	1,0
Raucher (%)	32,2	27,3	38,0	0,393	0,552
pAVK (%)	6,5	3,0	10,3	0,255	0,336
Diabetes Mellitus (%)	8,1	6,1	10,3	0,532	0,654
Dyslipidämie (%)	8,1	9,1	6,9	0,711	1,0
Adipositas (%)	14,5	15,2	13,8	0,709	1,0
Tumorerkrankung (%)	16,1	15,2	17,2	0,766	1,0
Apoplex (%)	3,2	3,0	3,4	0,95	1,0
Immunsuppression (%)	3,2	3,0	3,4	0,95	1,0
Keine Vorerkrankung (%)	27,5	31,0	22,7	0,510	0,546
1-2 Vorerkrankungen (%)	58,8	58,6	59,1	0,973	1,0
≥3 Vorerkrankungen (%)	13,7	10,3	18,2	0,421	0,447

Tabelle 1

Abkürzungen: ASA = American Society of Anaesthesiologists, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, BMI = Body-Mass-Index, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

4.5 Krankheitscharakteristika

4.5.1. Lokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors zeigte sich nach absteigender Häufigkeit folgendermaßen. Die meisten Karzinome bildeten sich im Oro- oder Hypopharynx mit 21 (35,0%; 29,0% vs. 41,4%) der ermittelbaren Fälle. Darauf folgen Neoplasien in der Parotis mit 14 (23,3%; 32,3% vs. 13,8%) Patienten und Larynx (13,3%, 16,1% vs. 10,3%) bzw. Zunge einschließlich Zungengrund (13,3%, 6,5% vs. 20,7%) mit jeweils acht Patienten. Die Tonsillen waren in fünf (8,3%; 12,9% vs. 3,4%) Fällen betroffen und andere Lokalisationen lassen sich auf vier (6,7%; 3,2% vs. 10,3%) Fälle zusammenfassen.

Es wurde ersichtlich, dass sich die beiden Untergruppen hinsichtlich der Lokalisation des Primarius unterschieden. In der Gruppe der metastasectomierten Patienten waren prozentual mehr Primarien an den Lokalisationen Parotis, Larynx und Tonsille zu finden. An anderen Lokalisationen wie dem Oro- oder Hypopharynx, der Zunge einschließlich Zungengrund und anderen Lokalisationen zeigten sich überwiegend Patienten mit konservativer Therapie. Jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant.

4.5.2. Histologie

Es zeigten sich in der Gesamtkohorte die verschiedenen histopathologischen Einordnungen der Karzinome nach absteigender Häufigkeit wie folgt. Plattenepithelkarzinome traten am häufigsten bei 33 (53,2%; 45,5% bzw. 62,1%) Patienten auf. Darauf folgten adenoidzystische Karzinome mit zehn (16,1%; 21,2% bzw. 10,3%) Betroffenen und Adenokarzinome mit acht (12,9%; 18,2% bzw. 6,9%) Erkrankten. Azinuszellkarzinome zeigten sich bei sechs (9,7%; 9,1% bzw. 10,3%) der Patienten. Weitere Tumorentitäten traten bei fünf (8,1%; 6,1% bzw. 10,3%) Patienten auf.

Während in der Gruppe der metastasectomierten Patienten anteilig deutlich mehr adenoidzystische Karzinome und Adenokarzinome vertreten waren, waren Plattenepithelkarzinome im Vergleich zur konservativ behandelten Subgruppe relativ selten. Dennoch stellten Plattenepithelkarzinome in beiden Subgruppen den größten Teil dar. Bei Azinuszellkarzinomen und Karzinomen nicht explizit aufgeführter Entitäten war der Prozentsatz der beiden Subgruppen nicht stark unterschiedlich. Alle Unterschiede der Verteilung der histologischen Subtypen der Primarien waren nicht signifikant.

Weitere Tumormarker wie das Protein p16, das sich in insgesamt sieben (ges.: 11,3%; PM: 18,2% vs. KT: 3,4%) nachweisen ließ, wurden ebenfalls erfasst. So fand sich ein positiver HPV-Nachweis bei elf (ges.: 17,7%; PM: 21,2% vs. KT: 13,8%) der Patienten. PDL-1-Expression konnte in sieben (ges.: 11,3%; PM: 12,1% vs. KT 10,3%) Fällen bewiesen werden. In insgesamt zehn (ges.: 16,1%; PM: 15,2% vs. KT: 17,2%) Fällen war der Tumor bereits in

eine Perineuralscheide, in acht (ges.: 12,9%; PM: 0% vs. KT: 27,6%) Fällen in ein Lymphgefäß und in Null (0%) Fällen in ein Blutgefäß eingewachsen.

Die im Vergleich der beiden Subgruppen in der metastasectomierten Gruppe erhöhten Prozentwerte in den Kategorien p16+ und HPV+ sprechen dafür, dass besonders Patienten mit Tumorbildung aufgrund einer HPV-Infektion für eine Operation von Lungenmetastasen geeignet sind und von dieser profitieren. Es fand sich in der Subgruppe der metastasectomierten Patienten kein Fall einer Lymphangiosis Carcinomatosa, dies ist jedoch kein Ausschlusskriterium für eine operative Vorgehensweise. Im PDL-1-Status und der Perineuralscheideninvasion der beiden Subgruppen gab es prozentual nur geringe Unterschiede.

4.5.3. Staging und Grading

Bei der Ermittlung des T-Stadiums, das die Ausdehnung eines Tumors beschreibt, zeigte sich, dass sich sieben (11,7%; 9,7% vs. 13,8%) der Tumore im Stadium pT1 befanden. Die Häufigkeiten zeigten sich steigend mit dem Tumorstadium. So fanden sich 13 (ges.: 21,7%; PM: 12,9% vs. KT: 31,0%) der Tumore bereits in Stadium pT2, 17 (ges.: 28,3%; PM: 32,3% vs. KT: 24,1%) in Stadium pT3 und 23 (ges.: 38,3%; PM: 45,2% vs. KT: 31,0%) bereits in Stadium pT4.

In beiden Subgruppen zeigte sich der Trend zu höherer Tumorgöße. So hatten die Stadien pT3 und pT4 in beiden Subgruppen gemeinsam jeweils einen addierten Prozentsatz von über 50%. Jedoch war der Trend zu hohen T-Stadien in der metastasectomierten Subgruppe stärker. Der prozentuale Anteil der Patienten in den Stadien pT1 und pT2 war in der metastasectomierten Subgruppe stets kleiner als in der konservativ behandelten. Besonders war dies im Hinblick auf das Stadium pT2 zu betrachten. In höheren T-Stadien zeigte sich stets ein höherer Prozentsatz an metastasectomierten Patienten. Besonders deutlich zeigte sich dies bei den Patienten im Stadium pT4. Dies deutet darauf hin, dass besonders bei hohen T-Stadien eine Operation der Metastase indiziert ist und bei niedrigeren T-Stadien eine konservative Therapie in Frage kommt. Keiner der Unterschiede der beiden Subgruppen war statistisch signifikant.

Weiterhin wurde der pN-Status bestimmt. Es fanden sich 22 (ges.: 36,7%; PM: 41,9% vs. KT: 31,0%) Patienten mit pN0. Mit pN1 zeigten sich nur sieben (ges.: 11,7%; PM: 19,4% vs. KT: 3,4%) Patienten, während sich mit pN2 26 (ges.: 43,3%; PM: 32,3% vs. KT: 55,2%) Patienten finden ließen. Mit pN3 wiederum sank die Zahl auf fünf (ges.: 8,3%; PM: 6,5% vs. KT 10,3%) Patienten.

Die Trends der beiden Subgruppen divergierten hinsichtlich des N-Status. Während die Subgruppe der metastasectomierten deutlich höhere Prozentsätze als die konservativ behandelte Gruppe in den Kategorien pN0 und pN1 aufwies, zeigte jene höhere Werte in den Kategorien pN2 und pN3. In der Kategorie pN0 unterschieden sich die Prozentwerte der

beiden Subgruppen um etwa 10%, in den Kategorien pN1 und pN2 um etwa 20%. Dies weist darauf hin, dass, obwohl sich auch 30% der Patienten der metastasektomierten Subgruppe mit einem N-Status von pN3 präsentiert, besonders Patienten mit niedrigen N-Stadien für die Metastasektomie in Frage kommen und von dieser profitieren.

Die Unterschiede der beiden Subgruppen waren, obwohl die p-Werte der Kategorien pN1 und pN2 sehr niedrig sind, nicht statistisch signifikant.

Es gab keinen Patienten, bei dem nach Grading-Skala ein G1-Status festgestellt werden konnte. 18 (ges.: 48,6%; PM: 50% vs. KT: 47,6%) der Patienten wiesen den in dieser Studie niedrigsten Grading-Status G2 auf, während ein Status von G3 sich bei 19 (ges.: 51,4%; PM: 50% vs. KT: 52,4%) der Patienten zeigte. Es wurde kein Patient mit einem Status über G3 diagnostiziert.

Hierbei zeigte sich weder ein Trend innerhalb der beiden Subgruppen noch ließen sich Unterschiede der beiden Gruppen erarbeiten. Das Grading des Primarius scheint keinen Einfluss auf die Wahl der Behandlungsmodalität auszuüben. Die Unterschiede der beiden Subgruppen waren nicht signifikant.

	Gesamte Kohorte (n=62)	Metastasektomie (n=33)	Konservative Therapie (n=29)	Signifikanz (Chi Quadrat)	Signifikanz (Fishers Exakt)
Lokalisation Primarius:					
Oro- oder Hypopharynx (%)	35,0	29,0	41,4	0,349	0,423
Parotis (%)	23,3	32,3	13,8	0,121	0,139
Larynx (%)	13,3	16,1	10,3	0,309	0,432
Zunge einschließlich Zungengrund (%)	13,3	6,5	20,7	0,085	0,128
Tonsille (%)	8,3	12,9	3,4	0,213	0,359
Andere (%)	6,7	3,2	10,3	0,237	0,329
Histologie Primarius:					
PEC (%)	53,2	45,5	62,1	0,191	0,213
Adenoidzystisches Karzinom (%)	16,1	21,2	10,3	0,246	0,312
Adenokarzinom (%)	12,9	18,2	6,9	0,186	0,264
Azinuszellkarzinom (%)	9,7	9,1	10,3	0,868	1,0
Weitere Entitäten (%)	8,1	6,1	10,3	0,536	0,658
Immunhistochemie Primarius					
P16+ (%)	11,3	18,2	3,4	0,416	0,559
HPV+ (%)	17,7	21,2	13,8	0,391	0,653
PDL-1+ (%)	11,3	12,1	10,3	0,262	0,334
Perineuralscheiden- invasion (%)	16,1	15,2	17,2	0,463	0,650
Lymphangiosis Carcinomatosa (%)	12,9	0	27,6	0,002	0,003
Hämangiosis Carcinomatosa (%)	0	0	0	-	-

Tabelle 2

Abkürzungen: PEC = Plattenepithelkarzinom, HPV = Humanes Papillomvirus, PDL-1 = Programmierter Zelltodligand-1

	Gesamte Kohorte (n=62)	Metastasektomie (n=33)	Konservative Therapie (n=29)	Signifikanz (Chi Quadrat)	Signifikanz (Fishers Exakt)
pT1 (%)	11,7	9,7	13,8	0,620	0,701
pT2 (%)	21,7	12,9	31,0	0,088	0,121
pT3 (%)	28,3	32,3	24,1	0,485	0,573
pT4 (%)	38,3	45,2	31,0	0,261	0,298
N-Status:					
pN0 (%)	36,7	41,9	31,0	0,381	0,431
pN1 (%)	11,7	19,4	3,4	0,055	0,104
pN2 (%)	43,3	32,3	55,2	0,073	0,117
pN3 (%)	8,3	6,5	10,3	0,586	0,666
Grading:					
G1 (%)	0	0	0	-	-
G2 (%)	48,6	50,0	47,6	0,886	1,0
G3 (%)	51,4	50,0	52,4	0,886	1,0
Therapie des Primarius:					
Resektion (%)	90,3	93,9	86,2	0,304	0,405
Radiatio (%)	82,3	78,8	86,2	0,136	0,166
Chemotherapie (%)	58,1	54,5	62,2	0,526	0,603

Tabelle 3

4.5.4. Beschreibung der Metastasen

Der Zeitraum des krankheitsfreien Intervalls bis zur Metastasenbildung betrug im Median etwa zwei Jahre, genauer 24 Monate (95%-KI: 12,23-35,77) bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 224 Monaten. Der Medianwert der metastasektomierten Subgruppe betrug 35 Monate (95%-KI: 22,28-47,73) bei einem Minimum von null und einem Maximum von 224 Monaten. In der konservativ behandelten Subgruppe betrug das mediane krankheitsfreie Intervall 14 Monate (95%-KI: 5,03-22,97) bei einem Minimum von null und einem Maximum von 96 Monaten. Die Unterschiede der krankheitsfreien Intervalle waren statistisch signifikant ($p=0,003$).

Bei der Bestimmung der Metastasen ließen sich 19 (ges.: 47,5%; PM: 53,3% vs. KT: 30,0%) Fälle singulärer Metastasen finden. Multiple Metastasen wiesen 21 (ges.: 52,5%; PM: 46,7% vs. KT: 70,0%) der Patienten auf. Im Folgenden werden die genauen Metastasenzahlen genannt.

Acht (ges.: 20,0%; PM: 20,0% vs. KT: 20,0%) Patienten wiesen zwei Metastasen auf, während nur ein (ges.: 2,5%; PM: 0% vs. KT: 10,0%) Patient drei Metastasen zeigte. Vier Metastasen wurden bei fünf (ges.: 12,5%; PM: 13,3% vs. KT: 10,0%) Patienten und sechs Metastasen bei einem (ges.: 2,5%; PM: 0% vs. KT: 10,0%) Patienten diagnostiziert. Weitere sechs (ges.: 15,0%; PM: 13,3% vs. KT: 20%) Patienten wiesen eine nicht messbare Zahl an Metastasen im Sinne einer Pleurakarzinose auf.

Es wird aus dem Vergleich der Subgruppen ersichtlich, dass die metastasektomierten Patienten zu geringeren Metastasenzahlen tendierten als die Patienten im konservativ behandelten Studienarm. Der Unterschied der beiden Subgruppen war jedoch nicht signifikant. Die Größe der jeweiligen Lungenmetastasen lag im Mittel bei 1,63cm und im Median bei 1,35cm mit einer minimalen Größe von 0,2cm und einer maximalen Größe von 5,0cm. In den beiden Subgruppen lag die mittlere Größe der Lungenmetastasen bei 1,61cm bzw. 1,76cm und die mediane Größe bei 1,35cm bzw. 1,75cm bei einer minimalen und maximalen Größe von 0,2cm-5cm bzw. 0,9cm-2,7cm.

Acht (ges.: 28,6%; PM: 29,2% vs. KT: 25,0%) Patienten wiesen einen Metastasendurchmesser von unter einem Zentimeter auf. Die meisten Patienten, 13 (ges.: 46,4%; PM: 46,4% vs. KT: 25,0%) an der Zahl, hatten Metastasen im Bereich zwischen einschließlich einem und zwei Zentimetern Durchmesser. Nur sieben (ges.: 25,0%; PM: 20,8% vs. KT: 50,0%) Patienten wiesen Metastasen auf, die größer als zwei Zentimeter waren.

Es zeigte sich ein Trend der metastasektomierten Patienten zu kleinen Metastasen, während in der Subgruppe der konservativ behandelten Subgruppe verhältnismäßig viele Patienten relativ große Metastasen aufwiesen. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Die Metastasen manifestierten sich am häufigsten einseitig rechtsseitig mit 24 (ges.: 46,2%; PM: 56,3% vs. KT: 30,0%) Fällen im Gegensatz zu einseitig linksseitigem Befall mit elf (ges.:

21,2%; PM: 25,0% vs. KT: 15,0%) Fällen. Bipulmonale Metastasierung fand sich in 17 (ges.: 32,7%; PM: 18,8% vs. KT: 55,0%) Fällen.

Es zeigte sich in der metastasektomierten Subgruppe ein Trend zur monopulmonalen rechtsseitigen Metastasierung. Auch in der Untergruppe der konservativ behandelten Patienten zeigte sich bei der monopulmonalen Metastasierung ein Trend von rechts gegenüber links. Jedoch zeigte sich in dieser Gruppe ebenso ein hoher Prozentsatz an Patienten mit bipulmonaler Metastasierung. Die Unterschiede der beiden Subgruppen waren nur in ihrer Unterscheidung nach mono- oder bipulmonaler Metastasierung statistisch signifikant.

Genauer bestimmen ließ sich die Metastasierung nach Lungenlappen. Im rechten Oberlappen fanden sich Metastasen bei 16 (ges.: 38,1%; PM: 32,1% vs. KT: 50,0%). Im rechten Mittellappen fanden sich bei zehn (ges.: 23,81%; PM: 25,0% vs. KT: 21,4%) Patienten Metastasen und im rechten Unterlappen ebenfalls bei zehn (ges.: 23,81%; PM: 32,1% vs. KT: 7,1%) Patienten. Im linken oberen Lungenlappen fanden sich Metastasen bei insgesamt zehn (ges.: 23,81%; PM: 14,3% vs. KT: 42,9%) und im Unterlappen bei 13 (ges.: 30,95%; PM: 32,1% vs. KT: 28,6%) Patienten. Da Patienten mit mehreren Metastasen in verschiedene Kategorien gleichzeitig fallen können übersteigen die addierten Prozentzahlen in diesem Fall 100%.

Es zeigte sich hier innerhalb der Gruppe mit rechtsseitigen Metastasen in der Subgruppe der konservativ behandelten Patienten ein Trend zu Metastasen des Oberlappens und eine Abnahme der Wahrscheinlichkeit der Manifestation von Lungenmetastasen über den Mittellappen zum Unterlappen, während in der Subgruppe der metastasektomierten Patienten sich hinsichtlich der Metastasierung der rechten Lungenseite kein Trend über die Verteilung über die einzelnen Lungenlappen abzeichnete. Auf der linken Lungenseite zeigte sich in der Subgruppe der Metastasektomierten ein Trend zum Unterlappen, während sich in der Subgruppe der konservativ Behandelten eine gegensätzliche prozentuale Verteilung finden ließ, die mehr Metastasen im Oberlappen anzeigte.

	Gesamte Kohorte (n=62)	Metastasektomie (n=33)	konservative Therapie (n=29)	Signifikanz (Chi-Quadrat)	Signifikanz (Fishers Exakt)
Medianes KFI (Monate)	24 (95%-KI: 12,23-35,77)	35 (95%-KI: 22,28-47,73)	14 (95%-KI: 5,03-22,97)		
Metastasen					
Singulär (%)	47,5	53,3	30,0	0,201	0,281
Multiple (%)	52,5	46,7	70,0	0,201	0,281
Links (%)	21,2	25,0	15,0	0,390	0,497
Rechts (%)	46,2	56,3	30,0	0,065	0,089
Bipulmonal (%)	32,7	18,8	55,0	0,007	0,014
Größe					
Mediane Größe (cm)	1,35 (Range 0,2-5,0)	1,35 (Range 0,2-5,0)	1,75 (Range 0,9-2,7)	0,639	
< 1cm (%)	28,6	29,2	25,0	0,864	1,0
1cm ≤ X ≤ 2cm (%)	46,4	50	25,0	0,353	0,6
> 2cm (%)	25	20,8	50,0	0,212	0,253
Lungenlappen					
Rechter Oberlappen (%)	38,1	32,1	50,0	0,261	0,322
Rechter Mittellappen (%)	23,8	25,0	21,4	0,789	1,0
Rechter Unterlappen (%)	23,8	32,1	7,1	0,073	0,125
Linker Oberlappen (%)	23,8	14,3	42,9	0,082	0,136
Linker Unterlappen (%)	31	32,1	28,6	0,469	0,719

Tabelle 4

Abkürzungen: KFI = Krankheitsfreies Intervall

4.6 Therapie der Metastasen

Von allen metastasektomierten Patienten erhielten 21 (67,7%) der Patienten eine Keilresektion des Lungengewebes. Drei (9,7%) Patienten wurden segmentektomiert. Die Lobektomie wurde in sechs (19,4%) Fällen als Operationsverfahren gewählt. Eine Pneumektomie fand in nur einem (3,2%) Fall statt.

Auch die metastasektomierten Patienten erhielten in 25 (75,8%) Fällen zusätzliche konservative Therapien. Keine konservative Behandlung erhielten sieben (21,2%) Patienten. Es lässt sich weiterhin die Art der Therapie darstellen. 18 (72,0%) Patienten erhielten eine rein medikamentöse Therapie. Zwei (8%) der Patienten wurden mit einer Radiatio therapiert. Eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie erhielten fünf (20%) Patienten.

Es lässt sich weiter unterteilen nach der Art der chemotherapeutischen Behandlung. Erhielten Patienten im Behandlungsverlauf mehrere verschiedene Therapieformen, werden sie in mehreren Kategorien aufgeführt, die addierten Prozentwerte übersteigen damit 100%. Prozente werden anteilig der 23 (100%) konservativ behandelten Patienten angegeben. Die chemotherapeutische Behandlung nach Vermorken/EXTREME-Schema wurde in zwei (8,7%) Fällen angewandt. 19 (82,6%) Patienten erhielten eine Platinbasierte Therapie in anderer Kombination. Eine Mono-Immuntherapie (mit z.B.: Cetuximab, Nivolumab, Pembrolizumab, Trastuzumab, Denosumab) fand in neun (39,1%) Fällen Verwendung. Eine andere medikamentöse Therapie erhielten sieben (30,4%) Patienten.

Im Studienarm der konservativ behandelten Patienten wurden 22 (78,6%) Patienten rein medikamentös behandelt. Eine rein radiotherapeutische Therapie bekamen zwei (7,1%) der Patienten. Und eine Kombinationstherapie wurde bei vier (14,3%) Patienten angewandt.

Es lässt sich weiter unterteilen nach der Art der medikamentösen Behandlung. Erhielten Patienten im Behandlungsverlauf mehrere verschiedene Therapien, werden sie in mehreren Kategorien aufgeführt, die addierten Prozentwerte übersteigen damit 100%. Prozente werden anteilig der 26 (100%) der konservativ behandelten Patienten angegeben. Die chemotherapeutische Behandlung nach Vermorken/EXTREME-Schema wurde in sieben (26,9%) Fällen angewandt. 21 (80,8%) Patienten erhielten eine Platinbasierte Therapie in anderer Kombination. Eine Mono-Immuntherapie (mit z.B.: Cetuximab, Nivolumab, Pembrolizumab, Trastuzumab, Denosumab) fand in elf (42,3%) Fällen Verwendung. Eine andere chemotherapeutische Therapie erhielten sechs (20,1%) Patienten.

4.7 Komplikationen

Im Patientenstamm der metastasektomierten Patienten zeigte sich bei elf (33,33%) Operationen eine Komplikation. Es musste insgesamt in zwei (6,1%) der Fälle eine Rethorakotomie erfolgen. Davon eine nach einer Keilresektion (4,76% aller Keilresektionen), die andere nach einer Lobektomie (16,67% aller Lobektomien). In allen Fällen war die

Rethorakotomie aufgrund einer protrahierten Fistel notwendig. Ein postoperativer Pneumothorax ließ sich bei zehn (30,3%) Patienten beobachten. Davon in vier Fällen nach Keilresektion (19,05% aller Keilresektionen), in einem Fall nach Segmentektomie (33,33% aller Segmentektomien), in drei Fällen nach Lobektomie (50% aller Lobektomien) und in zwei Fällen bei nicht eruierbaren OP-Verfahren.

Fremd- oder Eigenblut wurde in keinem Fall transfundiert. Eine Pneumonie zeigte sich postoperativ in zwei (6,1%) Fällen. Hier war eine Rückverfolgung des OP-Verfahrens jedoch aufgrund mangelnder Dokumentation nicht mehr möglich. Eine zusätzliche Thoraxdrainage wurde in keinem Fall benötigt. Alle Patienten wurden aufgrund der aufgetretenen Komplikationen adäquat behandelt. Selbstverständlich können bei einem Patienten mehrere Komplikationen aufgetreten sein.

Somit ergab sich für alle Keilresektionen mit einer oder mehreren Komplikationen eine Quote von 19,05%. Für alle Segmentektomien ergibt sich eine Komplikationsquote von 33,33%. Für alle durchgeführten Lobektomien ergab sich eine Quote von 66,67%. Bei der einzigen durchgeführten Pneumektomie war keine Komplikation aufgeführt. Für zwei Patienten, die beide jeweils einen Pneumothorax und eine Pneumonie erlitten, war das OP-Verfahren nicht rückverfolgbar.

Es zeigte sich, dass ein radikaleres Operationsverfahren mit einer größeren Komplikationsquote einherging. Nicht-anatomische Operationsverfahren hatten somit hinsichtlich der Komplikationsquote einen Vorteil gegenüber den anatomischen Verfahren.

Die postoperative Liegedauer betrug im Median fünf Tage (95%-KI: 3,85-6,15) mit einem Minimum von zwei Tagen und einem Maximum von zwölf Tagen. Zwölf (36,4%) Patienten mussten postoperativ intensivmedizinisch betreut werden. Dabei ergab sich ein Maximum von drei Intensivtagen bei einem Medianwert von eins.

Für die Untergruppe der Patienten, die eine Keilresektion erhalten hatte, ergab sich eine mediane Liegedauer im Krankenhaus mit vier (95%-KI: 2,66-5,4) Tagen bei einem Minimum von zwei und einem Maximum von 8 Tagen. Für segmentektomierte Patienten betrug die mediane Liegedauer drei Tage (95%-KI: nicht ermittelbar). Für Patienten mit Lobektomie ergab sich die mediane Liegedauer mit acht Tagen (95%-KI: 4,779-11,221) bei einem Minimum von fünf und einem Maximum von 12 Tagen.

Bei den segmentektomierten Patienten dauerte die Intensivbetreuung im Median einen Tag (95%-KI: nicht ermittelbar). In der Gruppe der lobektomierten Patienten betrug die Dauer der Intensivbetreuung im Median einen Tag (95%-KI: 0,416-1,584) bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von drei Tagen.

Im Rahmen der 30-Tages Mortalität waren keine Todesfälle zu verzeichnen. Eine stationäre Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen war in fünf (15,2%) Fällen notwendig.

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der konservativen Weiterbehandlung nach Metastasektomie erfolgte in drei (9,1%) Fällen.

Die Nebenwirkungen der rein konservativ behandelten Patienten gliederten sich folgendermaßen: Insgesamt wiesen 16 (55,2%) Patienten Nebenwirkungen auf. Im gesamten Kollektiv erlitten zwei (6,9%) Patienten eine dauerhafte Nierenschädigung mit Senkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), zwei (6,9%) weitere Patienten erlitten eine Hämatopoesestörung und zwölf (41,4%) Patienten erlebten weitere mildere Nebenwirkungen. Ein Patient des konservativ behandelten Patientenstamms (3,5%) verstarb innerhalb von dreißig Tagen nach Erstdiagnose der Lungenmetastase. Stationär betreut wurden im Rahmen von dreißig Tagen nach Diagnosestellung fünf (17,2%) Patienten.

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der rein konservativen Therapie erfolgte in sieben (24,1%) Fällen.

Der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen jeglicher Art im Vergleich der Gruppe der metastasektomierten Patienten mit den konservativ behandelten Patienten wies im Pearson-Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz von $p=0,084$ und im Fischer-Exakt Test eine Signifikanz von $p=0,070$ auf. Das Ergebnis war nicht signifikant.

	Gesamte Kohorte (n=62)	Metastasektomie (n=33)	Konservative Therapie (n=29)	Signifikanz (Chi-Quadrat)	Signifikanz (Fishers Exakt)
Pulmonale Metastasektomie					
Keilresektion (%)		67,7			
Segmentektomie (%)		9,7			
Lobektomie (%)		19,4			
Pneumektomie (%)		3,2			
Konservative Therapie (%)					
Strahlentherapie (%)		8	7,1		
Chemotherapie (%)		72	78,6		
Radiochemotherapie (%)		20	14,3		
Art der konservativen Therapie					
Vermorfen/EXTREME (%)		8,7	26,9	0,044	0,070
Platinbasiert (%)		82,6	80,8	0,223	0,290
Immuntherapie (%)		39,1	42,3	0,370	0,423
Andere (%)		30,4	20,1	0,960	1,0

Tabelle 5

	Gesamte Kohorte (n=62)	Metastasektomie (n=33)	Konservative Therapie (n=29)	Signifikanz (Chi-Quadrat)	Signifikanz (Fishers Exakt)
Nebenwirkungen OP					
Gesamt (%)		33,33			
Re-Thorakotomie (%)		6,1			
Bluttransfusion (%)		0			
Pneumonie (%)		6,1			
Pneumothorax (%)		30,3			
Zusätzliche Thoraxdrainage (%)		0			
Kardiale Komplikation (%)		6,1			
Mediane Liegedauer (Tage)		5 (95%-KI: 3,85-6,15)			
Intensivbetreuung (%)		36,4			
Mediane Intensivtage		1			
30-Tage Re-Admission (%)		15,2	17,2		
30-Tage Mortalität (%)		0	3,5		
Rezidiv (%)		30,3			
Medianes Rezidivfreies Überleben (Monate)		10 (95%-KI: 5,45-14,56)			
Nebenwirkungen konservative Therapie					
Unterbrechung/Abbruch (%)		9,1	24,1	0,203	0,299
Nebenwirkungen gesamt (%)			55,2		
Nierenschädigung (%)			6,9		
Hämatopoesestörung (%)			6,95		
Milde Nebenwirkungen (%)			41,4		

Tabelle 6

4.8 Überlebensanalyse

Das Follow-up der Patientenkohorte dieser Arbeit lag im Median bei 18 Monaten mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 99 Monaten. Insgesamt vier (6,5%) Patienten waren lost of Follow-up. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren noch 31 Patienten nachweislich am Leben. 27 Patienten waren während des Beobachtungszeitraums verstorben. Das genaue Überleben von Behandlungsbeginn bis zum Auswertungs- oder Todestag konnte jedoch nur bei insgesamt 52 Patienten nachverfolgt werden. Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab für das Patientenkollektiv ein medianes Überleben von 48 (95%-KI: 20,85-75,15) Monaten. Das 1-Jahres-Überleben (Überleben > 12 Monate) betrug 79,7%. Das 3-Jahres-Überleben (Überleben > 36 Monate) betrug 48,8%. Das 5-Jahres-Überleben (Überleben > 60 Monate) betrug 33,3%.

4.8.1. Patienten mit konservativer Therapie

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren noch sechs Patienten nachweislich am Leben. 20 Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraums. Ein exaktes Follow-up von Behandlungsbeginn bis zum Versterbedatum oder dem Zeitpunkt der Auswertung ließ sich bei zwanzig (69,0%) Patienten durchführen. Bei neun (31,0%) Patienten konnte keine exakte Nachverfolgung durchgeführt werden.

Das mediane Überleben beträgt in diesem Arm der Studie eineinhalb Jahre, genauer 18 Monate (95%-KI: 14,06-21,94) bei einem Minimum von 0 Monaten und einem Maximum von 85 Monaten. Das 1-Jahres-Überleben betrug 64,3%, das 3-Jahres-Überleben betrug 30,4% und das 5-Jahres-Überleben betrug 20,0%.

Ein rezidivfreies Intervall ließ sich bei den konservativ behandelten Patienten nicht feststellen.

4.8.2. Patienten mit operativer Therapie

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren noch 25 Patienten nachweislich am Leben. Sieben Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Das postoperative Überleben von Behandlungsbeginn bis zum Todesdatum oder dem Zeitpunkt der Auswertung konnte bei 32 (97,0%) Patienten erfasst werden. Bei einem Patienten (3,0%) konnte kein exaktes Follow-Up stattfinden.

Das Mediane Überleben betrug 65 Monate (95%-KI: 25,33-104,67) mit einem Minimum von zwei Monaten und einem Maximum von 99 Monaten. Das 1-Jahres-Überleben betrug 93,5%, das 3-Jahres-Überleben 72,2% und das 5-Jahres-Überleben 53,4%.

Ein diagnostiziertes Rezidiv der Lungenmetastase zeigte sich in zehn (30,3%) Fällen.

Das rezidivfreie Überleben betrug dabei im Median etwa ein Jahr, genauer zehn Monate (95%-KI: 5,45-14,56) mit einem Minimum von Null und einem Maximum von 37 Monaten.

	Gesamte Kohorte (n=62)	Metastasektomie (n=33)	konservative Therapie (n=29)	Signifikanz
Medianes Überleben (Monate)	48 (95%-KI: 20,85- 75,15)	65 (95%-KI: 25,33- 104,67)	18 (95%-KI: 14,06- 21,94)	<0,001
1-Jahres-Überleben (%)	79,7	93,5	64,3	0,008
3-Jahres-Überleben (%)	48,8	72,2	30,4	0,01
5-Jahres-Überleben (%)	33,3	53,4	20	0,04

Tabelle 7

4.9 Prognostische Parameter

4.9.1. Einfluss Behandlungsmodalität

Im Vergleich der beiden Behandlungsmodalitäten zeigten Patienten in der operativ behandelten Subgruppe bei der Betrachtung des KFI ein deutlich längeres KFI als Patienten die konservativ therapiert wurden. Der Unterschied war signifikant ($p=0,004$).

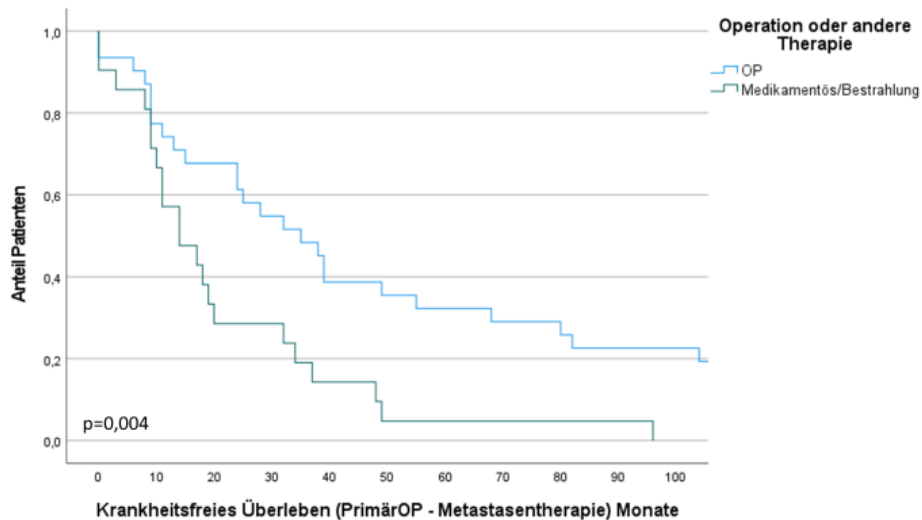


Abbildung 1

Auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Operation gegenüber der konservativen Behandlung. Das Ergebnis war signifikant ($p<0,001$). Im Ein- ($p=0,008$), Drei- ($p=0,01$) und Fünf-Jahres-Überleben ($p=0,04$) zeigte sich eine Überlegenheit des operativen Behandlungsansatzes. Alle diese Ergebnisse waren signifikant.

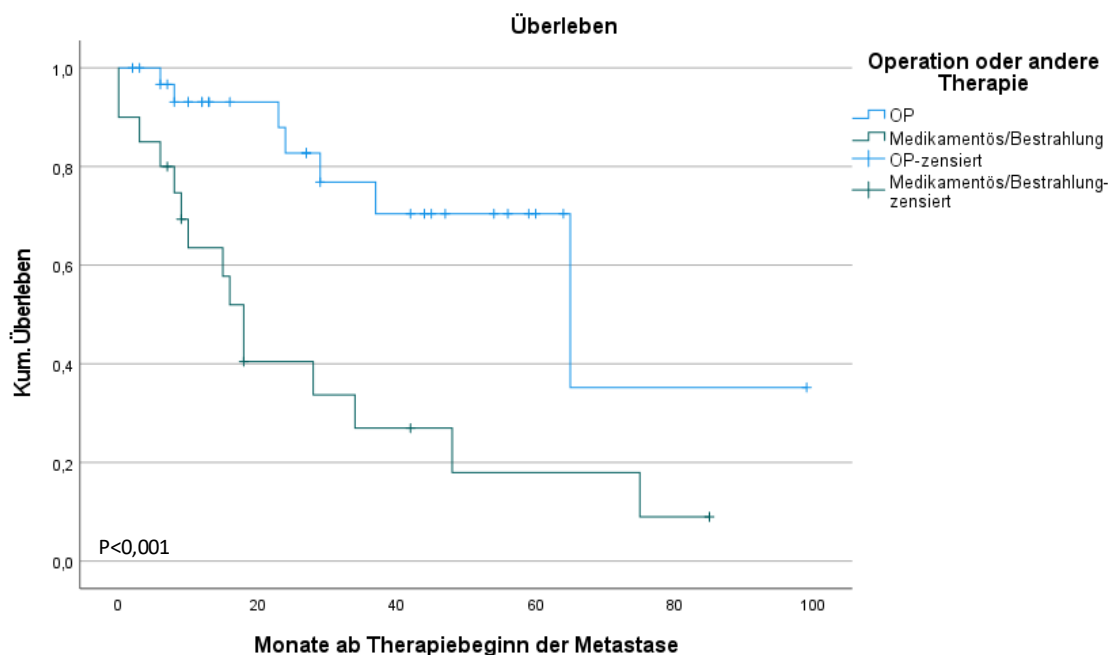


Abbildung 2

4.9.2. Einfluss Tumorcharakteristika

Das höchste KFI wiesen Azinuszellkarzinome mit einem Median von 148 (95%-KI: 143,2-152,80) Monaten auf. Darauf folgten Adenokarzinome mit einem Median von 48 (95%-KI: 24,90-71,10) Monaten, adenoidzystische Karzinome mit 32 (95%-KI: 20,64-43,37) Monaten im Median. Mit weniger als 30 krankheitsfreien Monaten zeigten sich Plattenepithelkarzinome mit 14 (95%-KI: 6,22-21,78) und andere histopathologische Entitäten mit 6 (95%-KI: 0,0-15,60) Monaten im Median. Für die Berechnung der Signifikanz wurden Azinuszellkarzinome aufgrund der geringen Testgröße nicht beachtet. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,053$).

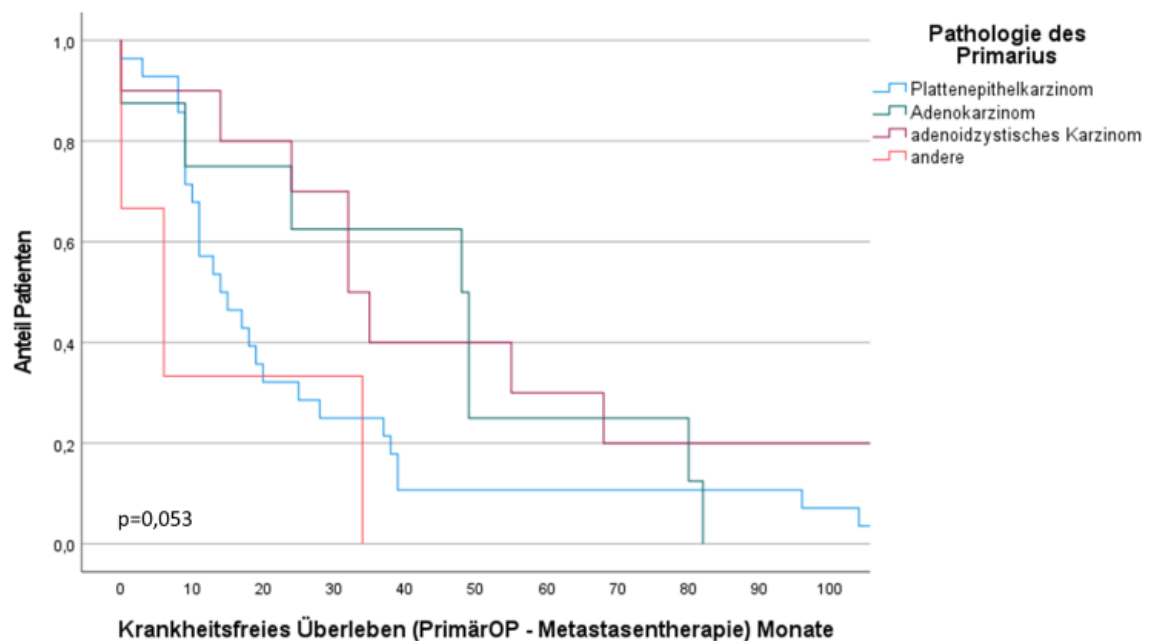


Abbildung 3

Bei der Erfassung des Gesamtüberlebens nach Pathologie des Primärtumors ließen sich keine genauen Werte oder Konfidenzintervalle für Azinuszellkarzinome berechnen. Das höchste Mediane Überleben ließ sich für adenoidzystische Karzinome mit 75 (95%-KI: nicht ermittelbar) Monaten berechnen. Darauf folgten Adenokarzinome mit einem Median von 28 (95%-KI: 7,82-48,18) Monaten und zuletzt Plattenepithelkarzinome mit einem Median von 24 (95%-KI: 14,01-33,99) Monaten. Für die Berechnung der Signifikanz wurden Azinuszellkarzinome aufgrund der geringen Testgröße nicht beachtet. Das Ergebnis war signifikant ($p=0,043$).

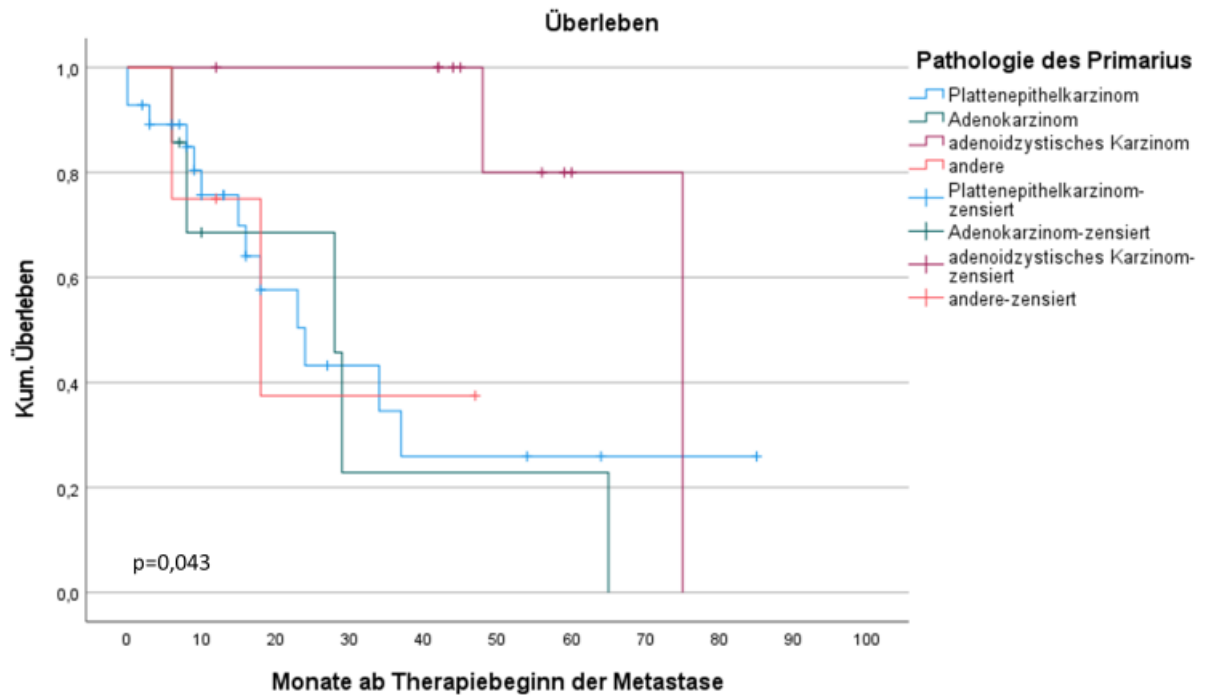


Abbildung 4

Das mediane rezidivfreie Intervall ließ sich nur für drei Tumorentitäten bestimmen. In absteigender Reihenfolge zeigten sich das Adenoidzystische Karzinom mit 32 (95%-KI: 16,97-47,03) Monaten, andere Tumorentitäten mit 10 (95%-KI: nicht ermittelbar) Monaten und das Plattenepithelkarzinom mit einem (95%-KI: 0-6,88) Monat. Das Ergebnis war signifikant ($p=0,003$).

4.9.3. Einfluss der Lokalisation des Primarius

Das krankheitsfreie Intervall im Median in Monaten listete sich wie folgt in absteigender Reihenfolge auf. Tumore der Parotis wiesen das längste mediane KFI mit 49 (95%-KI: 0,0-175,24) Monaten auf. Darauf folgten Tumoren nicht genauer bestimmter Lokalisationen mit 34 (95%-KI: 0,0-68,3) Monaten im Median. Es folgten Tumoren des Larynx mit 32 (95%-KI: 14,0-50,0) Monaten. Weitere Tumorlokalisationen wiesen alle einen Median von unter 20 Monaten auf. Tumoren des Oro- oder Hypopharynx mit 18 (95%-KI: 6,64-29,36), der Tonsillen mit 13 (95%-KI: 4,41-21,59) und Tumore der Zunge oder des Zungengrundes mit zehn (95%-KI: 4,87-15,13) Monaten medianen krankheitsfreien Intervalls. Das Ergebnis war signifikant ($p=0,045$).

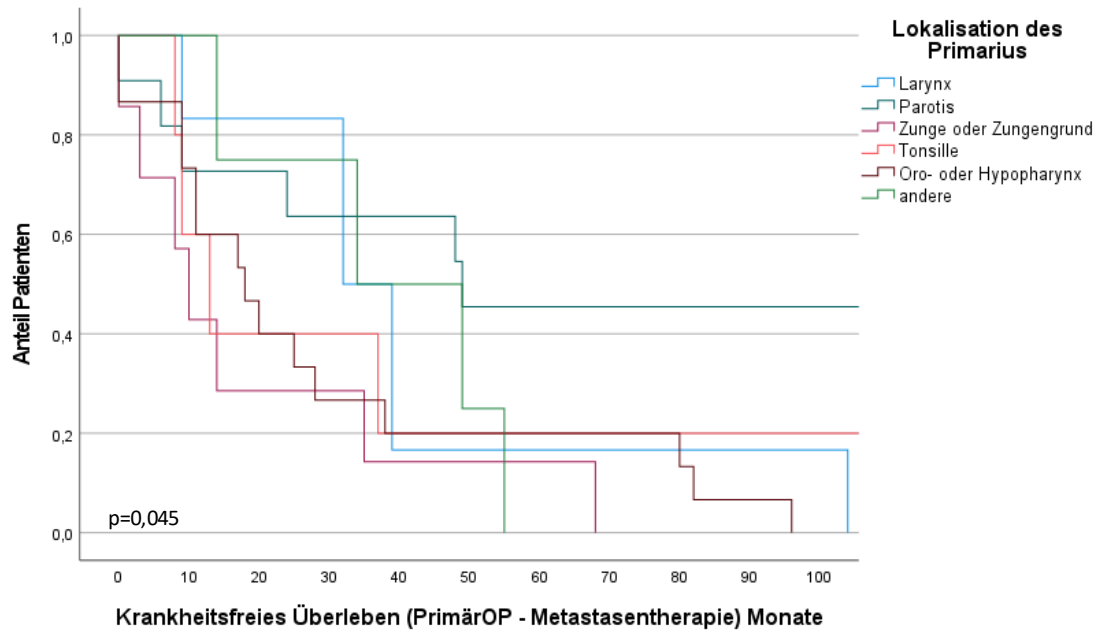


Abbildung 5

Für den Einfluss der Tumorlokalisierung des Primarius auf das Gesamtüberleben ließen sich keine genauen Werte berechnen. Der Trend jedoch zeigte das beste mediane Überleben für Tumore des Larynx. Darauf folgten Tumore der Parotis, anderer Lokalisationen, der Tonsille, des Oro oder Hypopharynx und schlussendlich der Zunge. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,106$).

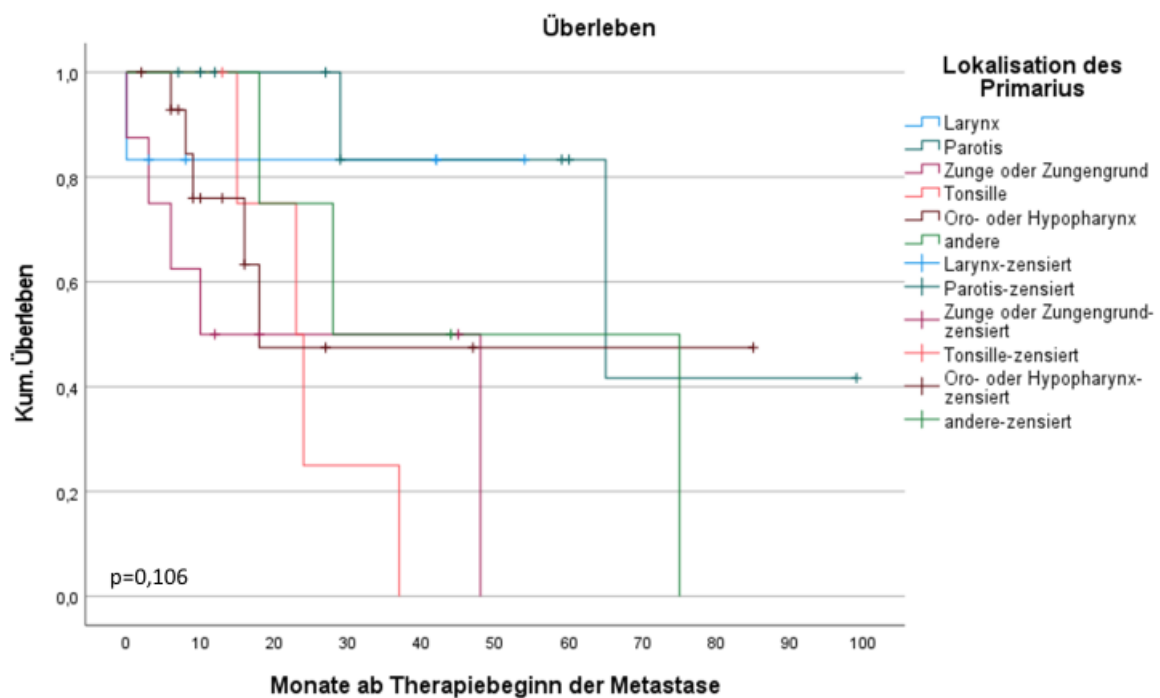


Abbildung 6

Der Einfluss auf die rezidivfreie Zeit zeigte sich auch beim Faktor der Tumorlokalisierung. In absteigender Reihenfolge zeigten sich Tumoren der Parotis mit 35 (95%-KI: 0-75,01) Monaten

im Median, Tumoren der Zunge oder des Zungengrundes mit 32 (95%-KI: nicht ermittelbar) Monaten und Tumoren des Larynx mit 25 (95%-KI: nicht ermittelbar) Monaten. Andere Lokalisationen zeigten ein RFI von weniger als 10 Monaten im Median. Tumoren der Tonsille wiesen ein medianes RFI von sechs (95%-KI: 0-14,0) und Tumoren des Oro oder Hypopharynx von 0 (95%-KI: nicht ermittelbar) Monaten auf. Das Ergebnis war signifikant ($p=0,006$).

4.9.4. Einfluss Komorbiditäten

Die Analyse des Krankheitsfreien Intervalls ergab, dass Patienten, die nicht vorerkrankt waren, ein medianes KFI von 14 (95%-KI: 0-56,17) Monaten erreichten. Patienten mit einer oder zwei Vorerkrankungen wiesen ein längeres medianes KFI von 17 (95%-KI: 0-34,49) Monaten auf und Patienten mit mehr als drei Vorerkrankungen ließen sich mit 25 (95%-KI: 0,91-35,09) Monaten berechnen. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,39$).

Bei der Analyse der Komorbiditäten ergab sich, dass Patienten der Gesamtkohorte ohne Vorerkrankungen ein medianes Überleben von 65 (95%-KI: 32,9-97,11) Monaten vorweisen konnten. Patienten mit einer bis zwei Vorerkrankungen hingegen wiesen ein medianes posttherapeutisches Überleben von nur 24 (95%-KI: 12,01-36,0) Monaten auf und Patienten mit drei oder mehr Vorerkrankungen von 18 (95%-KI: nicht ermittelbar) Monaten. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,104$).

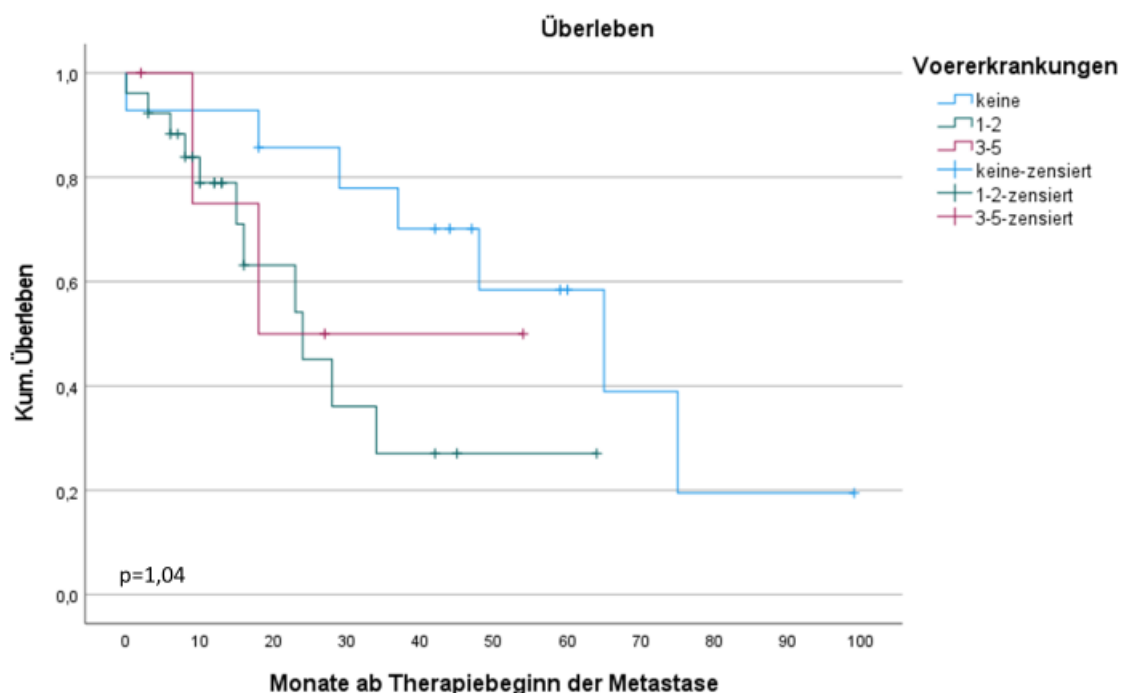


Abbildung 7

Patienten ohne Vorerkrankungen konnten ein medianes rezidivfreies Intervall von 35 (95%-KI: 19,0-51,00) Monaten aufweisen. Patienten mit 1-2 Vorerkrankungen kamen nur auf sieben (95%-KI: 4,85-9,15) Monate im Median und Patienten mit mehr als drei chronischen

Vorerkrankungen konnten kein rezidivfreies Intervall vorweisen (95%-KI: nicht ermittelbar). Das Ergebnis war signifikant ($p=0,003$).

4.9.5. Einfluss KFI

Der Einfluss des KFI auf das Gesamtüberleben ließ sich in der bivariaten Statistik und der Regressionsanalyse mit einer Signifikanz von $p=0,026$ berechnen und ist somit signifikant.

4.9.6. Einfluss Metastasenzahl

Für das KFI zeigt sich bei Patienten mit einer singulären Metastase ein medianes krankheitsfreies Intervall von 35 (95%-KI: 22,53-47,47) Monaten. Für Patienten mit mehr als einer Metastase ergab sich ein medianes KFI von 11 (95%-KI: 2,68-19,32) Monaten. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,345$).

Für Patienten mit nur einer solitären Metastase der Lunge ließ sich kein medianes Überleben oder ein Konfidenzintervall berechnen, da im Beobachtungszeitraum nicht ausreichend Patienten verstarben, um einen Medianwert zu berechnen. Patienten mit mehr als einer Metastase wiesen ein medianes Überleben von etwa zwei Jahren, genauer 24 (95%-KI: 15,01-32,99) Monaten auf. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,074$).

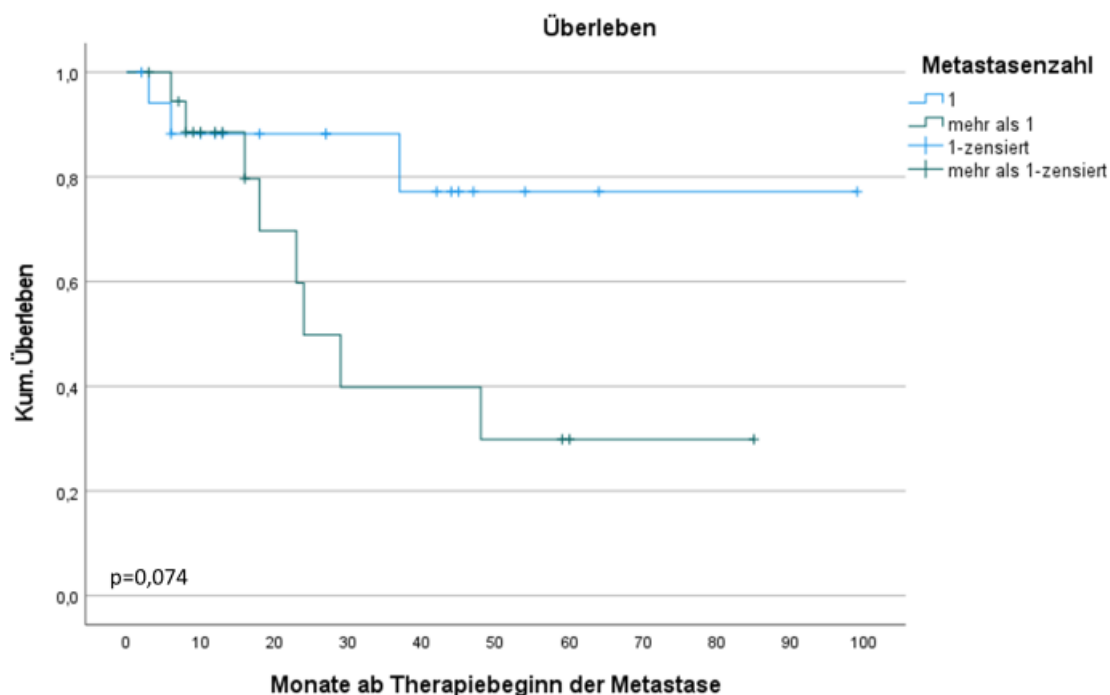


Abbildung 8

4.9.7. Einfluss Metastasengröße

Für das KFI zeigte sich bei Patienten mit Metastasen von unter einem Zentimeter Durchmesser ein medianes Intervall von etwa zwei Jahren, genauer 24 (95%-KI: 9,24-38,76) Monaten. Patienten mit Metastasen von einschließlich einem bis einschließlich zwei Zentimetern Durchmesser wiesen ein KFI von etwa vier Jahren, genauer 48 (95%-KI: 20,84-75,16) Monaten auf. Patienten mit einem Metastasendurchmesser von über zwei Zentimetern wiesen

ein krankheitsfreies Intervall von 28 (95%-KI: 7,47-48,53) Monaten auf. Dies ist jedoch dadurch begründet, dass es nur wenige Patienten mit einer Metastase <1cm gab. Das Ergebnis war signifikant ($p=0,036$).

Bezogen auf das Gesamtüberleben ließ sich für Patienten mit einem Metastasendurchmesser von unter einem Zentimeter kein medianes Überleben berechnen, da zum Zeitpunkt der Auswertung alle Patienten noch lebten. Auch für andere Metastasengrößen konnte kein Median berechnet werden, da eine Sterblichkeit von 50% zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht wurde. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,28$).

Das mediane Intervall bis zur Diagnosestellung des Rezidivs der Lungenmetastase bei einer initialen Metastasengröße von unter einem Zentimeter betrug zehn (95%-KI: 0-33,52) Monate. Für initiale Metastasen zwischen einschließlich einem und zwei Zentimetern Durchmesser betrug das mediane rezidivfreie Intervall null (95%-KI: nicht ermittelbar) Monate. Bei anderen initialen Metastasengrößen ließ sich kein Median bestimmen. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,224$).

4.9.8. Einfluss Operationsverfahren

Ein medianes Überleben konnte für die Kohorte der metastasektomierten Patienten nicht für alle Operationsverfahren erfolgen. Es ließen sich keine exakten Medianwerte berechnen. Es zeigt sich jedoch, dass Patienten, die eine Keilresektion erhalten hatten, ein höheres kumulatives Gesamtüberleben aufweisen können als Patienten, die lobektomiert wurden. Kein Patient, der eine Segmentektomie erhalten hatte, verstarb innerhalb des beobachteten Intervalls. Für Patienten, die einer Pneumektomie unterzogen wurden, ließen sich keine Aussagen treffen. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,341$).

Weiterhin wurden die Operationen in Gruppen nach den Kategorien „anatomisch“ und „nicht anatomisch“ hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegeneinander ausgewertet. Für Patienten, die eine anatomische Tumorsektion erhalten hatten, konnte aufgrund der Testgröße kein Median berechnet werden. während Patienten, die einer nicht-anatomischen Resektion unterzogen wurden, ein medianes Gesamtüberleben von 65 (95%-KI: 14,28-115,73) Monaten aufwiesen. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,389$).

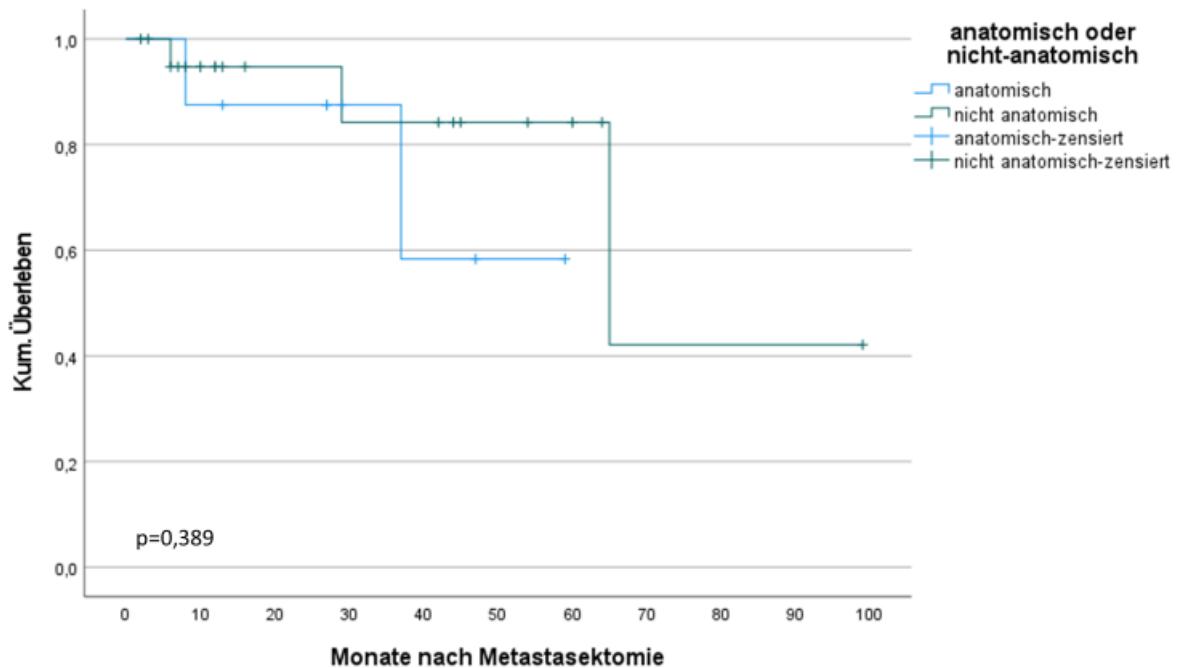


Abbildung 15

Das mediane rezidivfreie Intervall unterschied sich ebenfalls nach gewähltem Operationsverfahren. In absteigender Reihenfolge zeigten sich Patienten, die mit einer Segmentektomie behandelt wurden, mit dem längsten rezidivfreien Intervall von 35 (95%-KI: nicht ermittelbar) Monaten im Median. Darauf folgten Patienten, die eine Keilresektion erhalten hatten mit einem Median von 10 (95%-KI: 0-38,806) Monaten. Patienten, bei denen eine Pneumektomie angewendet wurde, hatten ebenfalls ein medianes Intervall von 10 Monaten (95%-KI: nicht ermittelbar). Für Patienten, die eine Lobektomie erhalten hatten, konnten keine rezidivfreien Intervalle ermittelt werden. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,43$).

Im Vergleich anatomisch gegen nicht-anatomisch ergab sich bei anatomischen Resektionen ein rezidivfreies Intervall von 35 (95%-KI: nicht ermittelbar) Monaten im Median. Bei nicht-anatomischen Resektionen ergab sich ein Median von 10 (95%-KI: 0-38,81) Monaten. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,569$).

4.9.9. Einfluss Chemotherapie

Patienten, die im Laufe der Behandlung verschiedene Chemotherapien erhalten haben, werden mehrfach aufgeführt.

Patienten des konservativ behandelten Studienarmes, die im Verlauf eine Chemotherapie nach Vermorken erhalten hatten, zeigten ein medianes Überleben von 15 (95%-KI: 4,27-25,74) Monaten. Patienten, die eine Chemotherapie auf Platinbasis erhielten, wiesen ein ähnliches medianes Überleben von 15 (95%-KI: 4,82-25,19) Monaten nach Metastasendiagnose auf. Auch Patienten, die im Laufe der Behandlung eine Antikörpertherapie erhielten, zeigten keine Abweichung im medianen Überleben. So lag das

medianes Überleben bei ebenfalls 15 (95%-KI: 3,24-26,76) Monaten. Für Patienten, die im Verlauf eine andere Chemotherapie erhalten hatten, ließ sich weder ein medianes Überleben noch ein Konfidenzintervall berechnen.

Da viele Patienten im Lauf ihrer Behandlung eine Vielzahl an unterschiedlichen Kombinationen von Chemotherapeutika erhalten haben, ist ein aussagekräftiger Vergleich der unterschiedlichen Therapien nicht möglich.

Ein rezidivfreies Intervall ließ sich nicht berechnen, da bei den rein chemotherapeutisch behandelten Patienten nie nachweislich eine Tumorfreiheit bestand.

5. Diskussion

Durch die große Anzahl an zur Verfügung stehender Patientendaten und die Kooperation mehrerer Klinikbereiche konnte in dieser Studie im Gegensatz zu bisherigen Studien ein direkter Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungsformen gezogen werden. In bisherigen Studien wurde bisher immer nur ein Arm dieser Studie genau betrachtet. Hier können die beiden gebräuchlichsten Therapieformen für ein pulmonal metastasiertes KHT im Vergleich zueinander unter gleichen Umständen betrachtet werden. So finden sich hier alle Patienten im gleichen Zeitabschnitt, im gleichen Gesundheitssystem unter gleichen Behandlungsgrundsätzen und Klinikausstattungen wieder, was den Vergleich aussagekräftig macht.

Die medianen Überlebenszeiten der metastasektomierten Patienten liegen mit 65 Monaten im Vergleich zur vorliegenden Literatur im erwarteten Bereich zwischen 9,5 und 84,7 Monaten ^{8,10,36,38,39}. Am ehesten lassen sich die hier erhobenen Ergebnisse mit denen von AlShammari et al. aus 2020 vergleichen, der die mediane Überlebenszeit ausschließlich von Patienten operativ entfernter pulmonaler KHT-Metastase dokumentierte. Dort wurde ein medianes Überleben von 50,4 Monaten bestimmt ³⁶. Dies liegt unter dem in dieser Studie bestimmten medianen Überleben von 65 Monaten. Dies könnte durch multiple Faktoren verursacht werden. Hervorzuheben ist jedoch die Rezidivrate, die bei AlShammari über 50% liegt, während sie in dieser Studie nur etwa 30% beträgt ³⁶.

Das 5-Jahres-Überleben der metastasektomierten Patienten dieser Studie deckt sich mit den bekannten Ergebnissen aus vorliegender Literatur, die eine Rate von etwa 50% prognostiziert ^{10,20,23,33,37,89,90}.

In der Untergruppe der konservativ behandelten Patienten liegt das mediane Überleben mit 18 Monaten in dieser Studie deutlich über dem zu erwartenden Bereich zwischen 3,4-10,1 Monaten ^{48,52,53}. Dies könnte darin zu begründen sein, dass in der Studie von Ferris, die ein medianes Überleben von maximal 7,5 Monaten prognostiziert, die ausgewählten Patienten einen schlechteren Allgemeinzustand aufweisen, abzulesen am ECOG-Score. Bei Ferris finden sich weniger als 20% der Patienten in der Kategorie null, während es in der hier vorliegenden Studie 50% sind. Dafür finden sich über 75% der Patienten von Ferris in Kategorie 1, während es in dieser Studie nur 31,3% sind. Zudem finden sich in Ferris Studie über 70% Raucher, während es in dieser Studie im konservativ behandelten Kollektiv nur 38% sind ⁴⁸.

Selbst die KEYNOTE-048-Studie mit selektierten Patienten unter Pembrolizumabtherapie liefern keine so langen medianen Überlebenszeiten wie die hier vorliegende Studie. Jedoch wiesen auch die Patienten einen schlechteren Allgemeinzustand auf als in der vorliegenden Studie. Über 60% der Patienten fanden sich mit einem ECOG-Score von >0 ^{64,65}.

Zudem ist das gegenüber den Studien der Literatur gegenüber erhöhte Gesamtüberleben der in dieser Studie konservativ behandelten Patienten partiell dadurch zu erklären, dass als Startpunkt für die Berechnung des Überlebens das Datum des Nachweises einer pulmonalen Metastase diente und nicht die erste Gabe eines Medikaments. Dieses Datum wurde deshalb gewählt, da die erste Medikamentengabe oft nicht hinreichend dokumentiert war und so das Diagnosedatum der Metastase stellvertretend ausgewählt wurde.

In Zukunft darf davon ausgegangen werden, dass die Überlebenszeiten konservativ behandelter Patienten weiter steigen, bedingt durch die weiterhin zunehmende Individualisierung der Therapie und die steigende Anzahl der möglichen Targets und Medikamente. So können Ansprechraten gesteigert und das Überleben der Patienten verlängert werden. Jedoch ist es unwahrscheinlich, dass damit die chirurgische Metastasentherapie vollkommen aus dem Behandlungsspektrum verdrängt wird.

Um für eine Metastasektomie in Frage zu kommen, müssen bestimmte Kriterien erfüllt werden⁷¹. Dafür erfolgt eine intensive individuelle und interdisziplinäre Begutachtung des Patienten: Um eine pulmonale Metastase kurativ behandeln zu können, muss sie sich in der präoperativen Bildgebung im Sinne einer R0-Resektion nach der „Union für Internationale Krebs-Kontrolle“ (UICC) als komplett resektabel darstellen. Zu erkennen ist dies an der Tatsache, dass metastasektomierte Patienten häufiger singuläre und unilaterale Metastasen aufwiesen als die konservativ behandelte Vergleichsgruppe. Auch sind die Metastasen der metastasektomierten Subgruppe durchschnittlich kleiner. Dass kleinere Metastasen grundsätzlich ein längeres krankheitsfreies Intervall und somit auch ein längeres Gesamtüberleben positiv beeinflussen lässt sich zwar in der Literatur nachlesen, konnte in der hier vorliegenden Dissertation vermutlich aufgrund eines kleinen Patientenpools nicht bestätigt werden⁹⁷.

Der Patient muss, um operiert werden zu können, über adäquate kardiopulmonale Reserven verfügen. Zu sehen ist dies daran, dass die metastasektomierten Patienten weniger häufig chronisch vorerkrankt waren als ihre Vergleichsgruppe. Zusätzlich muss zur Möglichkeit der operativen Entfernung der Metastase der Primärtumor adäquat therapiert worden sein, sodass nicht die erneute Gefahr einer Metastasierung besteht. Außerdem sollten keine weiteren extrapulmonalen Metastasen des Primarius vorliegen oder durch medizinische Behandlung kurativ therapierbar sein, da sonst eine Heilung des Patienten durch die Operation ausgeschlossen ist. Dies ist an den Ergebnissen dieser Studie nicht abzulesen, da die beiden Subgruppen sich in der Häufigkeit von zusätzlich auftretenden Fernmetastasen nicht unterschieden. Grundsätzlich ist lungengewebeschonend zu operieren. Trotzdem muss eine gewisse Menge Gewebe entfernt werden, um den Tumor „in toto“ zu reseziieren und einen vorgeschriebenen Sicherheitsabstand, um das tumoröse Gewebe zu gewährleisten. So wurde in dieser Studie mit Abstand am häufigsten eine nicht-anatomische Resektion im Rahmen

einer Keilresektion gewählt. Anatomische Resektionen wie die Segmentektomie oder die Lobektomie finden sich deutlich seltener.

Es geht aus der hier vorliegenden Studie hervor, dass das mediane Überleben aufgeschlüsselt nach Operationsverfahren für alle sich so ergebenden weiteren metastasectomierten Subgruppen höher liegt als das der konservativ behandelten Gruppe dieser Studie. Patienten profitieren also unabhängig vom Ausmaß und der Radikalität der Operation von derselben.

Diese Ergebnisse können durch den in Zukunft wachsenden Anteil der VATS-metastasectomierten Patienten weiter ansteigen. Bei dieser Operationsform sind niedrigere Komplikationsraten bei gleichem oder vorteilhafterem Outcome zu beobachten^{82,83}. Jedoch ist in der vorliegenden Studie zu entnehmen, dass die rezidivfreie Zeit bei anatomischen Resektionen größer ist, was darauf hindeutet, dass eine erhöhte Radikalität der Operation die Rezidivrate senkt.

Es ist unklar, ob und in welcher Form der bessere Allgemeinzustand der metastasectomierten Subgruppe Ursache für das im Vergleich längere krankheitsfreie Intervall und das Gesamtüberleben ist.

Das verlängerte krankheitsfreie Intervall der metastasectomierten Subgruppe ist teilweise dadurch zu erklären, dass für die konservativ behandelte Subgruppe das Datum des Metastasennachweises anstelle des Behandlungsbeginns als Enddatum für die Berechnungen des krankheitsfreien Intervalls dient, da der Nachweis der Metastasen in einer erheblichen Mehrzahl der Patientenakten besser dokumentiert war als die erste Gabe eines Medikaments zur Metastasenbehandlung. Somit verkürzt sich das krankheitsfreie Intervall für konservativ behandelte Patienten um einen Zeitraum von einigen Tagen bis Wochen.

Viele Studien der Literatur schlüsseln nach Unilateralen oder Bilateralen und solitären oder multiplen Metastasen auf. Der in dieser Studie in der metastasierten Subgruppe dargestellte stark erhöhte Prozentsatz, der solitär einseitig rechtsseitig gefundenen Metastasen konnte in der Literatur kaum nachgeprüft werden. In der Studie von Liu et al. (2016), stellen sich jedoch ebenfalls mehr Patienten mit rechtsseitigen pulmonalen Metastasen vor⁹⁸.

Als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben nach pulmonaler Metastasektomie bei KHT zeigen sich in der Literatur mehrere Faktoren signifikant. Für ein schlechtes prognostisches Outcome zeigen sich ein schlechter Allgemeinzustand von einem ASA-Wert über 2, sowie eine kardiopulmonale Vorerkrankung negativ⁷⁸. Auch höheres Alter geht mit einer höheren Sterblichkeit einher^{20,23,89,90}. Erkrankungsspezifische Parameter beeinflussen das Outcome ebenfalls. So ist beispielsweise eine unzureichende lokale Kontrolle des Primärtumors oder eine Resektion der Metastase, die nicht dem R0-Resektionsstatus entspricht, weitere prognostisch negative Faktoren^{24,28,92,99}. Ein langes krankheitsfreies Intervall von der Behandlung des Primarius bis zur Diagnose der Metastase begünstigt das Gesamtüberleben, während ein kurzes Intervall die Überlebensdauer verkürzt^{10,20,23,24,33,88,89}.

Die Charakteristika der Metastase sind ebenfalls von Bedeutung. Die histologische Klassifizierung der Metastase als Adenokarzinom ist ein positiver prognostischer Faktor, während die Klassifizierung als Plattenepithelkarzinom einen negativen Faktor darstellt^{10,23,33,36,88-90}. Eine hohe Metastasenanzahl, großer Metastasendurchmesser >25mm und das Vorhandensein von weiteren extrapulmonalen Metastasen sind ebenfalls negativ mit dem Überleben assoziiert^{10,24,28,37,88,89,92,99}.

In der hier vorliegenden Studie konnte als signifikanter Parameter für die Prognose des Gesamtüberlebens neben der Therapiemodalität nur die histologische Subtypisierung festgestellt werden. Hierbei stellte sich heraus, dass die histologische Einordnung als Azinuszellkarzinom oder adenoidzystisches Karzinom hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber dem Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom als prognostisch positiver Faktor darstellt.

Es lässt sich zeigen, dass in der Gruppe der metastasektomierten im Vergleich zu den konservativ therapierten Patienten prozentual weniger Patienten an Nebenwirkungen der Therapie litten (33,3% bzw. 55,2%). Die Nebenwirkungsquote der operativ behandelten Patienten liegt in dieser Studie höher als in der Literatur, die einen Prozentsatz von zwischen 4,5% und 16,3% beschreibt^{8,20,37,38,78,87}. Noch einmal hervorzuheben ist hier die gute Verträglichkeit der operativen Maßnahmen. Zu sehen ist dies daran, dass die mediane Anzahl an Gesamtliegetagen nur fünf Tage beträgt. Eine Rate an postoperativ notwendiger intensivmedizinischer Betreuung von nur 36,5% und die Tatsache, dass selbst bei den größten durchgeführten Operationen die mediane Anzahl an Intensivbetreuungstagen nur drei Tage betrug und kein Patient innerhalb eines Monats postoperativ verstarb, unterstreicht die Sicherheit der operativen Vorgehensweise.

In der konservativ behandelten Subgruppe liegt der Prozentsatz an Nebenwirkungen in dieser Studie hingegen unter dem in der Literatur beschriebenen Bereich von etwa 76-77,5%^{48,54}.

5.1 Limitationen

Begrenzt ist die Aussagekräftigkeit dieser Arbeit hauptsächlich durch menschliche Fehler. Da die Daten aus dem internen Datenverwaltungsprogramm der Uniklinik Köln entnommen wurden und nicht eigenständig erhoben worden sind, ist nicht auszuschließen, dass es Ungenauigkeiten, Unvollständigkeiten oder Fehler in den bereitgestellten Datensätzen gibt. So wäre es bei besserer Dokumentation in der Vergangenheit oder prospektiver Ausrichtung der Studie potenziell möglich gewesen einen größeren Patientenstamm auszuwerten. Zusätzlich ist nicht auszuschließen, dass Fehler beim Übertragen der Daten in das Auswertungsprogramm Daten übersehen oder falsch übernommen wurden.

Gewisse Ergebnisse, hier ist vor allem der Einfluss der Vorerkrankungen auf das Gesamtüberleben zu nennen, lassen sich nicht genau erheben. So ist es unmöglich

rückwirkend den Schweregrad zum Beispielseiner COPD, eines Asthmas oder einer pAVK einzuschätzen und zwischen allen Patienten zu vergleichen.

Durch Beschränkung der Studie auf nur einen Standort, ist der Größe des Patientenkollektivs eine natürliche Grenze gesetzt, die die Aussagekraft schlussendlich limitiert.

Geringe Patientenkollektive können zu verzerrten Darstellungen führen. So ist dies auch hier im Hinblick auf z.B. jegliche Bestimmung des rezidivfreien Überlebens oder der Einfluss der Operationsweise auf das Überleben. Teilweise mussten Patientenkategorien in den Berechnungen ignoriert werden, da eine zu kleine Stichprobe die Aussagekräftigkeit zu stark gesenkt hätte.

5.2 Fazit

Dass eine Operation der einzige Weg ist einen Tumor oder dessen Metastasen ohne Residuen aus dem Körper zu entfernen, ist in der medizinischen Lehre nicht umstritten. So ist auch die Metastasektomie bei Lungenabsiedelungen von HNO-Primarii ein bekanntes und erprobtes chirurgisches Verfahren, dessen Wirksamkeit seit Jahrzehnten immer wieder beschrieben wird.

Jedoch entwickelt sich die konservative Therapie mit rasanter Geschwindigkeit. So treten immer wieder neue Studien und Behandlungsmöglichkeiten zu Tage, die immer genauere Ziele ansteuern und sich immer stärker auf den zu bekämpfenden Tumor des Patienten anpassen lassen. So haben sich die Behandlungsmöglichkeiten von platinhaltigen Substanzen über EGFR-Antikörper wie Cetuximab bis zu Anti-PD-1-Rezeptor-Atikörpern wie Nivolumab oder Pembrolizumab entwickelt. Jedoch sind schwankende Ansprechraten sowie Nebenwirkungen ein deutlich zu verbessernder Faktor der konservativen Tumor- und Metastasentherapie. Für Patienten, für die aufgrund diverser Aspekte keine Operationsmöglichkeit zu Verfügung steht, gibt es somit dennoch eine große Bandbreite wirksamer Behandlungsmethoden.

In dieser Studie konnten wir beweisen, dass ein selektiertes Patientenkollektiv stark von einer operativen Metastasektomie profitiert. Klar lässt sich aber in dieser Studie nicht ein einzelnes OP-Verfahren als Standardtherapie herauskristallisieren.

Als Ergebnis dieser vergleichenden Studie, bei der die Metastasektomie sich der konservativen Therapie als deutlich überlegen dargestellt hat, sollte der Schluss gezogen werden, dass es in jedem Falle sinnvoll erscheint bei jedem Patienten mit pulmonalen Metastasen im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards über die Möglichkeit einer kurativen Metastasektomie zu beraten. So kann ein Patient, sollte er für eine Metastasektomie in Frage kommen im Vergleich zur konservativen Therapie im Median bis zu vier Jahre Überlebenszeit gewinnen.

6. Literaturverzeichnis

1. Dr. Friederike Erdmann DCSDK, Kapitel 4) Prof. Dr. Alexander Katalinic (GEKID, Kapitel 1.1, 1.2) Monika Christ, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Treml, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers (Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums, Textabschnitte zu Risikofaktoren und Früherkennung in Kapitel 3) Dr. Benjamin Barnes, Dr. Nina Buttmann-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Schönfeld, Dr. Jörg Haberland, Maren Imhoff, Dr. Klaus Kraywinkel, Anne Starker, Dr. Petra von Berenberg-Gossler, Dr. Antje Wienecke (Robert Koch-Institut). Krebs in Deutschland für 2017/2018: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. ; 2021.
2. unknown. Zahl der Todesfälle im Jahr 2019 um 1,6% gesunken. 2021. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html> (accessed 25.05. 2021).
3. Weg-Remers DmS. Krebsstatistiken: So häufig ist Krebs in Deutschland. 17.12.2019 2013. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsstatistiken.php> (accessed 25.05. 2021).
4. Chimenos-Kustner E, Marques-Soares MS, Schemel-Suarez M. [Aetiopathology and prevention of oropharyngeal cancer]. *Semergen* 2019; **45**(7): 497-503.
5. Bray F FJ, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Worldwide cancer data - Global cancer statistics for the most common cancers. 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/worldwide-cancer-data/> (accessed 19.08. 2021).
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**(6): 394-424.
7. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021.
8. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008; **15**(10): 2915-26.
9. Shibahara T. [Oral cancer -diagnosis and therapy-.]. *Clin Calcium* 2017; **27**(10): 1427-33.
10. Oki T, Hishida T, Yoshida J, et al. Survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy of head and neck cancer: what are the clinically informative prognostic indicators? *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; **55**(5): 942-7.
11. Ferlito A, Shaha AR, Buckley JG, Rinaldo A. Selective neck dissection for hypopharyngeal cancer in the clinically negative neck: should it be bilateral? *Acta Otolaryngol* 2001; **121**(3): 329-35.
12. Dixit R, Weissfeld JL, Wilson DO, et al. Incidence of head and neck squamous cell carcinoma among subjects at high risk of lung cancer: results from the Pittsburgh Lung Screening Study. *Cancer* 2015; **121**(9): 1431-5.
13. Ferlito A, Rinaldo A, Buckley JG, Mondin V. General considerations on distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; **63**(4): 189-91.
14. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; **18**(2): 541-50.
15. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; **48**(11): 3282-7.
16. Du E, Mazul AL, Farquhar D, et al. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *Laryngoscope* 2019; **129**(11): 2506-13.
17. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; **371**(9625): 1695-709.
18. Clump DA, Bauman JE, Ferris RL. Cancer of the oropharynx. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; **24**(3): 509-20.

19. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Weinreb I, et al. Natural course of distant metastases following radiotherapy or chemoradiotherapy in HPV-related oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2013; **49**(1): 79-85.
20. Liu D, Labow DM, Dang N, et al. Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**(6): 572-8.
21. Howlader N NA, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). Cancer of the Oral Cavity and Pharynx, CSR 1975-2011. 17.12.2014 2014. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/results_merged/sect_20_oral_cavity_pharynx.pdf (accessed 26.05. 2021).
22. Florescu C, Thariat J. Local ablative treatments of oligometastases from head and neck carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; **91**(1): 47-63.
23. Wedman J, Balm AJ, Hart AA, et al. Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1996; **18**(4): 311-6.
24. Cheung F, Alam N, Wright G. Pulmonary metastasectomy: analysis of survival and prognostic factors in 243 patients. *ANZ J Surg* 2018; **88**(12): 1316-21.
25. Dennington ML, Carter DR, Meyers AD. Distant metastases in head and neck epidermoid carcinoma. *Laryngoscope* 1980; **90**(2): 196-201.
26. Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH. An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1977; **40**(1): 145-51.
27. Liu JC, Bhayani M, Kuchta K, Galloway T, Fundakowski C. Patterns of distant metastasis in head and neck cancer at presentation: Implications for initial evaluation. *Oral Oncol* 2019; **88**: 131-6.
28. Cai X, Huang J. Distant metastases in newly diagnosed tongue squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 2019; **25**(7): 1822-8.
29. Woodard PK, Dehdashti F, Putman CE. Radiologic diagnosis of extrathoracic metastases to the lung. *Oncology (Williston Park)* 1998; **12**(3): 431-8; discussion 41-2, 44.
30. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994; **104**(10): 1199-205.
31. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; **63**(4): 202-7.
32. Ricco A, Davis J, Rate W, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch(R) patient Registry's experience. *Radiat Oncol* 2017; **12**(1): 35.
33. Chen F, Sonobe M, Sato K, et al. Pulmonary resection for metastatic head and neck cancer. *World J Surg* 2008; **32**(8): 1657-62.
34. Pasalic D, Betancourt-Cuellar SL, Taku N, et al. Outcomes and toxicities following stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary metastases in patients with primary head and neck cancer. *Head Neck* 2020; **42**(8): 1939-53.
35. Geurts TW, Klomp HM, Burgers SA, van Tinteren H, Roukema BY, Balm AJ. Resection of secondary pulmonary malignancies in head and neck cancer patients. *J Laryngol Otol* 2010; **124**(12): 1278-83.
36. AlShammari A, Almasri T, Sarraj J, et al. Pulmonary metastasis of head and neck cancer: surgical removal outcomes from a tertiary care center. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; **36**(3): 199-206.
37. Dudek W, AlMoussa E, Schreiner W, Mantsopoulos K, Sirbu H. Survival and Prognostic Analysis after Pulmonary Metastasectomy for Head and Neck Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2020.
38. Kawaguchi Y, Hanaoka J, Ohshio Y, et al. Survival and prognostic factors in patients undergoing extended pulmonary metastasectomy. *Mol Clin Oncol* 2020; **13**(5): 48.
39. Mochizuki T, Okumura S, Ishii G, et al. Surgical resection for oral tongue cancer pulmonary metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; **11**(1): 56-9.
40. Christofori G. New signals from the invasive front. *Nature* 2006; **441**(7092): 444-50.
41. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950; **3**(1): 74-85.

42. Rosenquist K, Wennerberg J, Annertz K, et al. Recurrence in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: human papillomavirus and other risk factors. *Acta Otolaryngol* 2007; **127**(9): 980-7.
43. Moyses RA, Lopez RV, Cury PM, et al. Significant differences in demographic, clinical, and pathological features in relation to smoking and alcohol consumption among 1,633 head and neck cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; **68**(6): 738-44.
44. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. In: Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF, editors.: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.; 2018.
45. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0. In: Deutsche Krebsgesellschaft DK, editor.; 2021.
46. Dodd RL, Slevin NJ. Salivary gland adenoid cystic carcinoma: a review of chemotherapy and molecular therapies. *Oral Oncol* 2006; **42**(8): 759-69.
47. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; **10**(8): 1245-51.
48. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; **375**(19): 1856-67.
49. Dammrich DJ, Santos ES, Raez LE. Efficacy of sorafenib, a multi-tyrosine kinase inhibitor, in an adenoid cystic carcinoma metastatic to the lung: case report and review of literature. *J Med Case Rep* 2011; **5**: 483.
50. Dullin A. Variation von Neutralligand und Abgangsgruppe zur Optimierung von [1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin]platin(II)-Komplexen: Freie Universität Berlin; 2007.
51. Wigmore PM, Mustafa S, El-Beltagy M, Lyons L, Umka J, Bennett G. Effects of 5-FU. *Adv Exp Med Biol* 2010; **678**: 157-64.
52. Leon X, Hitt R, Constenla M, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; **17**(6): 418-24.
53. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; **359**(11): 1116-27.
54. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; **393**(10167): 156-67.
55. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014; **740**: 364-78.
56. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer* 2008; **112**(12): 2710-9.
57. Hess GBgSVDV. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel; Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab. In: Bundesausschuss DGD, editor.; 2009.
58. Kabolizadeh P, Kubicek GJ, Heron DE, Ferris RL, Gibson MK. The role of cetuximab in the management of head and neck cancers. *Expert Opin Biol Ther* 2012; **12**(4): 517-28.
59. Guigay J, Saada-Bouazid E, Peyrade F, Michel C. Approach to the Patient with Recurrent/Metastatic Disease. *Curr Treat Options Oncol* 2019; **20**(8): 65.
60. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol* 2015; **26**(9): 1941-7.

61. Guigay J, Tahara M, Licitra L, et al. The Evolving Role of Taxanes in Combination With Cetuximab for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Evidence, Advantages, and Future Directions. *Front Oncol* 2019; **9**: 668.
62. Suzuki M, Takenaka Y, Kishikawa T, et al. Modified TPEX as First-line Treatment for Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Cancer. *Anticancer Res* 2021; **41**(4): 2045-51.
63. Guigay J, Auperin A, Fayette J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; **22**(4): 463-75.
64. Cramer JD, Burtness B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncol* 2019; **99**: 104460.
65. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; **394**(10212): 1915-28.
66. Ferris RL, Licitra L, Fayette J, et al. Nivolumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Efficacy and Safety in CheckMate 141 by Prior Cetuximab Use. *Clin Cancer Res* 2019; **25**(17): 5221-30.
67. Theelen W, Chen D, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med* 2021; **9**(5): 467-75.
68. Lee YH, Kang KM, Choi HS, et al. Comparison of stereotactic body radiotherapy versus metastasectomy outcomes in patients with pulmonary metastases. *Thorac Cancer* 2018; **9**(12): 1671-9.
69. Ma J, Wen ZS, Lin P, Wang X, Xie FY. The results and prognosis of different treatment modalities for solitary metastatic lung tumor from nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 105 cases. *Chin J Cancer* 2010; **29**(9): 787-95.
70. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; **113**(1): 37-49.
71. Saleh W, AlShammari A, Sarraj J, AlAshgar O, Ahmed MH, AlKattan K. Surgical treatment of pulmonary metastasis: report from a tertiary care center. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2018; **26**(4): 296-301.
72. Liu J, Mao G, Li Y, et al. Targeted deep sequencing helps distinguish independent primary tumors from intrapulmonary metastasis for lung cancer diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; **146**(9): 2359-67.
73. Voulaz E, Novellis P, Rossetti F, et al. Distinguishing multiple lung primaries from intrapulmonary metastases and treatment implications. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; **20**(11): 985-95.
74. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; **70**(4): 606-12.
75. van Dorp M, Beck N, Steup WH, Schreurs WH. Surgical treatment of pulmonary metastases in the Netherlands: data from the Dutch Lung Cancer Audit for Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; **58**(4): 768-74.
76. Gillies RJ, Schabath MB. Radiomics Improves Cancer Screening and Early Detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; **29**(12): 2556-67.
77. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; **22**(3): 335-44.
78. Gonzalez M, Brunelli A, Szanto Z, Passani S, Falcoz PE. Report from the European Society of Thoracic Surgeons database 2019: current surgical practice and perioperative outcomes of pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020.
79. Macherey S, Schlaak M, Doerr F, et al. [Surgical therapy for pulmonary metastases from malignant melanoma]. *Hautarzt* 2015; **66**(1): 65-73.

80. Nakazawa S, Shimizu K, Mogi A, Kuwano H. VATS segmentectomy: past, present, and future. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; **66**(2): 81-90.
81. Forster C, Ojanguren A, Perentes JY, et al. Is repeated pulmonary metastasectomy justified? *Clin Exp Metastasis* 2020; **37**(6): 675-82.
82. Higuchi M, Yaginuma H, Yonechi A, et al. Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg* 2014; **9**: 88.
83. Valo JK, Kytö V, Sipilä J, Rautava P, Sihvo E, Gunn J. Thoracoscopic surgery for lung cancer is associated with improved survival and shortened admission length: a nationwide propensity-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; **57**(1): 100-6.
84. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Sugiura M, Takamoto S. Is finger palpation at operation indispensable for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer? *Ann Thorac Surg* 2007; **84**(5): 1680-4.
85. Macherey S, Doerr F, Heldwein M, Hekmat K. Is manual palpation of the lung necessary in patients undergoing pulmonary metastasectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; **22**(3): 351-9.
86. Shiono S, Kawamura M, Sato T, et al. Disease-free interval length correlates to prognosis of patients who underwent metastasectomy for esophageal lung metastases. *J Thorac Oncol* 2008; **3**(9): 1046-9.
87. Younes RN, Fares AL, Silva Sardenberg RA, Gross JJ. Pulmonary metastasectomy from head and neck tumors. *Minerva Chir* 2012; **67**(3): 227-34.
88. Younes RN, Fares AL, Gross JL. Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; **14**(2): 156-61.
89. Yotsukura M, Kinoshita T, Kohno M, et al. Survival predictors after resection of lung metastases of head or neck cancers. *Thorac Cancer* 2015; **6**(5): 579-83.
90. Haro A, Yano T, Yoshida T, et al. Results of a surgical resection of pulmonary metastasis from malignant head and neck tumor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; **10**(5): 700-3.
91. Higashiyama M, Tokunaga T, Nakagiri T, Ishida D, Kuno H, Okami J. Pulmonary metastasectomy: outcomes and issues according to the type of surgical resection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; **63**(6): 320-30.
92. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, Mehanna H. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2015; **40**(3): 208-18.
93. Finley RK, 3rd, Verazin GT, Driscoll DL, et al. Results of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1992; **164**(6): 594-8.
94. Nibu K, Nakagawa K, Kamata S, et al. Surgical treatment for pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1997; **18**(6): 391-5.
95. Locati LD, Guzzo M, Bossi P, et al. Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland. *Oral Oncol* 2005; **41**(9): 890-4.
96. Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, et al. Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. *J Surg Oncol* 2003; **82**(1): 10-8.
97. Sood A, Wykes J, McGuinness J, Fowler A, Ebrahimi A. Nodal metastasis size predicts disease-free survival in cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving the parotid but not cervical nodes. *ANZ J Surg* 2020; **90**(12): 2537-42.
98. Liu CC, Shih CS, Liu YH, Cheng CT, Melis E, Liu ZY. Subxiphoid single-port video-assisted thoracoscopic surgery. *J Vis Surg* 2016; **2**: 112.
99. Takemura M, Sakurai K, Takii M, Yoshida K. Metachronous pulmonary metastasis after radical esophagectomy for esophageal cancer: prognosis and outcome. *J Cardiothorac Surg* 2012; **7**: 103.

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

7.1 Fachvorträge

30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) 3.V.

22.-24.09.2021 Erfurt

„Pulmonary metastasectomy is superior to chemotherapy for patients with pulmonary metastatic head and neck cancer“

EACTS 35th Annual Meeting 2021

European Association for Cardio-Thoracic Surgery

13.-16.10.2021 Barcelona, Spanien

7.2 Publikationen

Georg Schlachtenberger, Fabian Doerr, Hruy Menghesha, Matthias B Heldwein, Patrick Lauinger, Philipp Wolber, Jens Peter Klusmann, Thorsten Wahlers, Khosro Hekmat
„Pulmonary metastasectomy for metastatic head and neck cancer prolongs survival significantly compared to non-surgical therapy“, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, ezac098, Published: 16 February 2022

Georg Schlachtenberger, Fabian Doerr, Hruy Mengesha, Patrick Lauinger, Philipp Wolber, Anton Sabashnikov, Aron-Frederik Popov, Sascha Macherey-Meyer, Gerardus Bennink, Jens P. Klusmann, Thorsten Wahlers, Khosro Hekmat, Mathias B. Heldwein
„Patients with Pulmonary Metastases from Head and Neck Cancer Benefit from Pulmonary Metastasectomy, A Systematic Review“, Medicina, Volume 58, Issue 8, Published: 27.July 2022