

Aus der Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Wippermann

**Operative Versorgungssituation des NSCLC in der Universitätsmedizin Magdeburg:
Vergleich der Zugangswege Thorakotomie und Videoassistierte Thorakoskopie (VATS)
im Hinblick auf die Behandlungsergebnisse und den klinischen Ressourcenbedarf**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Julius Mecke
aus Magdeburg
Magdeburg, 2024

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Mecke, Julius:

Operative Versorgungssituation des NSCLC in der Universitätsmedizin Magdeburg:
Vergleich der Zugangswege Thorakotomie und Videoassistierte Thorakoskopie (VATS) im
Hinblick auf die Behandlungsergebnisse und den klinischen Ressourcenbedarf.

2024. 85 Bl., 36 Abb., 23 Tab.

Kurzreferat:

Bei der operativen Behandlung des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*engl. non-small-cell lung cancer, NSCLC*) hat sich neben der Thorakotomie die minimalinvasive videoassistierte Thorakoskopie (VATS) als operatives Zugangsverfahren etabliert. In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit erfolgt der Vergleich der beiden Zugangswege inklusive der Konversionsthorakotomie in Bezug auf das klinische Behandlungsergebnis und den perioperativen Ressourcenverbrauch. Zusätzlich wurden die perioperativen Resultate in Abhängigkeit vom Tumorstadium sowie der Dauer der Etablierung der Behandlungsverfahren am Universitätsklinikum Magdeburg ermittelt. Das Untersuchungskollektiv bestand aus 135 NSCLC-Patienten, die in den Jahren 2017 bis 2020 in der Abteilung Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg operiert wurden. Die Auswertung der Datensätze erfolgte retrospektiv. In den Ergebnissen imponierte in weiten Teilen eine Überlegenheit des VATS-Verfahrens gegenüber der Thorakotomie in Bezug auf das *Patientenoutcome* (u.a. kürzerer Krankenhausaufenthalt, geringerer intraoperativer Blutverlust, geringere Krankenhausmortalität). Die Konversionsthorakotomie zeigte schlechtere Resultate als die primär offen-chirurgisch geplante Thorakotomie (u.a. gesteigerter Bedarf an Erythrozytenkonzentraten, höhere Komplikationsrate). Die Patienten in den operierten NSCLC-Spätstadien III und IV zeigten im Vergleich zu den Frühstadien eine Tendenz zu erhöhter Morbidität. Bei der Betrachtung der Ergebnisse im Jahresverlauf seit Klinikgründung fällt eine positive Entwicklung in wichtigen *Outcomeparametern* auf (u.a. reduzierter intraoperativer Blutverlust, geringere Komplikationsrate). Insgesamt bestätigt die vorliegende Arbeit der VATS eine gute Anwendbarkeit bei individueller Indikationsstellung.

Schlüsselwörter: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Lungenresektion, Thoraxchirurgie, Video-assistierte thorakoskopische Chirurgie, Thorakotomie, Konversionsthorakotomie

In dieser Dissertationsschrift wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass weibliche und anderweitige Geschlechtsidentitäten ausdrücklich mit gemeint sind.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.2	Einteilung der NSCLC	2
1.3	Ätiologie	3
1.4	Symptomatik	5
1.5	Diagnostik	6
1.6	Operative Therapie	10
1.6.1	Stadium I, II und IIIA (T3N1)	10
1.6.2	Stadium IIIA, IIIB, IIIC	12
1.6.3	Vergleich VATS und Thorakotomie	12
1.7	Das „ <i>Enhanced Recovery After Surgery</i> ®“-Konzept	13
1.7.1	Konzept und Evidenz	13
1.7.2	Konkrete Empfehlungen	14
1.8	Wissenschaftliche Zielstellung	15
2	Material und Methoden	17
2.1	Studiendesign	17
2.2	Datenerhebung	17
2.2.1	Deutsches Thoraxregister	18
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.4	Definitionen der Begriffe <i>Outcome</i> und Ressourcenverbrauch	18
2.5	Untersuchte Komplikationen	19
2.6	Statistische Analyse	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Patientenkollektiv	20
3.2	Deskriptive Daten	20
3.3	Vorgehensweisen zu den Hypothesen	24

3.4	Vergleich zwischen dem offenen und minimalinvasiven operativen Vorgehen	26
3.5	Vergleich zwischen den primären Thorakotomien und Konversionsthorakotomien	34
3.6	Vergleich zwischen Früh- und Spätstadium.....	41
3.7	Untersuchung der Parameter im Jahresverlauf 2017 vs. 2020	47
4	Diskussion	54
4.1	Vergleich zwischen dem offenen und minimalinvasiven operativen Vorgehen	54
4.2	Vergleich zwischen den primären Thorakotomien und Konversionsthorakotomien	56
4.3	Vergleich zwischen Früh- und Spätstadium.....	58
4.4	Untersuchung des Einflusses der Versorgungsroutine auf die klinischen Behandlungsergebnisse	59
4.5	Limitationen der Studie	60
5	Zusammenfassung.....	61
6	Literaturverzeichnis.....	63
7	Danksagungen	71
8	Ehrenerklärung	72
9	Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung.....	73
10	Lebenslauf.....	74

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ASA	American Society of Anesthesiologists-Klassifikation
BRSK	Bronchoskopie
BW	Brustwand
CDX2	Homöoboxprotein 2 kaudaler Typ, <i>engl. caudal-type homeobox protein 2</i>
CK	Zytokeratin
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019, <i>engl. coronavirus disease 2019</i>
CT	Computertomografie
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGT	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie
Diff.	Diffusionskapazität
DME	Dieselmotoremissionen
DTR	Deutsches Thoraxregister
EBUS-FNA	Endobronchiale ultraschallgestützte Feinnadelaspiration
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELV	Einlungenventilation
EML4-ALK	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 - Anaplastische Lymphomkinase-(Fusionsgen)
ERAS®	Beschleunigte Erholung nach chirurgischem Eingriff, <i>engl. Enhanced Recovery After Surgery®</i>
EU	Europäische Union
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
F _i O ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Gy	Gray
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung, <i>engl. International Agency for Research on Cancer</i>
ICB	Interkostalblock

ITN	Intubationsnarkose
ITS	Intensivstation
KH	Krankenhaus
KI	Kontraindikation
KRR	Kardiorespiratorische Reserve
KT	Konversionsthorakotomie
MLKD	Mediastinale Lymphknotendisektion
MRT	Magnetresonanztomografie
mSv	Millisievert
NaCl	Natriumchlorid
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NOS	nicht anderweitig spezifiziert, <i>engl. not otherwise specified</i>
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, <i>engl. non-small-cell lung cancer</i>
OP	Operation
p63	(Tumor)protein 63
PAK	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
Patient-ID	Patienten-Identifikation
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDK	Periduralkatheter
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck, <i>engl. positive endexpiratory pressure</i>
PM	Millionstel, <i>engl. parts per million</i>
P _{max} .	Maximal gemessener Luftdruck während eines Atemzyklus
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
POCO	Primär offen chirurgisch operierte Patienten (Thorakotomie)
PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen, <i>engl. Postoperative Nausea and Vomiting</i>
RS5	Relative 5-Jahresüberlebensrate, <i>engl. relative 5-year-survival rate</i>
RT	Radiotherapie
SAPS	Vereinfachter Akut-Physiologie-Score, <i>engl. Simplified Acute Physiology Score</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom, <i>engl. small-cell lung cancer</i>
Std.-Abw.	Standardabweichung
TTNA	Transthorakale Nadelaspiration

UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs, <i>franz. Union Internationale Contre le Cancer</i>
VATS	videoassistierte, thorakoskopische Chirurgie, <i>engl. video-assisted thoracoscopic surgery</i>
VHF	Vorhofflimmern
VTE	venöse Thromboembolie
WHO	Weltgesundheitsorganisation, <i>engl. World Health Organization</i>
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Initialsymptome des Lungenkarzinoms und ihre Häufigkeit [10].	5
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des NSCLC (modifiziert nach [11]).	9
Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien des NSCLC entsprechend der 8. Auflage der UICC (modifiziert nach [62]).	10
Tabelle 4: Empfehlungen der ERAS®-Leitlinie Thoraxchirurgie mit hohem oder moderatem Evidenzgrad (modifiziert nach [2]).	14
Tabelle 5: Im Rahmen der Datenerfassung erhobene Parameter.	17
Tabelle 6: Im DTR erfasste Komplikationsarten.	19
Tabelle 7: Stadien und gewählter Zugangsweg.	22
Tabelle 8: Patientencharakteristika der POCO- und VATS-Gruppe.	27
Tabelle 9: Übersicht Beatmungsparameter in der POCO- und VATS-Gruppe.	28
Tabelle 10: Übersicht der ITS-Parameter in der POCO- und VATS-Gruppe.	32
Tabelle 11: Patientencharakteristika der KT- und POCO-Gruppe.	35
Tabelle 12: Übersicht Beatmungsparameter in der POCO- und KT-Gruppe.	36
Tabelle 13: Häufigkeit der postoperativen Beatmungspflichtigkeit in der POCO- und KT-Gruppe.	38
Tabelle 14: Übersicht der ITS-Parameter in der POCO- und KT-Gruppe.	39
Tabelle 15: Krankenhausmortalität in der POCO- und KT-Gruppe.	41
Tabelle 16: Patientencharakteristika in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.	42
Tabelle 17: Übersicht Beatmungsparameter in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.	43
Tabelle 18: Häufigkeit der postoperativen Beatmungspflichtigkeit in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.	46
Tabelle 19: Übersicht der ITS-Parameter in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.	46
Tabelle 20: Patientencharakteristika der Patientenkohorten aus den Jahren 2017 und 2020.	48
Tabelle 21: Übersicht der Beatmungsparameter in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.	50
Tabelle 22: Häufigkeit der postoperativen Beatmungspflichtigkeit in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.	52
Tabelle 23: Übersicht der ITS-Parameter in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus für die Diagnose des NSCLC.	8
Abbildung 2: Therapialgorithmus NSCLC Stadium I, II und T3N1M0.	11
Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt.	20
Abbildung 4: Ein- und Ausschlusskriterien.	20
Abbildung 5: Geschlechterverhältnis der eingeschlossenen Patienten.	21
Abbildung 6: Verteilung der Operationen auf die Jahre 2017-2020.	21
Abbildung 7: Verteilung der UICC-Stadien NSCLC.	22
Abbildung 8: Absolute Häufigkeiten der durchgeführten Operationen.	22
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Operationslokalisationen.	23
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der ASA-Scores in dem Untersuchungskollektiv.	23
Abbildung 11: Algorithmus zur Überprüfung der Hypothese 1.	24
Abbildung 12: Algorithmus zur Überprüfung der Hypothese 2.	24
Abbildung 13: Algorithmus zur Überprüfung der Hypothese 3.	25
Abbildung 14: Algorithmus zur Überprüfung der Hypothese 4.	25
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der gelegten Zugänge in der POCO- und VATS-Gruppe	28
Abbildung 16: Operationsdauern und Einlungenventilationszeiten in der POCO- und VATS- Gruppe	29
Abbildung 17: Intraoperatives Flüssigkeitsmanagement in der POCO- und VATS-Gruppe A Kristalloidinfusion, Urinausfuhr, Blutverlust. B infundierte Erythrozytenkonzentrate.	30
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der primären postoperativen Verlegungsziele in der POCO- und VATS-Gruppe. A VATS-Gruppe; B POCO-Gruppe.	31
Abbildung 19: Relative Häufigkeitsverteilung der intra- und postoperativen Komplikationen in der POCO- und VATS-Gruppe	33
Abbildung 20: Durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer in der POCO- und VATS- Gruppe	34
Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der perioperativ gelegten Zugänge in der KT- und POCO-Gruppe.	36
Abbildung 22: Vergleich der Operationszeit und Beatmungszeit in der POCO- und KT- Gruppe.	37

Abbildung 23: Vergleich des perioperativen Flüssigkeitshaushalts in der POCO- und KT-Gruppe. A Kristalloidinfusion, Urinausfuhr, Blutverlust. B infundierte Erythrozytenkonzentrate.	37
Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der primären postoperativen Verlegungsziele in der POCO- und KT-Gruppe. A POCO-Gruppe; B KT-Gruppe.	38
Abbildung 25: Darstellung der intra- und postoperativen Komplikationen in der POCO- und KT-Gruppe.	40
Abbildung 26: Durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer in der POCO- und KT-Gruppe.	40
Abbildung 27: Darstellung der perioperativen Katheterversorgung in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.	43
Abbildung 28: Darstellung der Operationszeiten und Einlungenventilationsdauern in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.	44
Abbildung 29: Vergleich des perioperativen Flüssigkeitshaushalts in den Subgruppen Früh- und Spätstadium A Kristalloidinfusion, Urinausfuhr, Blutverlust. B infundierte Erythrozytenkonzentrate.	45
Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der primären postoperativen Verlegungsziele in den Subgruppen Früh- und Spätstadium. A Frühstadium-Gruppe. B Spätstadium-Gruppe.	45
Abbildung 31: Durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.	47
Abbildung 32: Durchgeführte Operationen im Jahresvergleich, sortiert nach operativem Zugangsweg.....	49
Abbildung 33: Darstellung der perioperativen Katheterversorgung in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.	49
Abbildung 34: Vergleich des perioperativen Flüssigkeitshaushalts in den Patientenkohorten von 2017 und 2020 A Kristalloidinfusion, Urinausfuhr, Blutverlust. B infundierte Erythrozytenkonzentrate.	51
Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung der primären postoperativen Verlegungsziele in den Patientenkohorten von 2017 und 2020. A 2017-Gruppe. B 2020-Gruppe.....	51
Abbildung 36: Relative Häufigkeitsverteilung der intra- und postoperativen Komplikationen in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.	53

1 Einführung

1.1 Definition und Epidemiologie

Das Lungenkarzinom zählt bei Männern und Frauen in Deutschland jeweils zu den häufigsten Krebsarten und weist in beiden Geschlechtern die höchste altersstandardisierte Mortalitätsrate aller Tumorentitäten auf. Der Begriff Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*engl. non-small-cell lung cancer, NSCLC*) beschreibt die Gesamtheit aller malignen Lungentumore mit Ausnahme der kleinzelligen Lungenkarzinome (*engl. small-cell lung cancer, SCLC*). Im Jahr 2022 stellten bösartige Lungentumore mit einer Inzidenz von 32.922 Neuerkrankungen bei Männern und 23.655 Neuerkrankungen bei Frauen in Deutschland ein häufiges Krankheitsbild dar. Gleichzeitig ist die Prognose mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 25% bei Frauen und 19% bei Männern immer noch vergleichsweise ungünstig [64]. Das NSCLC macht mit 80% aller diagnostizierten Lungenkarzinome deren größten Anteil aus; etwa 20% entfallen auf das SCLC [30].

In 2022 verstarben etwa 18.300 Frauen und 26.600 Männer an Lungenkrebs [64]. Während die altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität bei den Männern um das Ende der 1980er Jahre ihr Maximum erreichte und seitdem stetig sinkt, ist bei den weiblichen Patientinnen ein entgegengesetzter Trend zu verzeichnen: Hier steigen die Neuerkrankungs- und Sterberaten seit ca. 30 Jahren fortdauernd an [14,11]. Dies lässt sich unter anderem auf den gesteigerten Zigarettenkonsum von Frauen in den letzten Jahrzehnten zurückführen. Der Raucheranteil im männlichen Geschlecht sinkt hingegen seit mehr als 30 Jahren stetig ab [31,47]. Mit einer Fortsetzung dieser Entwicklung wird in der Zukunft gerechnet [64]. Im Rahmen der epidemiologischen Betrachtung ist bei Lungenkarzinomen der lange Zeitraum zwischen Kanzerogenexposition und Diagnose zu beachten [47]. Das relative 5-Jahresüberleben (RS5) hängt maßgeblich von dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, dem Differenzierungsgrad des Tumors und dem histologischen Subtyp ab. Bei frühzeitig diagnostiziertem Lungenkarzinomen im Frühstadium (z.B. UICC Stadium I) und einer gut erhaltenen Tumordifferenzierung (niedrig maligne) sind RS5-Werte von 60-80% zu erreichen. Bei späterer Diagnose und schlechterer Differenzierung sinkt die relative 5-Jahres-Überlebensrate in höheren Stadien kontinuierlich ab, bis hin zu einem RS5 von ca. 5% im Stadium IV [47].

1.2 Einteilung der NSCLC

Histologische Subtypen

Histologisch wird das NSCLC in die drei Tumor-Entitäten Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und Großzelliges Karzinom eingeteilt. Bei Männern wird das Adenokarzinom in 40% (♀ 48%), das Plattenepithelkarzinom in 27% (♀ 15%) und das großzellige bzw. undifferenzierte Karzinom in 6% (♀ 5%) aller Fälle diagnostiziert. Andere mikroskopische Erscheinungsbilder machen bei den männlichen Patienten etwa 3% aus (♀ 5%). In beiden Geschlechtern sind in ca. 10% Prozent der Fälle nicht näher bezeichnete bösartige Neoplasien der Lunge festzustellen [14].

Immunhistologie

Im Hinblick auf eine spezifische Therapie werden die Subtypen heute standardmäßig immunhistologisch untersucht. Während das Vorhandensein der Markerproteine p63 oder CK5/6 für das Plattenepithelkarzinom spricht, gilt das Muster CK7+/CK20- als Hinweis auf ein Adenokarzinom der Lunge. Ausschlussdiagnosen von Schilddrüsenkarzinomen, Mesotheliomen und intestinaler Metastasen erfolgen durch das Nichtvorhandensein der Marker Thyreoglobulin, Calretinin und CDX2. Bei unklarer immunhistologischer Einordnung oder undifferenzierten Tumoren wird nach der 2011 erschienenen Einteilung durch die IASLC/ATS/ERS ein *NSCLC - not otherwise specified* (NOS) diagnostiziert [38].

Molekulargenetik

Im Rahmen der zusätzlichen Diagnostik spielen molekulargenetische Untersuchungen eine wichtige Rolle [38]. Aktivierende Tumormutationen im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (*engl. epidermal growth factor receptor, EGFR*), die zu einer erhöhten Proliferationsrate, vermehrter Angiogenese und Metastasierungsneigung führen, stellen bspw. einen wichtigen Angriffspunkt der Therapie mit EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren wie Osimertinib dar [38]. Bei Ansprechen kann das Überleben im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie signifikant verlängert und die Toxizität reduziert werden [63]. Darüber hinaus ist die Expression des vermehrt in Adenokarzinomen vorkommenden EML4-ALK-Fusionsgens von therapeutischer Bedeutung [38,58]. Das Genprodukt aus dem EML4- und ALK-Gen ist eine aberrante Tyrosinkinase, die mit vermehrten Zellteilungsprozessen einhergeht und mithilfe spezifischer Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Crizotinib) effektiv gehemmt werden kann [51].

1.3 Ätiologie

Rauchen und Passivrauchen

Zigarettenrauch stellt den mit Abstand größten Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms dar [12,11,25]: Das Risiko eines männlichen Zigarettenrauchers an Lungenkrebs zu erkranken ist gegenüber dem eines lebenslangen männlichen Nichtraucher um das 24-Fache erhöht. Bei Ex-Rauchern liegt dieser Faktor noch bei 7,5. Raucherinnen haben ein 8,7fach und Ex-Raucherinnen ein 2fach erhöhtes Risiko gegenüber lebenslangen Nichtraucherinnen [57]. Auch durch Zigarren oder Zigarillos erhöht sich bei Männern das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken um den Faktor 8 verglichen mit Nichtrauchern. Pfeifentabakkonsum führte zu einem 9fach erhöhten Risiko. Rauchen bedingt 91% der Lungenkrebstodesfälle bei Männern und 65% bei Frauen [57].

Auch Passivrauchen erhöht nach Einschätzung der zur WHO gehörenden *International Agency for Research on Cancer (IARC)* das Lungenkrebsrisiko um 37% bei exponierten Männern und 24% bei exponierten Frauen gegenüber Männern bzw. Frauen, die nie Passivrauch ausgesetzt waren [53]. Studien zufolge steigt das Lungenkarzinomrisiko auch mit zunehmender Expositionsdauer und -intensität des Passivrauches [5,53].

Radon, Strahlenexpositionen

Radon ist ein zu den Edelgasen gehörendes radioaktives chemisches Element mit der Ordnungszahl 86 und stellt einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms dar. Das in der Natur vorkommende Isotop ^{222}Rn ist mit einer Halbwertszeit von 4 Tagen am stabilsten [4]. Es zerfällt in Polonium ^{218}Po und sendet dabei radioaktive Alphateilchen aus, die bei Inhalation zahlreiche zytotoxische und genotoxische Effekte auf das Bronchialepithel haben können [11,46]. Radon ^{222}Rn kommt überwiegend im Erdreich und im Gebirge bzw. in Gesteinen vor, von wo aus es per Diffusion an die Erdoberfläche, in Keller, Bergwerke oder ins Grundwasser gelangen kann. Daher sind besonders im Bergbau oder in der Wasserwirtschaft beschäftigte Personen gefährdet. In gebirgigen Regionen Deutschlands, bspw. im Bayerischen Wald kommt Radon vermehrt vor und akkumuliert in Wohnräumen, insbesondere im Keller und Erdgeschoss [11]. Die Radonexposition ist eine häufige Ursache für Lungenkrebs bei Nichtrauchern. Bei rauchenden Patienten gilt Radon nach dem o.g. Zigarettenrauch als zweithäufigster Auslöser von Lungenkarzinomen [34,46]. Pro Anstieg der Radonexposition um 100 Bq/m^3 erhöht sich das relative Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken um 16% [7].

Eine weitere Strahlenquelle ist die überwiegend aus Protonen bestehende kosmische Strahlung. Mitarbeiter des Flugpersonals sind ihr verstärkt ausgesetzt (ca. 2 mSv/Person/Jahr). Höhere Strahlenexpositionen finden sich berufsbedingt zudem bei Schweißarbeiten mit thoriumhaltigen Elektroden oder bei Arbeiten mit Röntengeräten in der Werkstofftechnik. Die durchschnittliche medizinische Strahlenbelastung durch konventionelle Röntengeräte, Computertomographie etc. liegt bei ca. 2 mSv/Jahr [11].

Partikuläre Luftverunreinigung, Emissionen aus Dieselmotoren

In Gebieten mit erhöhter Luftverunreinigung ist eine 1,5fache Steigerung des relativen Risikos für die Ausbildung eines Lungenkarzinoms dokumentiert [43]. Diese Luftverunreinigungen sind überwiegend durch Partikel aus Verbrennungsabgasen der Industrie, Kraftwerken, Verkehr und privaten Heizungen bedingt. Feinstaubpartikel können anhand ihres Durchmessers in Partikel bis zu 2,5 µm (PM_{2,5}; parts per million) und bis zu 10 µm (PM₁₀; parts per million) eingeteilt werden. Eine große amerikanische Studie konnte zeigen, dass sich das relative Risiko für die Lungenkrebsmortalität mit zunehmender Feinstaubbelastung signifikant erhöht: Steigt die Exposition mit PM_{2,5} um 10 µg/m³, steigt das relative Risiko der Sterblichkeit um 14% [44]. Erhebungen zufolge lässt sich global der Lungenkrebstod von 200.000 Menschen jährlich auf Luftverunreinigungen zurückführen [32]. Auch Dieselmotoremissionen (DME) tragen epidemiologischen Studien zufolge zum Lungenkrebsrisiko bei exponierten Personen bei. DME bestehen aus mehreren Hundert Einzelsubstanzen, die in Partikelform oder gasförmig vorliegen können. Besonders problematisch ist im Hinblick auf die Genotoxizität der Dieselruß, der aus sehr feinen (<0,1 µm) Partikeln besteht und bis in den tiefen Respirationstrakt eindringen kann. Durch ihre gute Adsorptionsfähigkeit können sich bspw. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) ideal an die Rußpartikel anlagern [11].

Asbest

Bei Asbest handelt es sich um eine Gruppe faserförmiger, kristallisierter Silikate, die in der Natur vorkommen und aufgrund ihrer herausragenden Festigkeit, Hitzebeständigkeit und chemischen Widerstandsfähigkeit vor allem im 20. Jahrhundert häufig in der Bau- und Textilindustrie verwendet wurden [22]. Als gesicherter Auslöser der Asbestose und Lungenkarzinomen ist Asbest seit 2005 in der EU verboten. Insbesondere >5 µm lange Fasern mit einem Durchmesser von <3 µm und einem Länge-Durchmesser-Verhältnis von >3:1 können bis in die Alveolen eindringen und sind nachgewiesenermaßen hochgradig karzinogen

[11]. Asbestexposition und Zigarettenrauchen wirken synergistisch und erhöhen die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Lungenkarzinoms multiplikativ. Selbst bei starken Rauchern steigert eine Asbestexposition auch ohne Asbestose das Lungenkrebsrisiko [28]. Am häufigsten wurde das Mineral Chrysotil (Weißasbest) eingesetzt, das zusammen mit Amosit (Braunasbest) und Krokydolith (Blauasbest) für entstandene Berufskrankheiten relevant ist [11]. Die durchschnittliche Latenzzeit beträgt unabhängig von der asbestbedingten Erkrankung ca. 38 Jahre. Lungenkrebs als Folge von Asbestexposition kommt am häufigsten in der Altersgruppe von 55 bis 65 Jahren vor [22].

Weitere Auslöser

Neben den bereits genannten wurden u.a. folgende weitere Stoffe von der IARC in Bezug auf Lungenkrebs als humankanzerogen eingestuft [11]:

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Chrom-VI-Verbindungen, kristallines Siliziumdioxid, Arsen, Nickel(verbindungen), Beryllium, Cadmium.

Lungenkarzinome dieser Ätiologie sind von den Berufsgenossenschaften als Berufskrankheiten anerkannt.

1.4 Symptomatik

Lungenkarzinome können sich in einer Vielzahl klinischer Symptome manifestieren. Die Erstvorstellung kann aufgrund von respiratorischen Beschwerden ausgehend vom Lokalbefund erfolgen (bspw. Husten und/oder Dyspnoe) oder ausgehend von unspezifischen systemischen Symptomen, die häufig durch Metastasen bedingt sind. Allgemeines Ziel ist die Diagnosestellung 2 Monate nach initialem Symptombeginn und ein Therapiestart im Zeitraum von 6 Wochen nach der Diagnosestellung [59].

Tabelle 1: Initialsymptome des Lungenkarzinoms und ihre Häufigkeit [10].

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8 - 75 %
Gewichtsverlust	0 - 68 %
Luftnot	3 - 60 %
Brustschmerzen	20 - 49 %
Hämoptyse	6 - 35 %
Knochenschmerzen	6 - 25 %
Fingerendteilveränderungen (Clubbing)	0 - 20 %
Fieber	0 - 20 %
Schwächegefühl	0 - 10 %

1.5 Diagnostik

Das Lungenkarzinom wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Aus diesem Grund ist eine frühestmögliche, gründliche Diagnostik zur Abklärung unerlässlich [41]. Nachfolgend wird der Diagnosealgorithmus bei V.a. Lungenkarzinom systematisch dargestellt und die einzelnen Schritte erörtert.

Am Anfang der Diagnostik erfolgt eine strukturierte Anamnese, die gezielt auf die Symptome des Patienten eingeht und vor allem Nikotinabusus und Berufsanamnese bezüglich der in 1.3 genannten Schadstoffe einschließt. Symptomverlauf, Komorbiditäten und Familienanamnese sind ebenfalls zu erfragen. Im Anschluss an die Anamnese erfolgt eine sorgfältige körperliche internistische Untersuchung, die insbesondere Lunge, Knochen und die thorakalen Lymphknoten erfasst [11].

Anschließend wird eine Röntgenthorax-Übersichtsaufnahme angefertigt, mit dessen Hilfe bei auffälligem Befund die Verdachtsdiagnose Lungenkarzinom gestellt werden kann. Rundherde bzw. Raumforderungen können ab einem Durchmesser von 1 cm auf dem Röntgenthorax erkannt werden [41]. Bei unauffälligem Röntgenthoraxbefund, aber davon abweichenden klinischen Symptomen sollte dennoch eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

Die Blutentnahme sollte ein Blutbild, Differenzialblutbild, Leber-, Nieren-, und Gerinnungswerte einschließen. Die routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern ist aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität nicht sinnvoll [11].

Bei auffälligem Röntgenthoraxbefund bzw. unauffälligem Befund mit charakteristischen bzw. persistierenden Symptomen erfolgt eine Computertomografie-Untersuchung des Thorax mit Kontrastmittel, deren Nutzen bei V.a. Lungenkarzinom das Risiko eines Strahlenschadens überwiegt. Über bestimmte Morphologiekriterien, Kontrastmittelaufnahme und Wachstum im Verlauf kann mithilfe des Thorax-CTs die Diagnose eines malignen Prozesses in der Lunge gestellt werden [11]. Die CT ist dem konventionellen Röntgen in Bezug auf die Darstellung peripherer Läsionen überlegen. Zentrale Herde werden in der CT jedoch signifikant seltener erkannt.

Mit der erhöhten diagnostischen Genauigkeit der Spiral-CT können bereits 1-5 mm kleine Lymphknoten abgegrenzt werden. Diese höhere Auflösung bedingt jedoch auch die häufigere Notwendigkeit einer invasiven Abklärungsdiagnostik kleinerer suspekter Läsionen, die wiederum eigene Risiken birgt [41]. Alternativ kann auch die gleichwertige MRT-Diagnostik mit Kontrastmittel erfolgen, die insbesondere durch den erhöhten Weichteilkontrast für eine bessere Beurteilbarkeit von Thoraxwand- und mediastinale Infiltrationen sorgt [11].

Mit der anschließend erfolgenden Bronchoskopie (BRSK) kann die weitere Diagnosesicherung erfolgen. Bei einem peripher gelegenen Tumor oder Pleuraerguss stellt auch die transthorakale Nadelaspiration (TTNA) eine adäquate Alternative zur Bronchoskopie dar. Hierbei ist der iatrogen ausgelöste Pneumothorax mit einer Häufigkeit von 10 bis 30% zu beachten [36]. Sind bei zentral gelegenen Tumoren BRSK und TTNA nicht durchführbar, sollte eine Zytologie des Sputums zur Diagnosesicherung genutzt werden. Mithilfe der Sputumdiagnostik können insbesondere zentral gelegene Tumoren aus den großlumigen Atemwegen erkannt werden. Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass die Sputumzytologie aufgrund ihrer geringen Sensitivität bei der Verdachtsdiagnose Lungenkarzinom nicht regelhaft eingesetzt werden sollte [35].

Um einen pleuralen Tumorbefall bei Pleuraerguss abzuklären, sollte bei zytologisch unauffälligem Pleurapunktat eine Thorakoskopie erfolgen. Die Sensitivität beträgt bis zu 95% [1,11].

Bei auffällig großen mediastinalen Lymphknoten ist die EBUS-FNA Mittel der Wahl. Hierbei werden die Lymphknotenpositionen 2R, 2L, 4R, 4L und 7 erfasst [11].

Mithilfe der Thoraxsonografie können insbesondere Pleuraergüsse zuverlässig detektiert werden. Diese Untersuchung sollte vor einer Pleurapunktion erfolgen [37]. Auch zur Abklärung einer möglichen Brustwandinfiltration kann die Thoraxsonografie eingesetzt werden. Mithilfe der thoraxsonografisch gestützten Punktion eines brustwandnahen Tumors kann eine gute diagnostische Genauigkeit erzielt werden, die der Aussagekraft der CT-gestützten Punktion gleichwertig ist [56].

Zellen eines Lungenkarzinoms weisen charakteristischerweise einen erhöhten Zellstoffwechsel auf, der mithilfe der F18-FDG-PET bzw. F18-FDG-PET/CT nachgewiesen werden kann. Diese Ganzkörperuntersuchung zielt neben der Erkennung des Primärtumors besonders auf Lymphknoten- und Fernmetastasen ab. Zudem ist die Differenzierung zwischen Atelektase und Tumor mithilfe der PET/CT gut möglich. Während die Sensitivität der FDG-PET mit 90% hoch ist, bleibt die Spezifität mit 78% dahinter zurück, da sich das Nuklid auch in tumorfreiem, entzündlichem Gewebe anreichern kann [16,21].

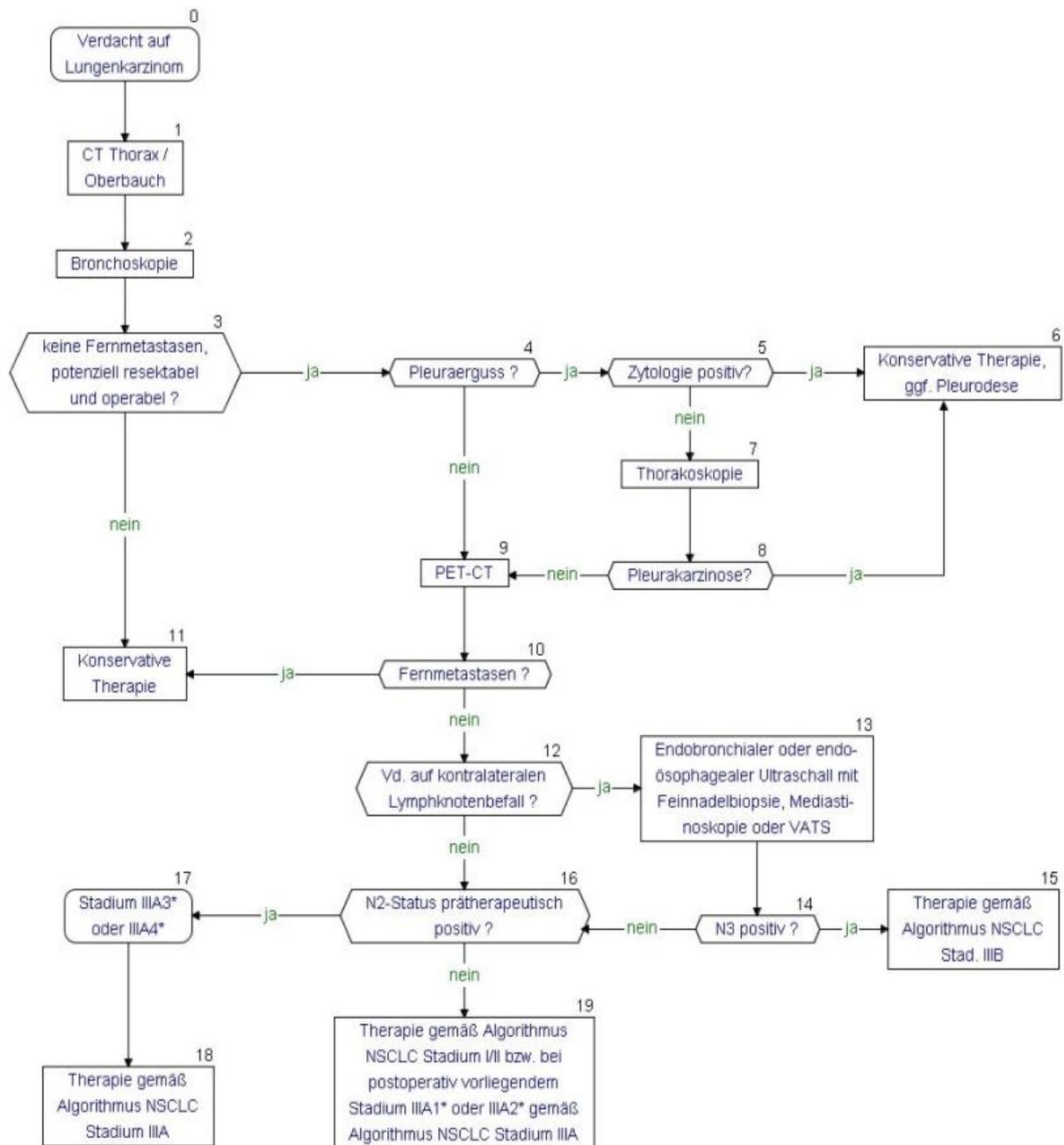


Abbildung 1: Algorithmus für die Diagnose des NSCLC [10].

UICC-Stadien

Anhand der TNM-Klassifikation können NSCLC in vier verschiedene Stadien mit jeweils eigenen Subgruppen eingeteilt werden. Die im *Staging* gewonnenen Informationen über Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen bestimmen damit die Therapie des NSCLC.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des NSCLC (modifiziert nach [11]).

Kategorie	Status	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster < 3cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5mm Durchmesser)
	T1a	größter Durchmesser <1cm
	T1b	größter Durchmesser >1 cm aber <2 cm
	T1c	größter Durchmesser >2 cm aber <3 cm
	T2	größter Durchmesser >3 cm aber <5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der <i>Carina</i> aber ohne direkte Invasion der <i>Carina</i> oder Infiltration der viszeralen Pleura oder tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	größter Durchmesser >3 cm, aber <4 cm
	T2b	größter Durchmesser >4 cm, aber <5 cm
	T3	größter Durchmesser >5 cm, aber <7 cm oder Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale <i>Pleura</i> und <i>Superior Sulcus</i>), <i>N. phrenicus</i> , oder parietales Perikard oder zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	größter Durchmesser > 7cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, <i>Trachea</i> , <i>N. laryngeus recurrens</i> , Ösophagus, Wirbelkörper oder <i>Carina</i> oder zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	keine Lymphknotenmetastase(n)
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastasen)	M0	keine Fernmetastase(n)
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder Pleura mit knotigem Befall oder maligner Pleuraerguss oder maligner Perikarderguss
	M1b	Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien des NSCLC entsprechend der 8. Auflage der UICC (modifiziert nach [62]).

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

1.6 Operative Therapie

Im Folgenden wird auf die für diese Arbeit relevanten operativen Therapieverfahren des Lungenkarzinoms eingegangen.

1.6.1 Stadium I, II und IIIA (T3N1)

In den frühen Tumorstadien ist die anatomische Segmentresektion (bei Tumoren <2 cm) bzw. die Lobektomie mit ipsilateraler systematischer Lymphknotendisektion die operative Therapie der Wahl. Bei zentral gelegenem Tumor kann unter Umständen eine Pneumonektomie erforderlich sein, sofern die postoperativ verbleibende Lungenfunktion als ausreichend eingeschätzt wird. Bei erwartbar eingeschränkter pulmonaler Reserve kann eine lungenparenchymsparende Manschettenresektion erfolgen, bei der eine gemeinsame Bronchus- und Gefäßmanschette entfernt wird. Während sich die durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensraten beim Vergleich zwischen Pneumonektomie (49,1%) und Manschettenresektion (51,4%) nicht signifikant unterscheiden, ist die durchschnittliche mediane Überlebenszeit nach Pneumonektomie mit 50 Monaten deutlich geringer als bei der Manschettenresektion mit 70 Monaten [15].

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Stadium IA zwischen 70% und 90%, während sie im Stadium IIA auf ca. 50% und im Stadium IIB auf 33% absinkt. Schreitet das Tumorstadium weiter fort, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IIIA zwischen 24% und 44% [11]. Wenn das Tumorgewebe nur unvollständig reseziert wurde (R1-Situation), sieht die Leitlinie eine Nachresektion mit dem Ziel einer R0-Situation vor. Eine Alternative stellt die Strahlentherapie 60 Gy in sechs Wochen dar [11].

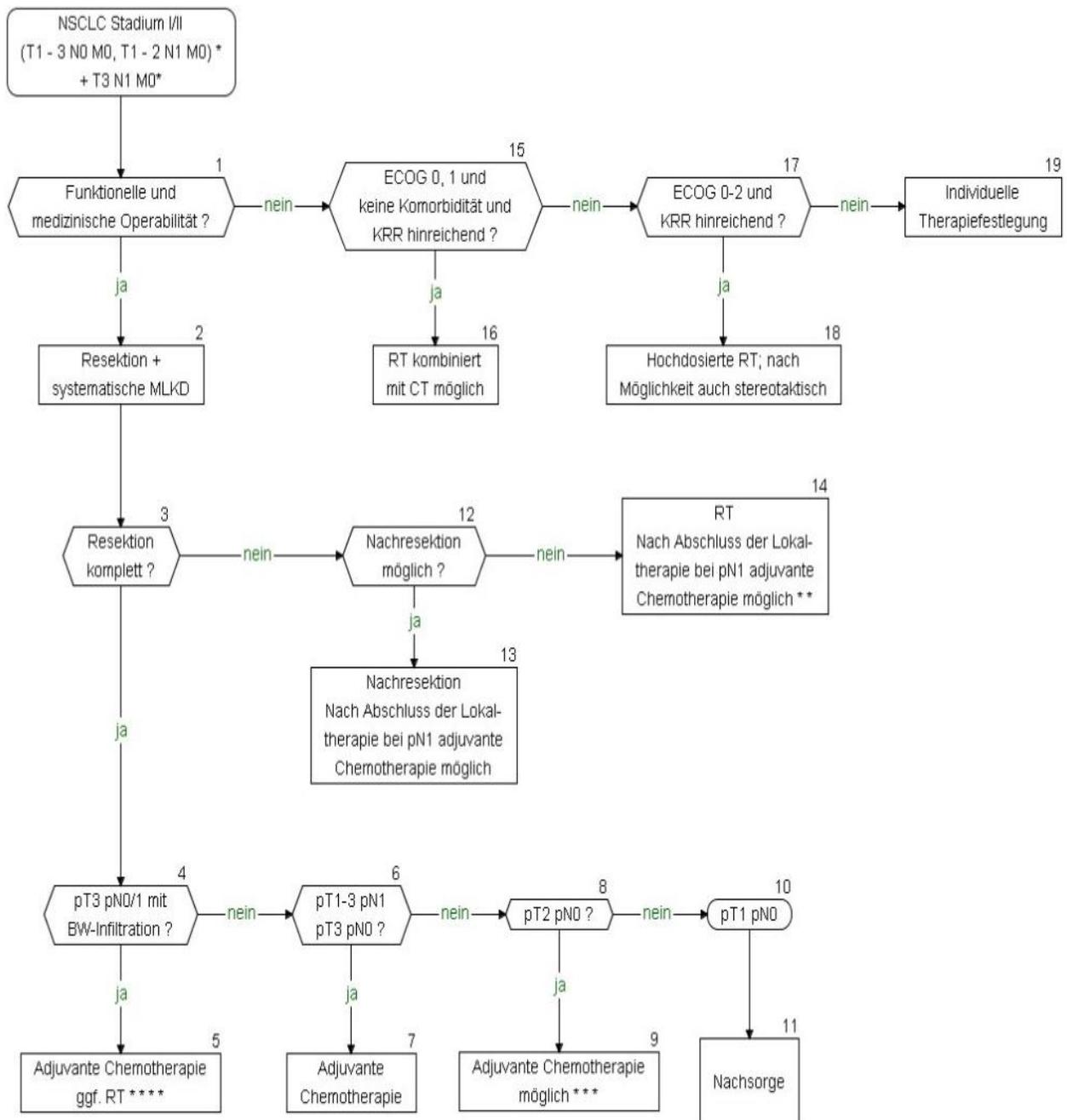


Abbildung 2: Therapiealgorithmus NSCLC Stadium I, II und T3N1M0 [10].

1.6.2 Stadium IIIA, IIIB, IIIC

Ehemals wurde das NSCLC Stadium III in das technisch operable Stadium IIIA und das technisch inoperable Stadium IIIB eingeteilt. In der 8. Auflage der TNM-Klassifikation wurde diese ältere Einteilung zugunsten einer zusätzlichen dritten Kategorie IIIC verlassen, um die aktuellen multimodalen Therapieformen besser abbilden zu können. Dabei wurden die Stadien neu definiert: Stadium IIIA umfasst Tumoren in den Situationen T1-2 N2, T3 N1 und T4 N0-1, welche mit multimodalen Ansätzen als resektabel gelten.

Da das Patientengut im IIIA-Stadium insbesondere in Bezug auf den N2-Status äußerst heterogen ist, haben Robinson *et al.* eine Einteilung in vier Untergruppen vorgenommen: Stadium IIIA₁ entspricht dem Vorhandensein mediastinaler Lymphknotenmetastasen eines Lymphknotenlevels in der postoperativen Histologie, während die Operateure in IIIA₂ bereits intraoperativ den Befall eines Lymphknotenlevels ausmachen können. Wird vor der Operation mindestens eine befallene Lymphknotenposition durch Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET gesichert, wird vom Stadium IIIA₃ gesprochen. Bei fixierten bzw. „bulky“ Lymphknoten wird ein Stadium IIIA₄ diagnostiziert (d.h. nach Robinson *et al.* mediastinale Lymphknoten >2-3 cm mit Infiltration über die Kapsel hinaus, mehrere positive N2-Lymphknotenpositionen oder mehrere befallene kleinere Lymphknoten mit 1-2 cm Durchmesser) [48,49].

Im Stadium IIIA₁ und IIIA₂ erfolgt die chirurgische Tumorresektion mit adjuvanter Chemotherapie. Auch die Indikation einer daran anschließenden Radiotherapie besteht in vielen Fällen [11]. Bei einem IIIA₃-NSCLC wird der Stellenwert der operativen Therapie im Zusammenspiel mit (neo)adjuvanter Chemotherapie und/oder Radiotherapie derzeit intensiv erforscht. Im Stadium IIIA₄ erfolgt eine radioonkologische Therapie.

Im Stadium IIIB sind Patienten mit den meist inoperablen Tumoren T1-2 N3 und T3-4 N2 gelistet, während IIIC die Konstellationen T3-4 N3 umfasst, die prinzipiell nicht operativ versorgt werden [26].

1.6.3 Vergleich VATS und Thorakotomie

Neben dem offenen Operationszugang über eine Thorakotomie steht seit den 2000er Jahren auch die minimal-invasive videoassistierte thorakoskopische Chirurgie (*engl. video-assisted thoracoscopic surgery, VATS*) für die Resektion von Lungenkarzinomen zur Verfügung. Die 5-Jahres-Überlebensrate von NSCLC-Patienten im Stadium IA liegt nach VATS-Resektion zwischen 63 und 93% [11]. Eine prospektive Studie, die Thorakotomie und VATS miteinander verglichen hat, konnte bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zugangswegen herausarbeiten (85%

Thorakotomie vs. 90% VATS) [60]. Bei einer weiteren wissenschaftlichen Untersuchung konnte jedoch herausgestellt werden, dass das postoperative Schmerzniveau, gemessen an der visuellen Analogskala innerhalb der ersten Woche nach Lobektomie in der VATS-Gruppe signifikant geringer war als in der Thorakotomie-Gruppe. Die Operationszeit war in der VATS-Gruppe jedoch länger als bei der offenen Operation. Die mittlere Dauer der Luftleckagen, die Zeitspanne von OP bis Drainagezug und die Krankenhausaufenthaltsdauer waren in der VATS-Gruppe allesamt geringer, erreichten jedoch keine Signifikanz [20]. Die Prognose wird in beiden Gruppen maßgeblich von der vollständigen Tumorresektion mit entsprechender Lymphadenektomie bestimmt.

1.7 Das „Enhanced Recovery After Surgery®“-Konzept

1.7.1 Konzept und Evidenz

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) bedeutet übersetzt „beschleunigte Erholung nach einem chirurgischen Eingriff“ und bezeichnet ein multimodales, interdisziplinäres Behandlungskonzept, das bei chirurgischen Patienten zu einer schnelleren Regeneration führen soll. Als perioperatives Programm begleitet es die Patienten vor, während und nach der Operation [13]. Das *ERAS®*-Konzept hinterfragt chirurgische und pflegerische Handlungsweisen und ersetzt sie durch evidenzbasierte Methoden. Es bietet Handlungsempfehlungen und verbessert die Interdisziplinarität durch Leitlinien für die behandelnden Akteure [13]. Auch für das Fachgebiet Thoraxchirurgie existieren praktische Vorgaben, die von der *ERAS®-Society* und der *European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)* gemeinsam erarbeitet wurde [13,2].

Chirurgische Lungenresektionen stellen einen massiven Eingriff in die Homöostase des Patienten dar und lösen im Körper u.a. Stressreaktionen in Form eines gesteigerten Katabolismus, erhöhten Sauerstoffbedarfs und einer vermehrten Zytokinproduktion aus [2,5]. Mithilfe von *ERAS®* können diese Stressreaktionen abgemildert und eine Organdysfunktion häufig vermieden werden [12]. In einer Metaanalyse von 38 Studien konnte bei Patienten, die mithilfe des *ERAS®*-Konzeptes behandelt wurden, eine Reduzierung der postoperativen Komplikationshäufigkeit und eine verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer nachgewiesen werden [40]. Diese Metaanalyse umfasste überwiegend Studien mit Patienten, die am kolorektalen Karzinom erkrankt waren. Speziell für Lungenresektionen konnten in weiteren Studien zusätzlich ein reduzierter Opiatgebrauch, geringere Behandlungskosten, eine niedrigere Rate an Hypervolämie und eine verminderte Rate an kardiopulmonalen Komplikationen gezeigt werden [6,19,26,50,52,61].

1.7.2 Konkrete Empfehlungen

In Tabelle 4 sind alle Empfehlungen mit hohem und moderatem Evidenzgrad der ERAS®-Leitlinie Thoraxchirurgie zusammengefasst.

Tabelle 4: Empfehlungen der ERAS®-Leitlinie Thoraxchirurgie mit hohem oder moderatem Evidenzgrad (modifiziert nach [2]).

Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
Präoperative Phase		
Patienten sollten präoperativ auf Ernährungsstatus und Gewichtsverlust gescreent werden.	hoch	stark
Orale Nahrungsergänzungsmittel sollten Patienten gegeben werden, die von Malnutrition betroffen sind.	moderat	stark
Das Rauchen sollte mindestens 4 Wochen vor der OP beendet werden.	hoch	stark
Bei Alkoholmissbrauch sollte der Alkoholkonsum für mind. 4 Wochen vor der OP vermieden werden.	moderat	stark
Eine Anämie sollte präoperativ erkannt, behandelt und korrigiert werden.	hoch	stark
Klare Flüssigkeiten sollten 2 Stunden und feste Nahrung 6 Stunden vor Narkoseinduktion erlaubt sein.	hoch	stark
Eine routinemäßige präoperative Gabe von Sedativa zur Anxiolyse sollte vermieden werden.	moderat	stark
Perioperative Phase		
Bei großen Lungenresektionen sollten Patienten eine pharmakologische und mechanische VTE-Prophylaxe erhalten.	moderat	stark
Routinemäßig verabreichte intravenöse Antibiotika sollten im Zeitraum 60 min. vor dem Hautschnitt gegeben werden.	hoch	stark
Haarentfernung ist empfohlen, wenn dies erforderlich ist.	hoch	stark
Chlorhexidin-Alkohol ist gegenüber Povidon-Iod-Lösung bei der Hautvorbereitung vorzuziehen.	hoch	stark
Normothermie sollte mithilfe von Konvektionswärmegeräten perioperativ aufrechterhalten werden.	hoch	stark
Eine kontinuierliche Messung der Körperkerntemperatur ist empfohlen.	hoch	stark
Lungenprotektive Strategien sollten während der Einlungenventilation genutzt werden.	moderat	stark
Nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Senkung des PONV-Risikos sollten bei allen Patienten angewandt werden.	hoch	stark
Ein multimodaler pharmakologischer Ansatz der PONV-Prophylaxe ist bei Patienten mit moderatem oder hohem Risiko indiziert.	moderat	stark
Regionalanästhesie ist empfohlen mit dem Ziel einer Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs. Paravertebrale Blockaden und Epiduralanästhesien sind in der analgetischen Wirkung gleichwertig.	hoch	stark
Eine Kombination aus Acetaminophen und NSAR sollte allen Patienten regulär gegeben werden, sofern keine KI vorliegen.	hoch	stark

Ketamin sollte bei Patienten mit bekannten chronischen Schmerzen erwogen werden.	moderat	stark
Sehr restriktive oder liberale Flüssigkeitsregime sollten im Sinne eine Euvolämie vermieden werden.	moderat	stark
Kristalloidlösungen stellen im Flüssigkeitsregime das Mittel der Wahl dar und sind 0,9%-NaCl-Lösungen vorzuziehen.	hoch	stark
Die intravenöse Flüssigkeitszufuhr sollte so schnell wie möglich beendet werden und durch orale Flüssigkeitszufuhr und Diät ersetzt werden.	moderat	stark
Patienten, die präoperative Betablocker genommen haben, sollten diese postoperativ weiter nehmen.	hoch	stark
Für Patienten mit VHF-Risiko ist die Gabe von Diltiazem präoperativ oder Amiodaron postoperativ angemessen.	moderat	schwach
Wenn eine Thorakotomie erforderlich ist, sollte eine muskelschonende OP-Technik angewandt werden.	moderat	stark
Intercostalmuskel- und nervenschonende Verfahren werden empfohlen.	moderat	stark
Beim Verschluss der Rippen nach Thorakotomie sollte der Intercostalnerv geschont werden.	moderat	stark
VATS ist empfohlen für Lungenkarzinome im Frühstadium.	hoch	stark
Thoraxdrainagen sollten entfernt werden, auch wenn sie mehr als 450 ml/d drainieren.	moderat	stark
Bei anatomischen Lungenresektionen sollte eine einzelne anstatt zwei Thoraxdrainagen verwendet werden.	moderat	stark
Bei Patienten mit einer präoperativ unauffälligen Nierenfunktion sollte kein Harnwegkatheter gelegt werden, solange dieser nur die Menge der Urinausscheidung anzeigen soll.	moderat	stark

1.8 Wissenschaftliche Zielstellung

Die operative Tumorsektion stellt bei Patienten mit NSCLC die etablierteste kurative Therapieoption dar und ist daher von großer medizinischer Bedeutung [11]. Als Zugangswege haben sich die minimal-invasive VATS und die primär offen-chirurgische Operation (POCO) mittels Thorakotomie etabliert. Bisher publizierte Arbeiten über den Vergleich dieser beiden Operationsarten konnten den erwarteten Vorteil der VATS bezüglich Morbidität [20,27] und Mortalität [60] nicht uneingeschränkt bestätigen.

In der vorliegenden Arbeit erfolgt der Vergleich dieser operativen Zugangswege in Bezug auf Morbidität bzw. perioperative Parameter erstmals standortspezifisch für das Universitätsklinikum Magdeburg. Als Erweiterung der Fragestellung werden zudem die Resultate der POCO mit denen der Konversionsthorakotomie (KT) verglichen. Im Sinne eines Qualitätsmanagements wird außerdem die Entwicklung der Ressourcenverbrauchsparameter im zeitlichen Verlauf quantitativ untersucht.

Auf Basis der Datensätze des Deutschen Thoraxregisters für den Standort Magdeburg wurden die folgenden Hypothesen im Rahmen dieser Fragestellungen retrospektiv geprüft:

1. Hypothese: *In der Universitätsmedizin Magdeburg ist das VATS-Operationsverfahren bei NSCLC-Tumoren ressourcenschonender und liefert bessere Ergebnisse als die POCO.*

2. Hypothese: *Operationen mit erfolgter KT haben ein schlechteres Outcome als die geplante POCO.*

3. Hypothese: *Der Ressourcenbedarf der NSCLC-Operationen in den Frühstadien UICC 0, I und II ist geringer als in den Spätstadien UICC III und IV.*

4. Hypothese: *Durch die zunehmende Erfahrung und Routine im perioperativen Management von NSCLC-Patienten haben sich die Resultate im Jahr 2020 im Vergleich zu 2017 verbessert.*

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie anhand der klinischen Behandlungsdaten aller thoraxchirurgisch operierten Patienten aus den Jahren 2017 bis 2020. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg hat eine zustimmende Bewertung für dieses Forschungsvorhaben erteilt (Votum der Studie 132/20).

2.2 Datenerhebung

Erfasst wurden die Daten aller Patienten, bei denen im Zeitraum der Jahre 2017 bis 2020 aufgrund der Diagnose NSCLC eine Operation in der Abteilung Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg durchgeführt wurde (n = 135).

Während des perioperativen Managements wurden die Patientenparameter zunächst automatisch bzw. manuell durch das Krankenhauspersonal in das Dokumentationssystem der Klinik eingepflegt. Diese Werte wurden zur einheitlichen Datenerhebung anschließend aus den KIS-Programmen des Universitätsklinikums in das Deutsche Thoraxregister manuell-webbasiert übertragen. Anschließend erfolgte die Exportierung dieser Registerdatensätze in eine Datenbank mithilfe des Programms Microsoft Excel. Nach Selektion der für diese Arbeit relevanten Analyse Kriterien wurde diese Tabelle entsprechend modifiziert und die Daten statistisch ausgewertet. Folgende Parameter wurden untersucht:

Tabelle 5: Im Rahmen der Datenerfassung erhobene Parameter.

Stammdaten	Vorbereitung	OP-Phase	Postoperative Phase	Entlassung
<ul style="list-style-type: none"> • Patient-ID • Zentrum • OP-Jahr • Geburtsjahr • Alter • Geschlecht 	<ul style="list-style-type: none"> • Art der präoperativen Therapie • OP-Indikation • OP-Lokalisation • UICC-Stadium • ASA-Score • FEV1 präop. • Lungendiff. präop. • pO₂ präop. • pCO₂ präop. • Raucherstatus 	<ul style="list-style-type: none"> • Haupt-OP • OP-Verfahren • Katheter-Anlage • OP- u. ELV-Zeit • P_{max.}, PEEP, AMV, AF, F_IO₂ • Blähmanöver • Temp. OP-Ende • EK-Gabe • Kristalloide-Gabe • Urinausfuhr • Blutverlust 	<ul style="list-style-type: none"> • Verlegung post-OP • ITN bei Aufnahme • pO₂ ITS • pCO₂ ITS • pH ITS • O₂-Zufuhr ITS • SpO₂ • AF ITS • SAPS ITS • Tage auf ITS • Beatmungsstunden • NIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Drainagezug Zeitpunkt • Tage bis Entlassung • Entlassungsstatus • Komplikationen

2.2.1 Deutsches Thoraxregister

Das Deutsche Thoraxregister (DTR) ist ein bundesweites medizinisches Verzeichnis, das zur Erfassung prä-, intra- und postoperativer Behandlungsparameter thoraxchirurgischer Patienten dient [9]. Ziel ist die statistische Evaluation der thoraxchirurgischen Versorgungsqualität innerhalb Deutschlands [8]. Dafür werden die Patientendaten der partizipierenden Kliniken pseudonymisiert in die Datenbank eingetragen und anschließend ausgewertet. Die gewonnenen Daten dienen im nächsten Schritt dem Vergleich einer Klinik mit dem Bundesdurchschnitt und/oder der Gegenüberstellung zweier thoraxchirurgischer Standorte untereinander [9]. Auf diese Weise ist die gezielte Einordnung der klinikspezifischen Behandlungsqualität möglich und Bereiche mit potenziellem Optimierungsbedarf werden aufgedeckt. Zudem werden mithilfe des DTR bestehende Therapiemaßnahmen in ihrem *Outcome* ständig re-evaluiert [9,8]. Durch das große Untersuchungskollektiv lassen sich ferner Rückschlüsse auf die Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Maßnahmen ziehen [24]. Die Teilnahme der Patienten am DTR basiert auf Freiwilligkeit. Die Behandelten werden im Voraus über die Nutzung ihrer Behandlungsdaten für die medizinische Forschung informiert und erteilen ihr Einverständnis schriftlich. Bei dem Register handelt es sich um ein Gemeinschaftsprojekt der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) und der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) [9,8].

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen in den Jahren 2017 bis 2020 eine thoraxchirurgische Tumoresektion aufgrund der Diagnose NSCLC durchgeführt wurde. Andere Lungenkarzinome wie bspw. SCLC oder Karzinoide wurden nicht untersucht. Das Patientengut stammt ausschließlich aus der Abteilung Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg. Der Einschluss erfolgte unabhängig vom Operationstyp und dem geplanten Zugangsweg. Unvollständige Datensätze (z.B. Patienten ohne eingetragenes UICC-Stadium) wurden ausgeschlossen. Keilresektionen fanden aufgrund der deutlich geringeren Invasivität ebenfalls keinen Einschluss in die Studie. Betrachtet wurden lediglich erstmalige Operationen – Revisionseingriffe oder Rezidivoperationen gingen nicht mit in die Untersuchung ein.

2.4 Definitionen der Begriffe *Outcome* und Ressourcenverbrauch

Da für die Begriffe *Outcome* bzw. perioperative Resultate und Ressourcenverbrauch bei thoraxchirurgischen Operationen keine einheitlichen Definitionen existieren, wurden in dieser Arbeit Parameter untersucht, die mit diesen Begriffen assoziiert sind (Tab. 5)

2.5 Untersuchte Komplikationen

Folgende Komplikationen werden im DTR untersucht:

Tabelle 6: Im DTR erfasste Komplikationsarten.

respiratorisch	Respiratorische Insuffizienz, Pneumonie, Aspiration, ARDS
kardiovaskulär	Neuaufgetretenes VHF, Herz-Kreislauf-Stillstand, Perikardkomplikation, Herzinfarkt, Lungenembolie
anästhesiologisch	PONV, Delir
chirurgisch	Fistel >7 Tage, Bronchusinsuffizienz, Nachblutung, Rekurrensparese, Pleuraempyem, Chylothorax, Wundinfekt, Lungeninfarkt
weitere	Neurologische Komplikation, Heparininduzierte Thrombozytopenie, Gefäßkomplikation peripher, Nierenversagen (Krea-Anstieg >0,5 mg/dl, abdominale Komplikation, Sepsis, Sonstiges

2.6 Statistische Analyse

Die aus dem Deutschen Thoraxregister gewonnenen Datensätze wurden zunächst mithilfe des Programmes *Microsoft Excel* in eine Datenbank übertragen. Anhand dieser erfolgte nach Selektion der Forschungskriterien die statistische Auswertung. Dafür wurde die Statistiksoftware IBM SPSS verwendet.

Für die Beschreibung der Patientencharakteristika wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, z.T. Minimal- bzw. Maximalwerte sowie Prozentwerte berechnet und ausgewertet. Diese wurden meist auf die erste, bzw. wenn erforderlich auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Zur Überprüfung der Hypothesen wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test verwendet. Sowohl bei den Hauptgruppen (bspw. VATS vs. Offen-chirurgisch) als auch den Subgruppen handelt es sich um unabhängige Stichproben. Um das Vorhandensein statistischer Signifikanz zu prüfen, wurde das Signifikanzniveau α mit 0,05 (5%) angenommen. Von einer Signifikanz ist folglich auszugehen, wenn der p-Wert 0,05 unterschreitet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Für die Jahre 2017 bis 2020 wurden insgesamt 973 Patienten in das Deutsche Thoraxregister eingepflegt. Davon konnten 135 Patienten entsprechend den genannten Ein- und Ausschlusskriterien in die wissenschaftliche Betrachtung einfließen.

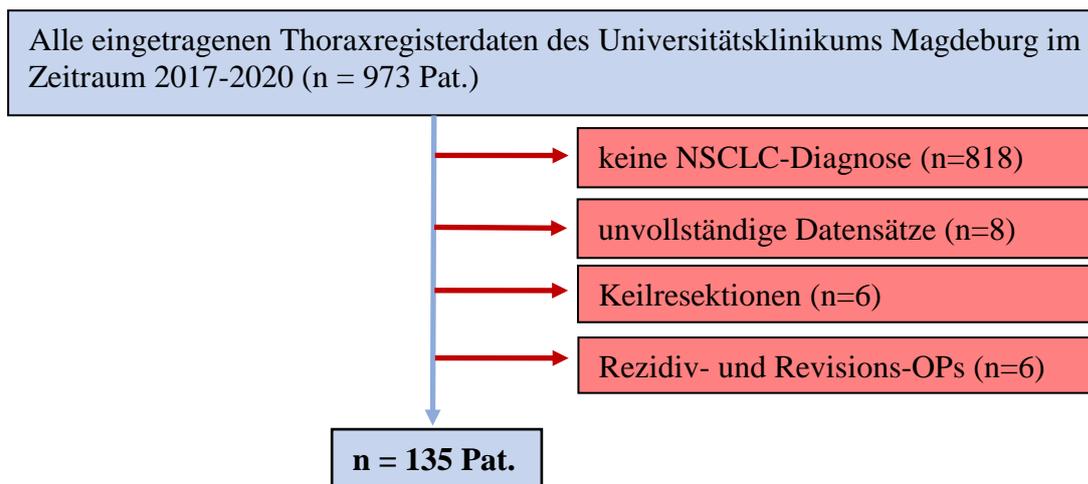


Abbildung 3: Ein- und Ausschlusskriterien.

3.2 Deskriptive Daten

Das Alter der Patienten erstreckte von 43 bis 87 Jahren mit einem Mittelwert von 66,6 Jahren. Das Geschlechterverhältnis beträgt 69% (♂) : 31% (♀).

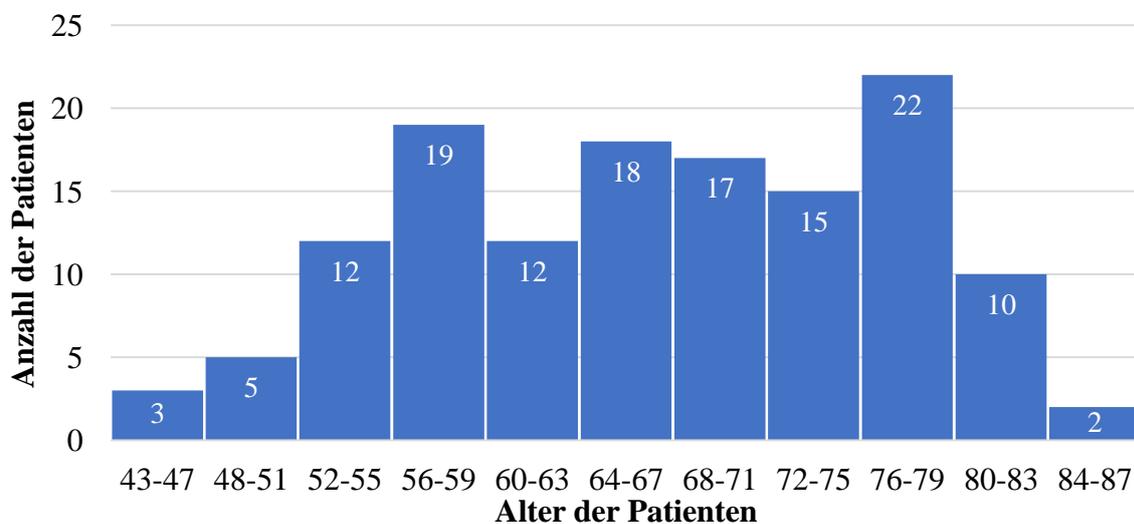


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt.

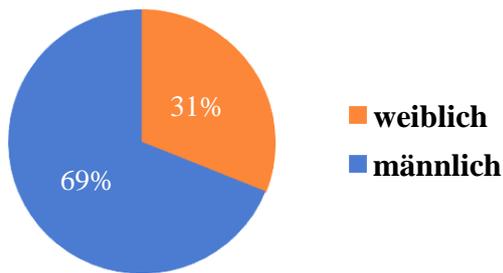


Abbildung 5: Geschlechterverhältnis der eingeschlossenen Patienten.

Der Untersuchungszeitraum umfasst die Jahre 2017 bis 2020. Im Durchschnitt haben sich jedes Jahr ca. 34 Patienten mit der Diagnose NSCLC einer thoraxchirurgischen Tumorresektion im Universitätsklinikum Magdeburg unterzogen. Trotz der COVID-19-Pandemie mit Einschränkungen der Operationskapazität steigerte sich die Gesamtzahl der NSCLC-Operationen im Jahr 2020 sogar über das Vorjahresniveau hinaus.

Kumulativ konnten 50 Patienten dem UICC-Stadium I zugeordnet werden, während bei 29 Patienten ein NSCLC im Stadium II operiert wurde. Insgesamt 46 Patienten befanden sich zum Operationszeitpunkt im Stadium III und 9 Patienten im Stadium IV. Bei dem Großteil der Patienten (n=110; 81,5%) erfolgte eine Lobektomie als primäre Resektion. Insgesamt 9 Patienten erhielten eine Bilobektomie. Acht Patienten wurden einer Pneumonektomie zugeführt, während bei weiteren acht Patienten eine Segmentresektion der Lunge durchgeführt wurde. Manschettenresektionen wurden im Deutschen Thoraxregister nicht gesondert erfasst und werden daher nicht separat betrachtet.

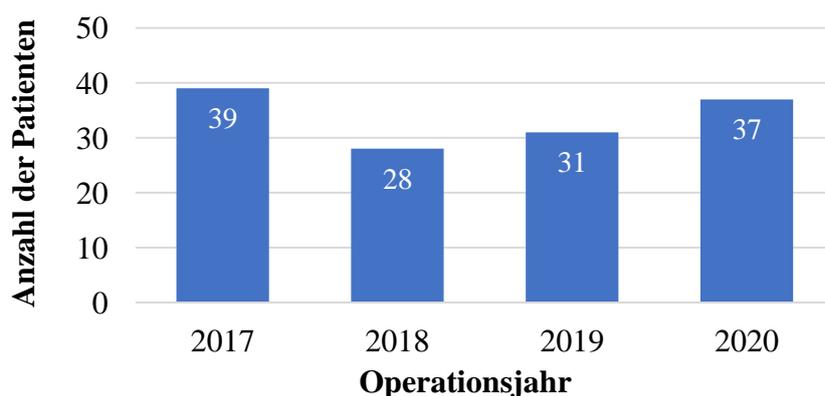


Abbildung 6: Verteilung der Operationen auf die Jahre 2017-2020.

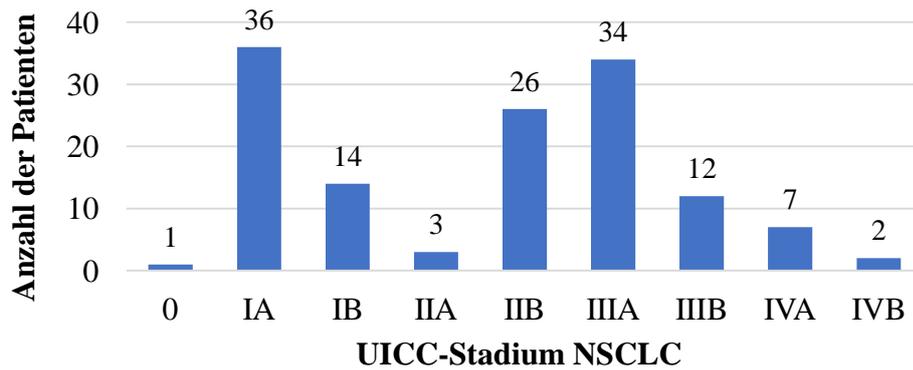


Abbildung 7: Verteilung der UICC-Stadien NSCLC.

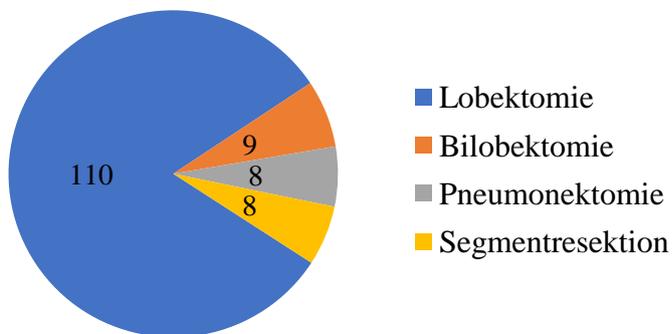


Abbildung 8: Absolute Häufigkeiten der durchgeführten Operationen.

Gemäß gängiger klinischer Praxis und zur besseren Vergleichbarkeit wurden die UICC-Stadien 0, I und II gemeinsam als „Frühstadium“ zusammengefasst während die Stadien III und IV als „Spätstadium“ betrachtet wurden. Die Häufigkeitsverteilung der Früh- und Spätstadien lässt sich ebenso wie der gewählte Zugangsweg (VATS, POCO oder KT) der Tab. 7 entnehmen.

Tabelle 7: Stadien und gewählter Zugangsweg.

NSCLC-Patienten	Stadium 0, I und II (Frühstadium)	Stadium III und IV (Spätstadium)	Gesamt
VATS	32	14	46
POCO	34	37	71
KT	14	4	18
gesamt	80	55	135

Am häufigsten wurden der rechte (30%) und linke (27%) Oberlappen operiert (Abb. 10).

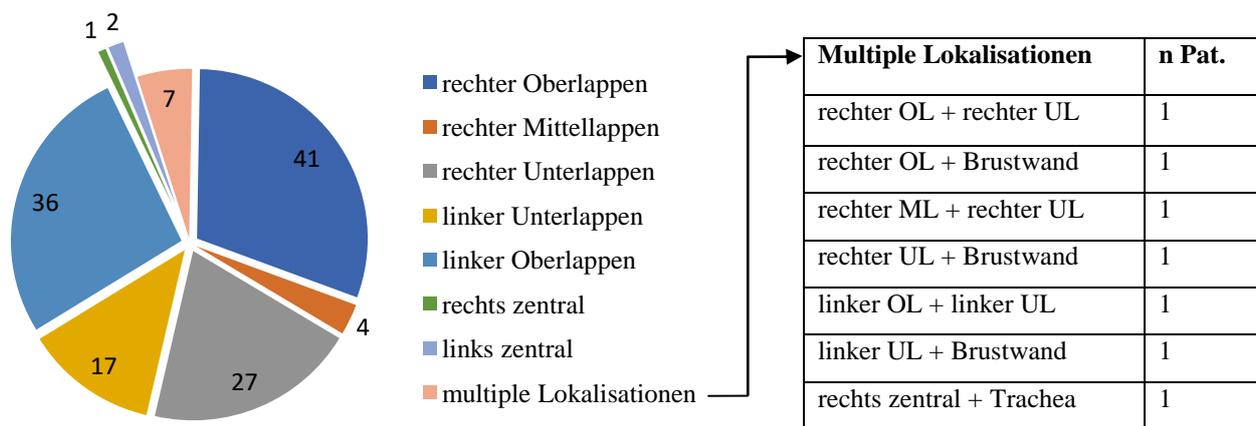


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Operationslokalisationen.

Zur präoperativen Risikoeinschätzung wurde bei jedem Patienten der ASA-Score erhoben. Der Großteil (n = 99 Pat.) erhielt einen ASA-Score von 3; dies entspricht einem Patienten mit deutlich beeinträchtigender Erkrankung. Wenigen Patienten wurde ein ASA-Score von 2 bzw. 4 (n = 25 bzw. 11 Pat.) zugeordnet.

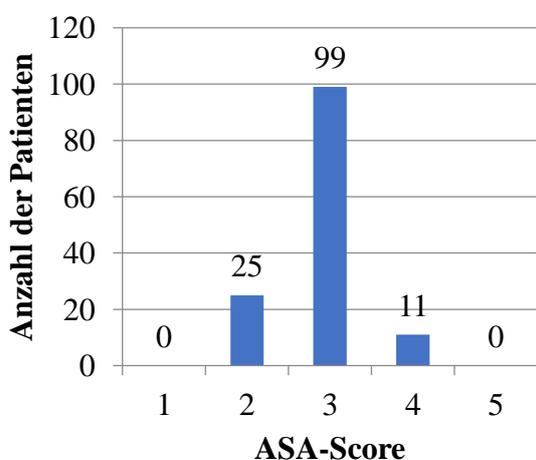


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der ASA-Scores in dem Untersuchungskollektiv.

3.3 Vorgehensweisen zu den Hypothesen

Vergleich zwischen dem offenen und minimalinvasiven operativen Vorgehen

Die erste Hypothese wurde mithilfe einer Subgruppenanalyse der Gruppen „Alle VATS“ vs. „Alle POCO“ unabhängig vom UICC-Stadium überprüft. Die VATS-Gruppe umfasst insgesamt 46 Patienten während in der POCO-Gruppe 71 Patienten vertreten waren. Konnte schon bei diesem Subgruppenvergleich ein signifikanter Unterschied eines Parameters festgestellt werden, so wurde dieser anschließend jeweils einzeln im Früh- und Spätstadium getrennt untersucht. Die KT-Gruppe wurde hierbei nicht betrachtet.

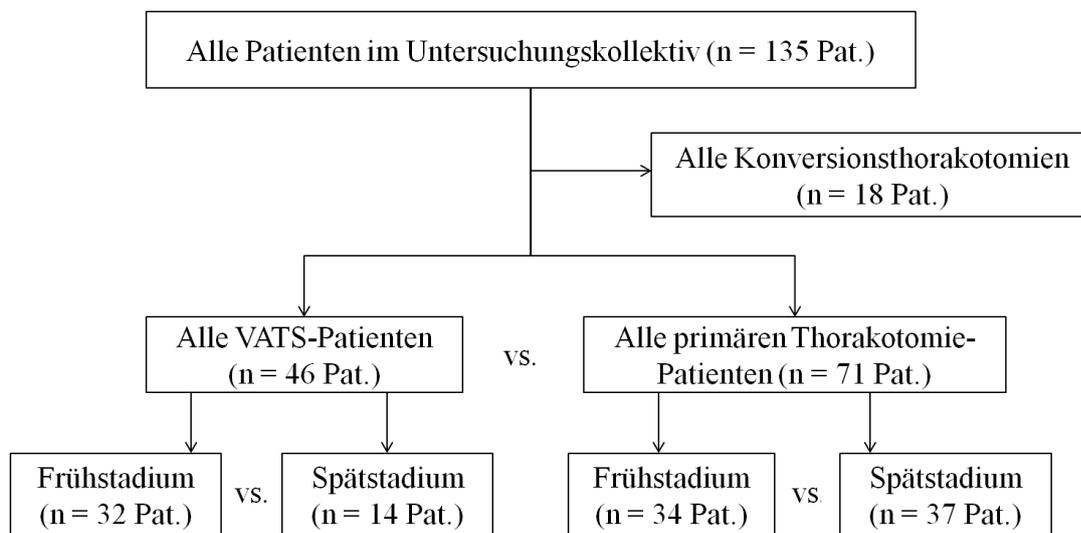


Abbildung 11: Algorithmus zur Überprüfung der Hypothese 1.

Vergleich zwischen POCO und KT

Zur Überprüfung der zweiten Hypothese wurden die zwei Subgruppen „Alle KT“ und „Alle POCO“ gebildet und miteinander verglichen.

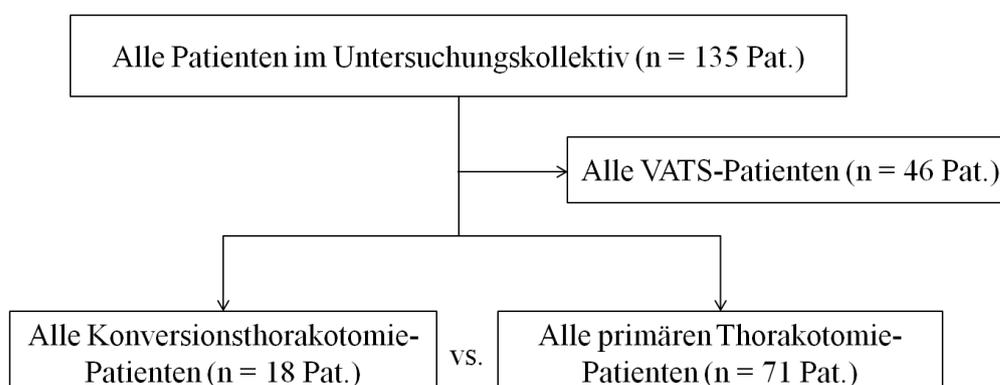


Abbildung 12: Algorithmus zur Überprüfung der Hypothese 2.

Vergleich zwischen Früh- und Spätstadium

Zur Untersuchung der dritten Hypothese diente eine Einteilung in die beiden Subgruppen „Alle Patienten im Frühstadium 0, I und II“ (n = 80 Pat.) und „Alle Patienten im Spätstadium III und IV“ (n= 55 Pat.). Die oben genannten Parameter wurden jeweils auf Signifikanz untersucht.

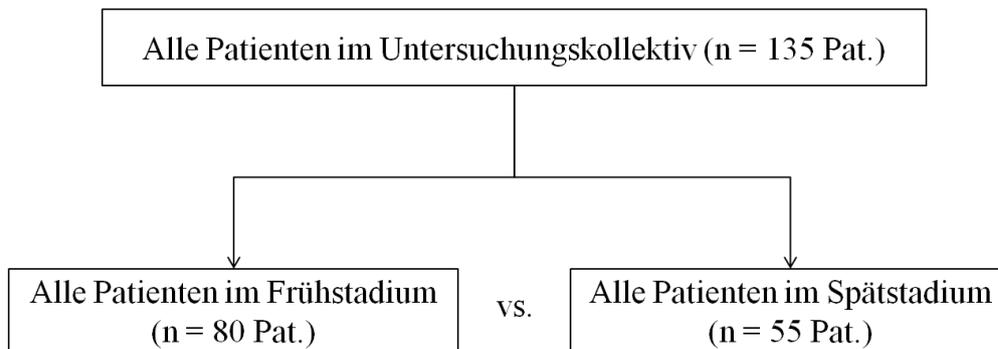


Abbildung 13: Algorithmus zur Überprüfung der Hypothese 3.

Vergleich zwischen 2017 und 2020

Analog zu den vorherigen Hypothesen wurde auch bei der Untersuchung der vierten Hypothese eine Subgruppeneinteilung der Patienten vorgenommen: Alle Patienten aus dem Jahr 2017 (n = 39 Pat.) wurden mit sämtlichen Patienten aus 2020 (n = 37 Pat.) verglichen.

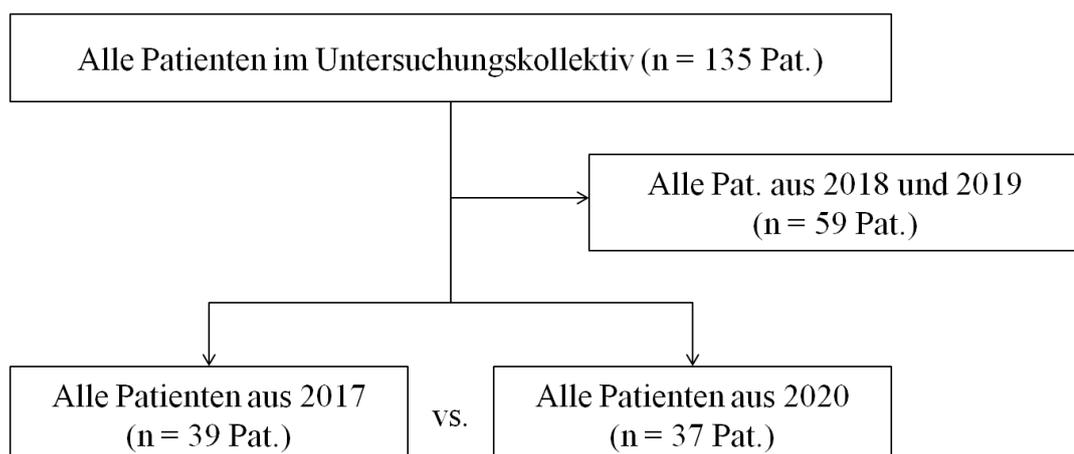


Abbildung 14: Algorithmus zur Überprüfung der Hypothese 4.

3.4 Vergleich zwischen dem offenen und minimalinvasiven operativen Vorgehen

Patientencharakteristika der Subgruppen

Das Geschlechterverhältnis ♂:♀ bei den POCO-Patienten beträgt 72%:28% und entspricht damit in etwa dem des Gesamtkollektivs (69%:31%, Tab. 8). Bei den VATS-Patienten verhält es sich ähnlich (♂:♀ = 65%:35%). Die POCO-Patienten wiesen zum OP-Zeitpunkt einen Altersdurchschnitt von 65,3 Jahren und einen BMI-Mittelwert von 25,5 auf, während in der VATS-Gruppe ein Durchschnittsalter von 68,2 Jahren und ein mittlerer BMI von 25,6 zu verzeichnen war. Beide Gruppen hatten in der ASA-Risikoklassifikation einen Mittelwert-Score von 2,9. In der präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik hatte die POCO-Gruppe mit 76,6% der Norm einen signifikant schlechteren FEV1-Wert als die VATS-Gruppe mit durchschnittlich 86,4% der Norm ($p=0,018$). Auch bei der einzelnen Betrachtung der Frühstadium- bzw. Spätstadiumgruppe (jeweils VATS vs. POCO) ist dies der Fall. Bei der Diffusionskapazität zeigt sich mit 65,4% der Norm bei den Thorakotomie-Patienten und 81,6% bei den VATS-Patienten ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p=0,019$), der sich auch bei der separaten Betrachtung aller Patienten im Spätstadium nachweisen lässt. Bei den Partialdrücken pO_2 und pCO_2 ließ sich keine signifikante Abweichung zwischen den allgemeinen Gruppen feststellen, wohl jedoch bei der separaten Betrachtung des Spätstadiums. Hier zeigten sich im Vergleich von VATS vs. POCO ein höherer pO_2 und ein niedrigerer pCO_2 in der VATS-Gruppe.

Tabelle 8: Patientencharakteristika der POCO- und VATS-Gruppe.

	POCO	VATS
Geschlecht	n / %	n / %
männlich	51 71,8	30 65,2
weiblich	20 28,2	16 34,8
gesamt	71 100	46 100
Alter (in Jahren)		
$\bar{x} \pm s$	65,3 \pm 9,6	68,2 \pm 10,3
Median	65	69
BMI (in kg/m²)		
$\bar{x} \pm s$	25,5 \pm 4,6	25,6 \pm 4,3
Median	25,2	26,4
ASA-Score		
I	0	0
II	17	5
III	45	39
IV	9	2
\bar{x}	2,9	2,9
Raucherstatus	n / %	n / %
Aktiv	28 39,4	23 50,0
Ex-Raucher	33 46,5	14 30,4
Nie	10 14,1	9 19,6
Präop. Lungenfunktion		
FEV1 (in % der Norm)		
$\bar{x} \pm s$	76,6 \pm 20,3	86,4 \pm 20,4
Median	75	93
Diff. (in % der Norm)		
$\bar{x} \pm s$	65,4 \pm 16,0	81,6 \pm 19,1
Median	66	83
pO₂ (in mmHg)		
$\bar{x} \pm s$	72,8 \pm 10,5	75,1 \pm 9,8
Median	71	76
pCO₂ (in mmHg)		
$\bar{x} \pm s$	36,9 \pm 3,7	37,0 \pm 2,8
Median	37	37

Zugänge (ZVK, PDK, ICB)

In Bezug auf den Ressourcenverbrauch zeigt sich beim Vergleich zwischen VATS und POCO bei den VATS-Patienten ein signifikant geringerer Anteil an gelegten zentralen Venenkathetern (54,3% vs. 77,5%; $p=0,009$). Bei der Anlage eines Periduralkatheters lässt sich dieser Sachverhalt ebenfalls beobachten (4,3% vs. 46,5%; $p<0,001$). Auch ein Intercostalblock durch den Operateur zur postoperativen Schmerztherapie wird in der VATS-Gruppe signifikant seltener eingesetzt (4,3% vs. 33,8%; $p<0,001$). Auch bei der einzelnen Betrachtung des Früh- und Spätstadiums sind diese Unterschiede zu verzeichnen.

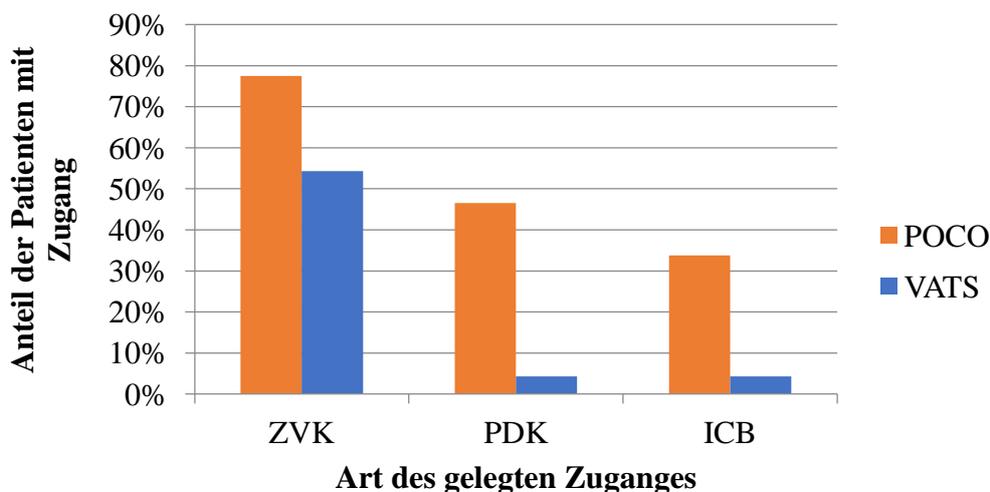


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der gelegten Zugänge in der POCO- und VATS-Gruppe.

Beatmungsparameter

Bei der Betrachtung der anästhesiologischen Beatmungsparameter P_{\max} , PEEP, AMV, AF, mittlere F_iO_2 und niedrigste F_iO_2 konnte beim Vergleich der beiden operativen Zugangswege kein signifikanter Unterschied in der Parametereinstellung identifiziert werden.

Tabelle 9: Übersicht Beatmungsparameter in der POCO- und VATS-Gruppe.

Kriterium	VATS	POCO	p-Wert
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
P_{\max}	21,0 ± 3,7	21,71 ± 4,5	0,573 (n.s.)
PEEP	7,2 ± 1,8	7,06 ± 1,8	0,762 (n.s.)
AMV	5,9 ± 1,2	6,33 ± 1,4	0,224 (n.s.)
AF	14,6 ± 2,2	15,10 ± 2,4	0,373 (n.s.)
Mittlere F_iO_2	0,6 ± 0,08	0,6 ± 0,09	0,318 (n.s.)
Niedrigste F_iO_2	0,6 ± 0,09	0,5 ± 0,09	0,486 (n.s.)

Operationszeit, Einlungenventilationszeit

Im Deutschen Thoraxregister wurde die Operationszeit mit der Schnitt-Naht-Zeit gleichgesetzt und dokumentiert. Mit einem Mittelwert von 185 ± 51 Minuten in der VATS-Gruppe sind Operationen mit diesem Zugangsweg im Schnitt ca. 25 Minuten kürzer als die der POCO-Gruppe (210 ± 65 Minuten). Ähnlich verhielt sich die Einlungenventilationszeit (ELV, 161 ± 56 Minuten bei VATS vs. 171 ± 55 Minuten bei POCO). Bezüglich der OP-Zeit zeichnete sich eine Tendenz zur Signifikanz ab ($p=0,157$). Bei der separaten Betrachtung der Patienten im Spätstadium konnte diese Signifikanz erreicht werden ($p=0,04$), im Frühstadium hingegen nicht. Bei der ELV-Zeit zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,45$).

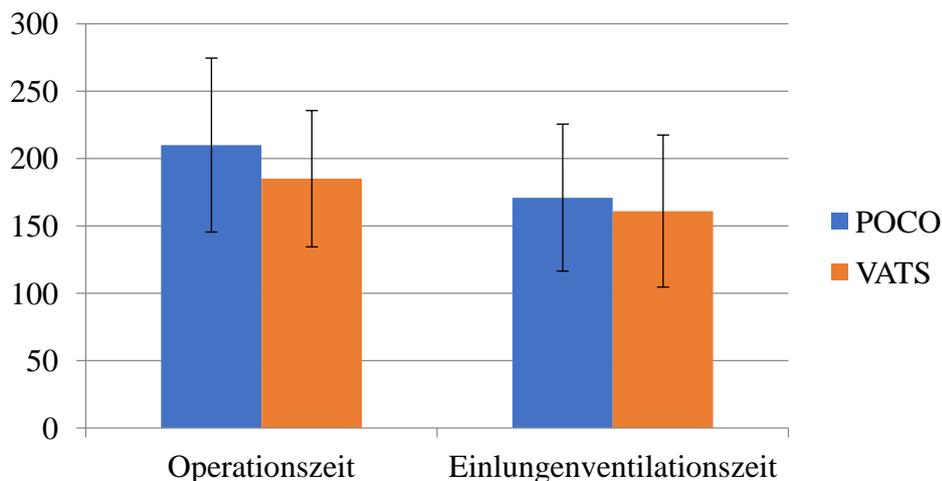


Abbildung 16: Operationsdauern und Einlungenventilationszeiten in der POCO- und VATS-Gruppe.

Flüssigkeitshaushalt

Das Flüssigkeitsmanagement stellt eine wichtige Aufgabe während der Operation dar: Hypo- oder Hypervolämie sind Risikofaktoren in Bezug auf das perioperative *Outcome*. Im DTR wurden Kristalloidinfusion, Urinausfuhr, Blutverlust und infundierte Erythrozytenkonzentrate während der Operation erfasst.

In der VATS-Gruppe betrug das infundierte Kristalloidvolumen pro Operation rund 2200 ml. Bei den POCO wurden etwas mehr als 2800 ml Kristalloide pro Operation infundiert ($p<0,001$). In der Subgruppe Frühstadium konnte hier keine Signifikanz gezeigt werden, im Spätstadium hingegen schon ($p<0,001$).

Der Blutverlust in der VATS-Gruppe war mit 208 ml im Durchschnitt weniger als halb so groß wie in der POCO-Gruppe (492 ml; $p<0,001$). Dieser Unterschied konnte sowohl im Früh- ($p=0,003$) als auch im Spätstadium ($p=0,004$) nachgewiesen werden. Die Urinausfuhr unterschied sich nicht signifikant.

Jeder 5. POCO-Patient erhielt im Durchschnitt ein Erythrozytenkonzentrat (0,21 EKs/Operation). Dem gegenüber musste bei den videothorakoskopisch operierten Patienten kein einziges Erythrozytenkonzentrat verabreicht werden ($p=0,019$). Bei der separaten Untersuchung dieses Kriteriums bei Patienten im Frühstadium konnte aufgrund der geringeren Fallzahl keine Signifikanz mehr herausgestellt werden. In der Subgruppe Spätstadium ist hingegen eine klare Tendenz erkennbar (VATS weniger EKs, $p=0,09$).

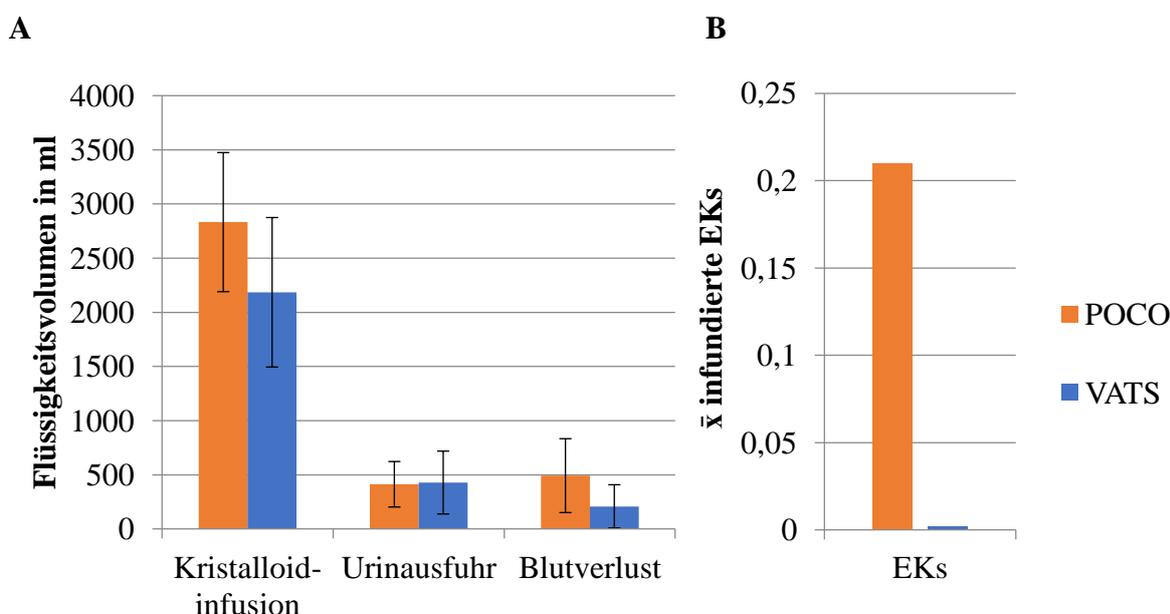


Abbildung 17: Intraoperatives Flüssigkeitsmanagement in der POCO- und VATS-Gruppe.

A Kristalloidinfusion, Urinausfuhr, Blutverlust.

B Mittelwert infundierte Erythrozytenkonzentrate pro Operation.

Verlegungsort nach Operation

Postoperativ wurden die Patienten entweder auf die Intensivstationen, die *Intermediate Care Station* oder direkt auf die thoraxchirurgische Normalstation verlegt. Die Verlegung erfolgte bedarfsgerecht und an den Zustand des Patienten angepasst. In der POCO-Subgruppe ergab sich bei 61% der Patienten postoperativ die Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung, wohingegen in der VATS-Gruppe nur 37% auf die Intensivstation verbracht wurden ($p=0,006$). In der Subgruppe Spätstadium konnte dieser Unterschied ebenfalls separat nachgewiesen werden ($p=0,02$). Bei den VATS-Patienten dominiert die *Intermediate Care Station* als primäres Verlegungsziel mit 57% (vs. 39% POCO-Gruppe).

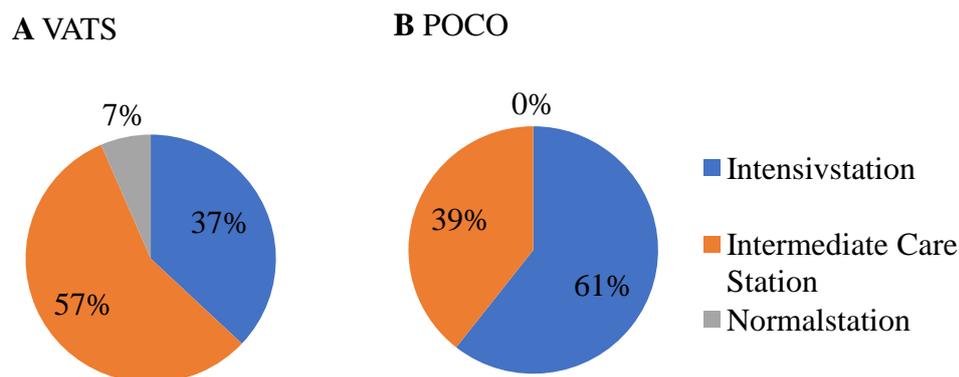


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der primären postoperativen Verlegungsziele in der POCO- und VATS-Gruppe. A VATS-Gruppe; B POCO-Gruppe.

ITS-Parameter

Im Folgenden werden nur die Patienten untersucht, die postoperativ auf die Intensivstation verlegt wurden. Aus dem Gesamtkollektiv von 135 Patienten trifft dies für 17 VATS- und 43 POCO-Patienten zu.

Von diesen 43 POCO-Patienten kamen 42% intubiert auf die Intensivstation. Bei den VATS-Patienten waren es hingegen nur 5,9%, die bei Aufnahme auf die ITS noch intubiert waren ($p=0,007$). In der Subgruppe Spätstadium ist dies ebenfalls der Fall, im Frühstadium zeigte sich keine Signifikanz. Ein Großteil der POCO-Patienten wurde postoperativ zunächst maschinell beatmet. Folglich zeigte sich in dieser Gruppe ein signifikant höherer durchschnittlicher arterieller Sauerstoffpartialdruck ($p=0,033$; Frühstadium separat: $p=0,04$; Spätstadium keine Signifikanz). Auch die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung folgt diesem Muster ($p=0,037$; Frühstadium separat: $p=0,06$, Spätstadium keine Signifikanz). Der Unterschied in der Anzahl Beatmungsstunden zeigt generell eine Tendenz zur Signifikanz ($p=0,08$), welche nur in der Subgruppe des Spätstadiums erreicht wird ($p=0,004$). Bei den übrigen ITS-Parametern lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen feststellen (s. Tab. 10).

Tabelle 10: Übersicht der ITS-Parameter in der POCO- und VATS-Gruppe.

ITS-Parameter (jeweils $\bar{x} \pm s$)	POCO	VATS
p_aO₂ (mmHg)	131,0 ± 51,3	106,9 ± 38,5
pH-Wert	7,4 ± 0,08	7,4 ± 0,04
p_aCO₂ (mmHg)	45,1 ± 11,0	43,1 ± 6,5
O₂-Zufuhr (l/min.)	3,4 ± 1,2	3,6 ± 1,6
S_pO₂ (%)	97,1 ± 2,4	95,2 ± 4,9
AF (n/min.)	18,2 ± 4,5	17,7 ± 2,9
SAPS-Score	34,6 ± 14,9	27,4 ± 6,7
ITS-Tage	3,8 ± 6,8	6,1 ± 12,5
Beatmungsstunden	24,2 ± 56,2	74,9 ± 204,5

Komplikationen

Die Komplikationsrate unabhängig von der Art der Komplikation beträgt in der POCO-Gruppe 62% und in der VATS-Gruppe 52,2%. Es konnte hierbei keine Signifikanz erreicht werden ($p=0,294$). Anders verhält es sich bei der separaten Betrachtung der respiratorischen Komplikationen: Hiervon sind VATS-Patienten im Durchschnitt dreimal seltener betroffen als POCO-Patienten (10,9% vs. 33,8%; $p=0,005$; auch in den Subgruppen Früh- und Spätstadium). Besonders die Krankheitsbilder der respiratorischen Insuffizienz und der Pneumonie treten in der VATS-Gruppe signifikant seltener auf ($p=0,02$ bzw. $p=0,01$). Auch bei den kardiovaskulären Komplikationen zeichnet sich eine Tendenz zur Signifikanz ab (2,2% der VATS-Patienten vs. 12,7% POCO-Patienten; $p=0,086$). Bei den anderen Komplikationsarten ließ sich keine Signifikanz nachweisen.

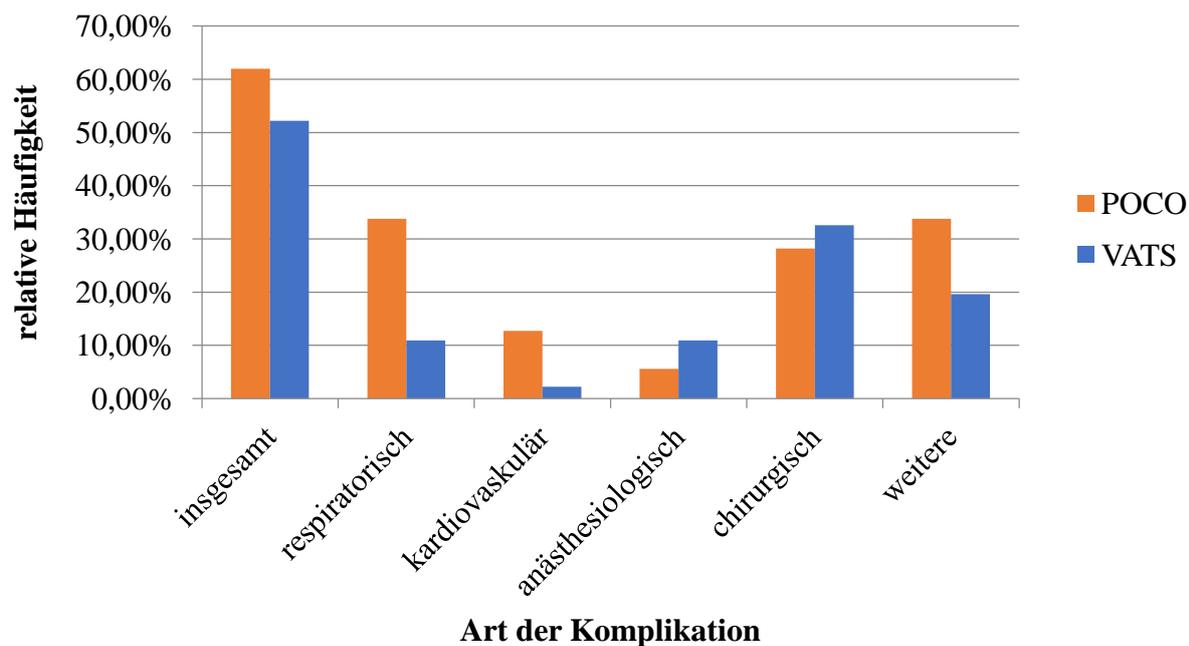


Abbildung 19: Relative Häufigkeitsverteilung der intra- und postoperativen Komplikationen in der POCO- und VATS-Gruppe.

Drainagezug und Entlassung

Im Anschluss an die Operation werden bei den Patienten Thoraxdrainagen gelegt, um ein Abführen der intrathorakalen Flüssigkeiten und Sekrete zu gewährleisten. Sichert der Abfluss, ist von einer adäquaten Wundheilung auszugehen und die Drainage kann im Verlauf entfernt werden. Ein wichtiges Kriterium in Bezug auf das *Patientenoutcome* stellt daher der Zeitpunkt des Drainagezuges dar. Kann dieser bereits frühzeitig erfolgen, gilt dies als positiver Prädiktor für die Rekonvaleszenz.

Die Drainagen in der VATS-Gruppe konnten im Mittel nach 9,2 Tagen gezogen werden, während die der POCO-Gruppe im Durchschnitt 9,5 Tage im Körper der Patienten belassen werden mussten. Hier zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,181$).

Ein signifikanter Unterschied stellte sich in Bezug auf die Krankenhausaufenthaltsdauer heraus. Betrachtet wurde die Anzahl der Tage vom OP-Tag bis zum Entlassungstag der jeweiligen Patienten. Die POCO-Patienten wurden erst nach 16,1 Tagen entlassen, wohingegen Patienten der VATS-Gruppe im Schnitt bereits nach 11,6 Tagen das Krankenhaus verlassen konnten ($p<0,001$; auch in den Subgruppen Früh- und Spätstadium nachweisbar).

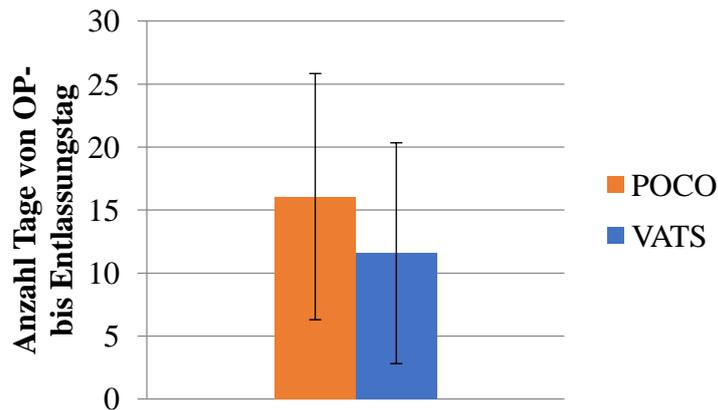


Abbildung 20: Durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer in der POCO- und VATS-Gruppe.

Abschließend wurde der Entlassungsstatus aller Patienten erfasst (lebend/verstorben), um Aussagen bezüglich Krankenhausmortalität treffen zu können: 100% der VATS-Patienten und 94,4% der POCO-Patienten verließen das Krankenhaus lebend. Daraus errechnet sich eine Krankenhausmortalität von 5,6% in der POCO-Gruppe und 0% in der VATS-Gruppe.

3.5 Vergleich zwischen den primären Thorakotomien und Konversionsthorakotomien

Patientencharakteristika der Subgruppen

Die KT-Patienten waren im Durchschnitt 68 Jahre alt, während die POCO-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren etwas jünger waren. Der BMI unterscheidet sich mit 26,6 in der Konversionsgruppe und 25,5 in der offen-chirurgischen Gruppe nicht signifikant. Ebenso verhält es sich mit dem durchschnittlichen ASA-Risikoscore. Insgesamt haben ca. 72% der Konversionsthorakotomie-Patienten eine positive Raucheranamnese (entweder aktiver Nikotinkonsum oder Ex-Raucher), während es bei den offen-chirurgischen Patienten 86% sind. In allen untersuchten präoperativen Lungenfunktionsparametern lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen feststellen.

Tabelle 11: Patientencharakteristika der KT- und POCO-Gruppe.

	KT	POCO
Geschlecht	n / %	n / %
männlich	12 66,7	51 71,8
weiblich	6 33,3	20 28,2
gesamt	18 100	71 100
Alter (in Jahren)		
$\bar{x} \pm s$	68,1 \pm 10,8	65,3 \pm 9,6
Median	68	65
BMI (in kg/m²)		
$\bar{x} \pm s$	26,6 \pm 5,7	25,5 \pm 4,6
Median	26,5	25,2
ASA-Score		
I	0	0
II	3	17
III	15	45
IV	0	9
\bar{x}	2,8	2,9
Raucherstatus	n / %	n / %
Aktiv	9 50,0	28 39,4
Ex-Raucher	4 22,2	33 46,5
Nie	5 27,8	10 14,1
Präop. Lungenfunktion		
FEV1 (in % der Norm)		
$\bar{x} \pm s$	77,3 \pm 23,0	76,6 \pm 20,3
Median	73	75
Diff. (in % der Norm)		
$\bar{x} \pm s$	zu wenig Daten	65,4 \pm 16,0
Median	zu wenig Daten	66
pO₂ (in mmHg)		
$\bar{x} \pm s$	71,7 \pm 9,3	72,8 \pm 10,5
Median	71	71
pCO₂ (in mmHg)		
$\bar{x} \pm s$	38,6 \pm 4,4	36,9 \pm 3,7
Median	39	37

Zugänge (ZVK, PDK, ICB)

Die Analyse der perioperativen Zugänge zeigt beim Vergleich zwischen KT und POCO in beiden Gruppen eine ähnliche Häufigkeit an verwendeten ZVK. Da der PDK entsprechend Klinik-Philosophie routinemäßig nur bei Thorakotomien zur Anwendung kommt, wurden in der KT-Gruppe wesentlich weniger PDK gelegt ($p=0,006$). Für die postoperative Schmerztherapie wird bei den KT-Patienten zum Ausgleich ein Intercostalblock durchgeführt.

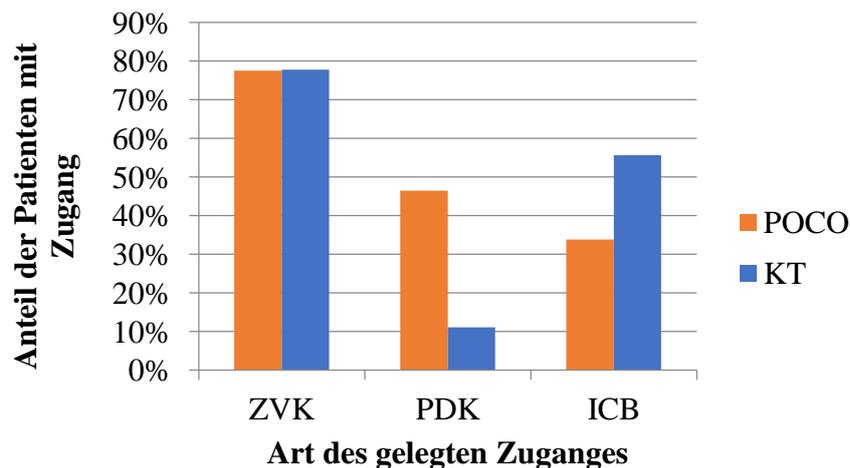


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der perioperativ gelegten Zugänge in der KT- und POCO-Gruppe.

Beatmungsparameter

Aus anästhesiologischer Sicht ist bei der Einstellung dieser Parameter am Beatmungsgerät im Mittel kein Unterschied zwischen den beiden Subgruppen feststellbar.

Tabelle 12: Übersicht Beatmungsparameter in der POCO- und KT-Gruppe.

Kriterium	POCO	KT	p-Wert
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
P_{\max}	$21,7 \pm 4,5$	$20,3 \pm 3,1$	0,368
PEEP	$7,1 \pm 1,7$	$6,7 \pm 1,8$	0,458
AMV	$6,3 \pm 1,4$	$6,0 \pm 1,0$	0,483
AF	$15,1 \pm 2,4$	$14,9 \pm 1,6$	0,879
Mittlere F_iO_2	$0,60 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,05$	0,690
Niedrigste F_iO_2	$0,53 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,05$	0,905

Operationszeit, Einlungenventilationszeit

Bei der Betrachtung der Operationszeit bzw. Einlungenventilationszeit zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Die OP-Zeit in der POCO-Gruppe ist ca. 37 Minuten kürzer als die in der KT-Gruppe. Auch die ELV-Zeit umfasst in der POCO-Gruppe ca. 24 Minuten weniger als bei den KT-Patienten.

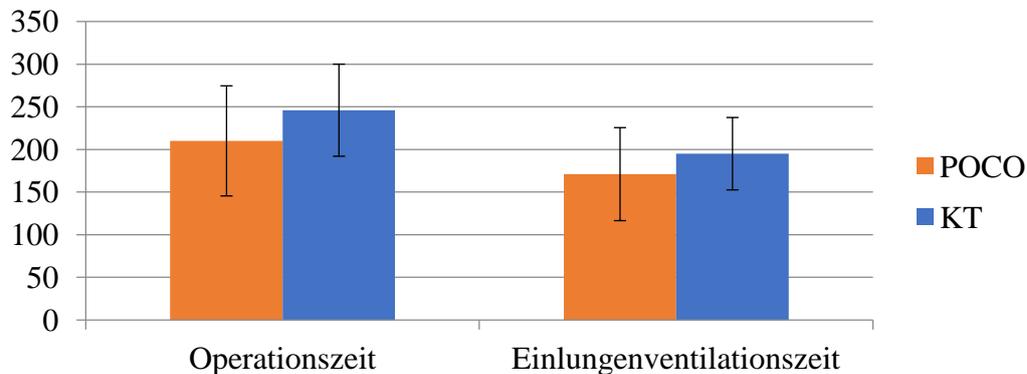


Abbildung 22: Vergleich der Operationszeit und Beatmungszeit in der POCO- und KT-Gruppe.

Flüssigkeitshaushalt

In der KT-Gruppe ist ein höheres Infusionsvolumen an Kristalloiden zu verzeichnen. Daraus resultiert auch eine minimal höhere Urinausfuhr bei den Patienten. In der POCO-Gruppe war der Blutverlust pro OP zudem ca. 50 ml höher als in der KT-Gruppe ($p=0,08$). Bei der KT wurden im Mittel 0,33 EKs/OP infundiert und damit mehr als bei der POCO mit 0,21 EKs/OP ($p=0,53$).

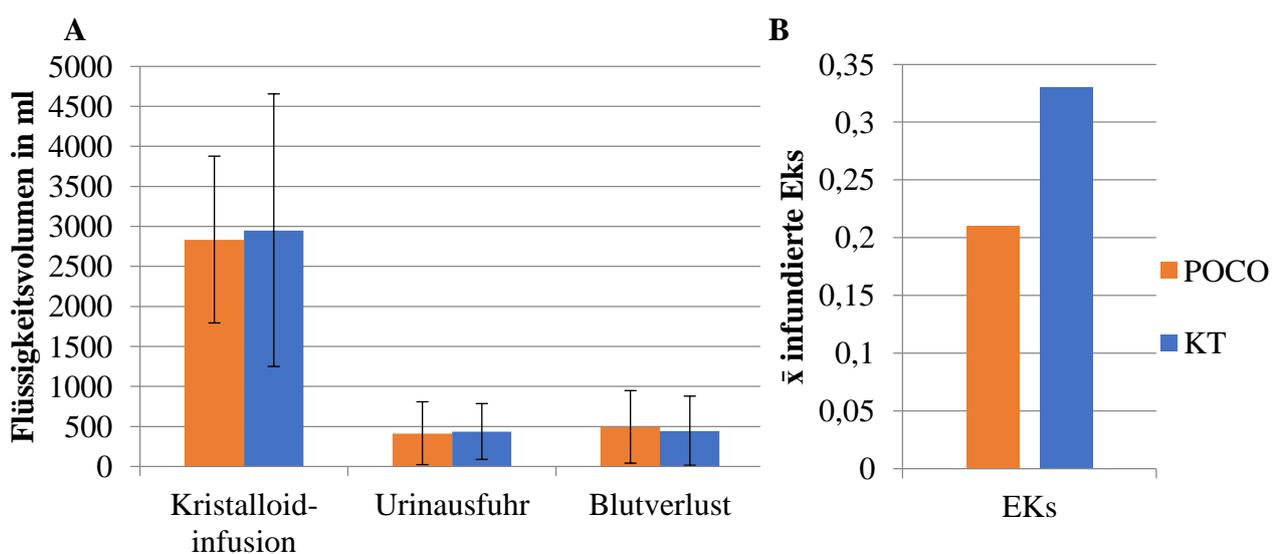


Abbildung 23: Vergleich des perioperativen Flüssigkeitshaushalts in der POCO- und KT-Gruppe.

A Kristalloidinfusion, Urinausfuhr, Blutverlust.

B Mittelwert infundierte Erythrozytenkonzentrate pro Operation.

Verlegungsort nach Operation

Nach der Operation wurden 43 Patienten (61%) aus der POCO-Gruppe und 9 Patienten (50%) aus der KT-Gruppe auf die Intensivstation verlegt.

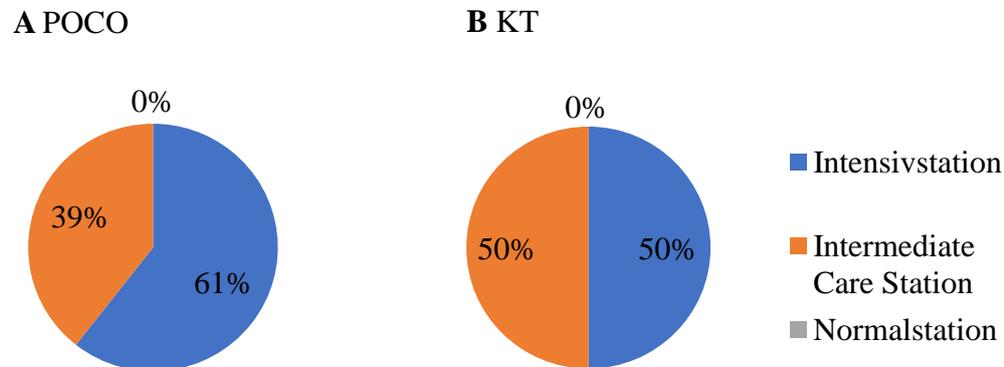


Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der primären postoperativen Verlegungsziele in der POCO- und KT-Gruppe. **A** POCO-Gruppe; **B** KT-Gruppe.

ITS-Parameter

Von den insgesamt 71 POCO-Patienten wurden 43 postoperativ auf die Intensivstation verlegt. 18 von ihnen kamen bereits intubiert auf die ITS. In der KT-Gruppe wurden zwei Drittel bereits in Intubationsnarkose auf die ITS verbracht.

Tabelle 13: Häufigkeit der postoperativen Beatmungspflichtigkeit in der POCO- und KT-Gruppe.

	POCO n (%)	KT n (%)
intubiert	18 (41,9%)	6 (66,7%)
nicht intubiert	25 (58,1%)	3 (33,3%)
gesamt	43 (100%)	9 (100%)

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten konnte eine hohe Oxygenierung, eine Sauerstoffsättigung >97% und ein pH-Wert um 7,4 erreicht werden. Der pCO₂ befindet sich im oberen Normbereich, wobei Alter und Morbidität zu berücksichtigen sind. Ein großer Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt sich bei den ITS-Tagen: Während ein POCO-Patient die Intensivstation im Durchschnitt schon nach ca. 4 Tagen wieder verlassen konnte, war die ITS-Behandlung in der KT-Gruppe ca. 18 Tage lang nötig. Die Beatmungszeit ist in der POCO-Gruppe mit 24h deutlich geringer als die in der KT-Gruppe, in der die Patienten oft über Wochen intubiert und beatmet werden mussten.

Tabelle 14: Übersicht der ITS-Parameter in der POCO- und KT-Gruppe.

ITS-Parameter (jeweils $\bar{x} \pm s$)	POCO	KT
p_aO₂ (mmHg)	131,0 ± 51,3	148,4 ± 61,2
pH-Wert	7,4 ± 0,08	7,4 ± 0,05
p_aCO₂ (mmHg)	45,1 ± 11,0	44,0 ± 6,2
O₂-Zufuhr (l/min.)	3,4 ± 1,2	2,7 ± 0,6
S_pO₂ (%)	97,1 ± 2,4	98,0 ± 1,4
AF (n/min.)	18,2 ± 4,5	19,0 ± 4,2
SAPS-Score	34,6 ± 14,9	42,5 ± 15,2
ITS-Tage	3,8 ± 6,8	17,7 ± 27,0
Beatmungsstunden	24,2 ± 56,2	368,7 ± 637,9

Komplikationen

Bei den POCO-Patienten kam es (entsprechend der gewählten Bewertungsmatrix für Komplikationen) in 62% der Fälle zu intra- und/oder postoperativen Komplikationen und damit seltener als in der KT-Gruppe (72%). Wenn man die Untergruppen der möglichen Komplikationen weiter aufschlüsselt, zeichnet sich ein uneinheitliches Bild. Bei 38,9% der KT-Patienten kam es zu respiratorischen Komplikationen, wohingegen diese bei den POCO-Patienten nur in 33,8% der Fälle auftraten. Bei den kardiovaskulären Komplikationen ist ein entgegengesetzter Trend zu verzeichnen. Die gleiche Häufigkeit in beiden Subgruppen ergibt sich bei den anästhesiologischen Komplikationen (5,6%). Da intraoperative technische Probleme bzw. Komplikationen ursächlich für einen Wechsel des OP-Verfahrens waren, finden sich in der KT-Gruppe relevant mehr chirurgische Komplikationen (44,4% vs. 28,2% in der POCO-Gruppe).

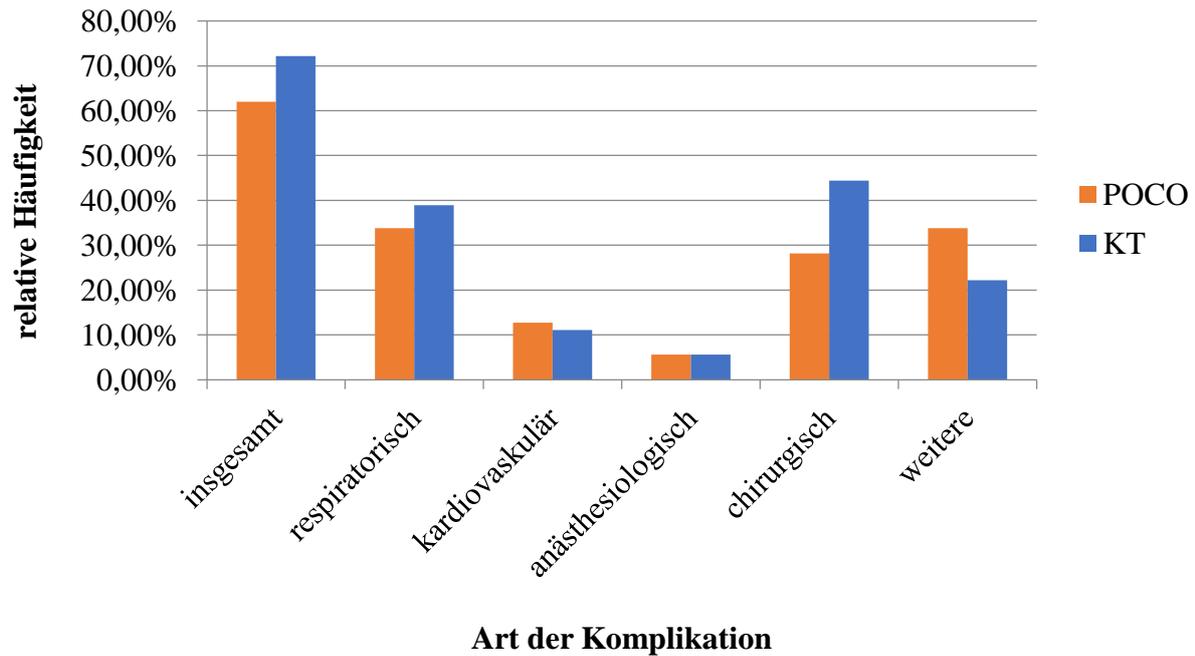


Abbildung 25: Darstellung der intra- und postoperativen Komplikationen in der POCO- und KT-Gruppe.

Drainagezug und Entlassung

Die Drainage konnte in der POCO-Gruppe im Schnitt nach 9,5 Tagen gezogen werden (vs. 9,7 Tage in der KT-Gruppe). Hier zeigte sich keine Signifikanz. Die POCO-Patienten konnten im Mittel bereits nach 16 Tagen entlassen werden und damit 4 Tage früher als die KT-Patienten. Dies steht im Einklang mit dem längeren ITS-Aufenthalt der KT-Patienten.

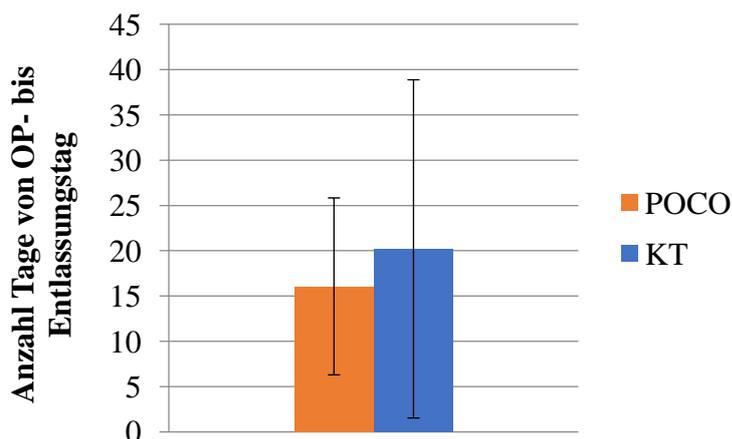


Abbildung 26: Durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer in der POCO- und KT-Gruppe.

In der POCO-Gruppe ist die Krankenhausmortalität mit 5,6% nur halb so hoch wie in der KT-Gruppe mit 11,1% ($p=0,60$).

Tabelle 15: Krankenhausmortalität in der POCO- und KT-Gruppe.

		POCO	KT
lebend	n (%)	67 (94,4%)	16 (88,9%)
verstorben	n (%)	4 (5,6%)	2 (11,1%)

3.6 Vergleich zwischen Früh- und Spätstadium

Patientencharakteristika der Subgruppen

Es wurden 80 Patienten im Frühstadium und 55 Patienten im Spätstadium miteinander verglichen. Das Durchschnittsalter im Früh- und Spätstadium beträgt 67 bzw. 66 Jahre und der mittlere BMI liegt in beiden Subgruppen bei 26. Der durchschnittliche ASA-Score zeigt mit einem Mittelwert von 2,9 in beiden Gruppen keinen Unterschied. Die überwiegende Mehrheit (80% im Frühstadium und 85% im Spätstadium) weist eine aktive oder ehemalige Raucheranamnese auf. Lediglich 15% der Patienten im Frühstadium und 20% im Spätstadium geben an, niemals geraucht zu haben. Bei dem durchschnittlichen FEV1 der Patienten im Spätstadium konnte mit 74,6% der Norm ein signifikant geringerer Wert als im Frühstadium mit 83,9% der Norm herausgestellt werden ($p=0,024$). Die übrigen präoperativen Lungenfunktionsparameter zeigen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 16: Patientencharakteristika in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.

	Frühstadium 0, I, II	Spätstadium III, IV
Geschlecht	n / %	n / %
männlich	49 61,25	44 80,0
weiblich	31 38,75	11 20,0
gesamt	80 100	55 100
Alter (in Jahren)		
$\bar{x} \pm s$	67,1 \pm 9,5	65,9 \pm 10,8
Median	68,5	65
BMI (in kg/m²)		
$\bar{x} \pm s$	25,7 \pm 4,6	25,6 \pm 4,8
Median	25,8	26,3
ASA-Score		
I	0	0
II	14	11
III	62	37
IV	4	7
\bar{x}	2,9	2,9
Raucherstatus	n / %	n / %
Aktiv	41 51,25	19 34,55
Ex-Raucher	23 28,75	28 50,9
Nie	16 20,0	8 14,55
Präop. Lungenfunktion		
FEV1 (in % der Norm)		
$\bar{x} \pm s$	83,9 \pm 18,1	74,6 \pm 24,0
Median	85	73
Diff. (in % der Norm)		
$\bar{x} \pm s$	75,4 \pm 18,9	65,7 \pm 18,6
Median	68	69
pO₂ (in mmHg)		
$\bar{x} \pm s$	73,4 \pm 9,6	73,5 \pm 10,9
Median	72	74,5
pCO₂ (in mmHg)		
$\bar{x} \pm s$	37,4 \pm 3,4	36,8 \pm 3,8
Median	37	37

Zugänge (ZVK, PDK, ICB)

Am häufigsten wurde ein ZVK mit 73% im Frühstadium und 66% im Spätstadium gelegt. Periduralkatheter kamen mit 24% bzw. 33% zum Einsatz. Einen Intercostalblock zur Schmerztherapie haben 31% der Patienten im Früh- und 20% der Patienten im Spätstadium durch den Operateur erhalten.

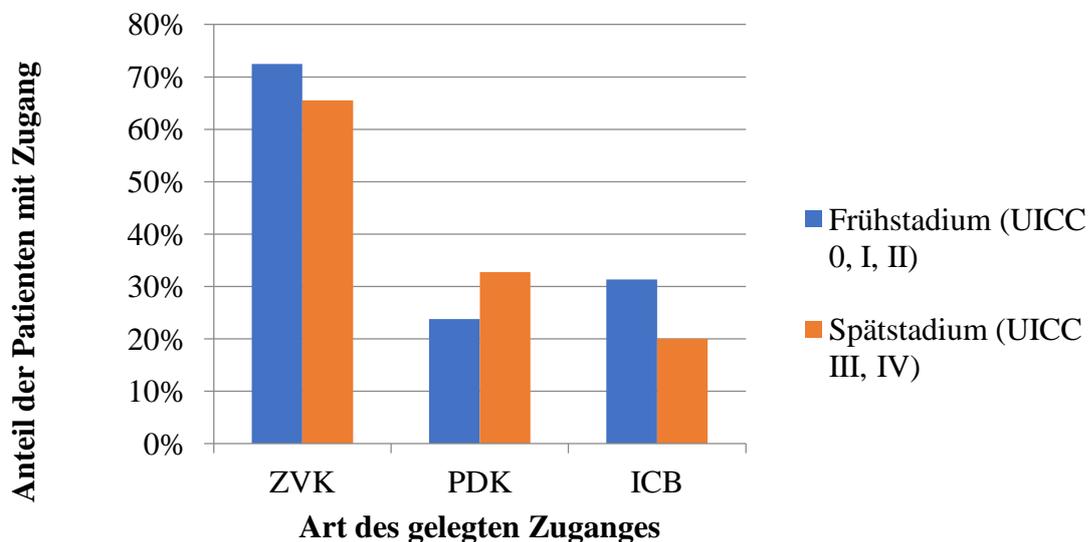


Abbildung 27: Darstellung der perioperativen Katheterversorgung in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.

Beatmungsparameter

Die von der Anästhesie eingestellten Beatmungsparameter unterscheiden sich abhängig vom NSCLC-Stadium. Insbesondere bei der Atemfrequenz, dem Atemminutenvolumen und der mittleren F_iO_2 ließen sich signifikante Unterschiede identifizieren (Tab. 17). Die intraoperative Atemfrequenz musste bei den Patienten im Spätstadium höher eingestellt werden, daraus ergibt sich ein höheres Atemminutenvolumen. Auch die mittlere F_iO_2 musste bei Patienten im Spätstadium signifikant erhöht werden.

Tabelle 17: Übersicht Beatmungsparameter in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.

Kriterium	Frühstadium	Spätstadium	p-Wert
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
P_{\max}	20,6 ± 3,3	22,2 ± 4,7	0,134
PEEP	7,1 ± 1,8	7,1 ± 1,8	0,886
AMV	5,9 ± 1,1	6,5 ± 1,4	0,014
AF	14,4 ± 2,0	15,5 ± 2,4	0,042
Mittlere F_iO_2	0,59 ± 0,07	0,61 ± 0,08	0,029
Niedrigste F_iO_2	0,54 ± 0,09	0,55 ± 0,08	0,112

Operationszeit, Einlungenventilationszeit

Die Operationszeit im Frühstadium ist ca. 10 Minuten kürzer als im Spätstadium (202 vs. 212 min.). Die gleiche Beobachtung lässt sich bei der ELV-Zeit machen (168 vs. 177 min.).

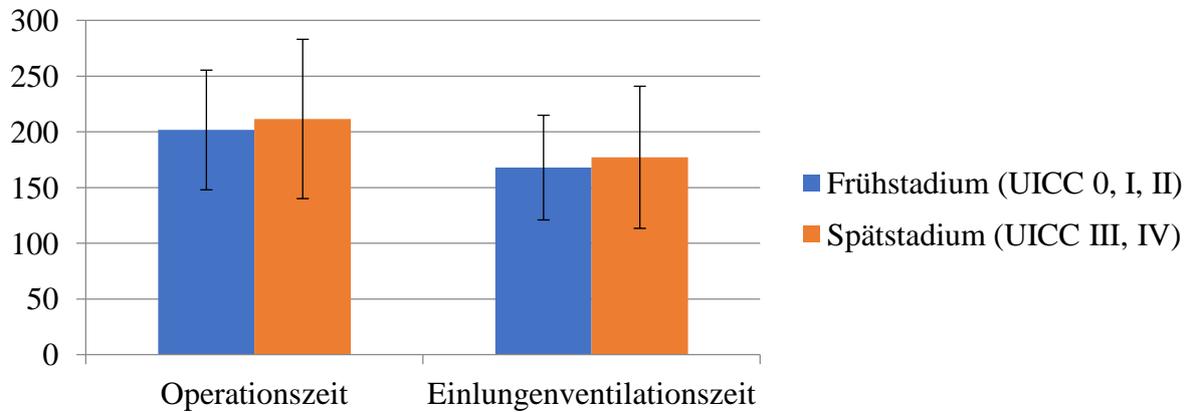


Abbildung 28: Darstellung der Operationszeiten und Einlungenventilationsdauern in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.

Flüssigkeitshaushalt

In Bezug auf die Menge der Kristalloidinfusion, Urinausfuhr und Blutverlust konnte zwischen den behandelten Tumorstadien kein signifikanter Unterschied herausgestellt werden. Anders verhält es sich bei den transfundierten Erythrozytenkonzentraten: Hier wurden im Spätstadium mit 0,24 EK/OP mehr als doppelt so viele EKs verbraucht wie im Frühstadium mit 0,1 EK/OP. Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 80 EKs im Früh- und 55 EKs im Spätstadium transfundiert.

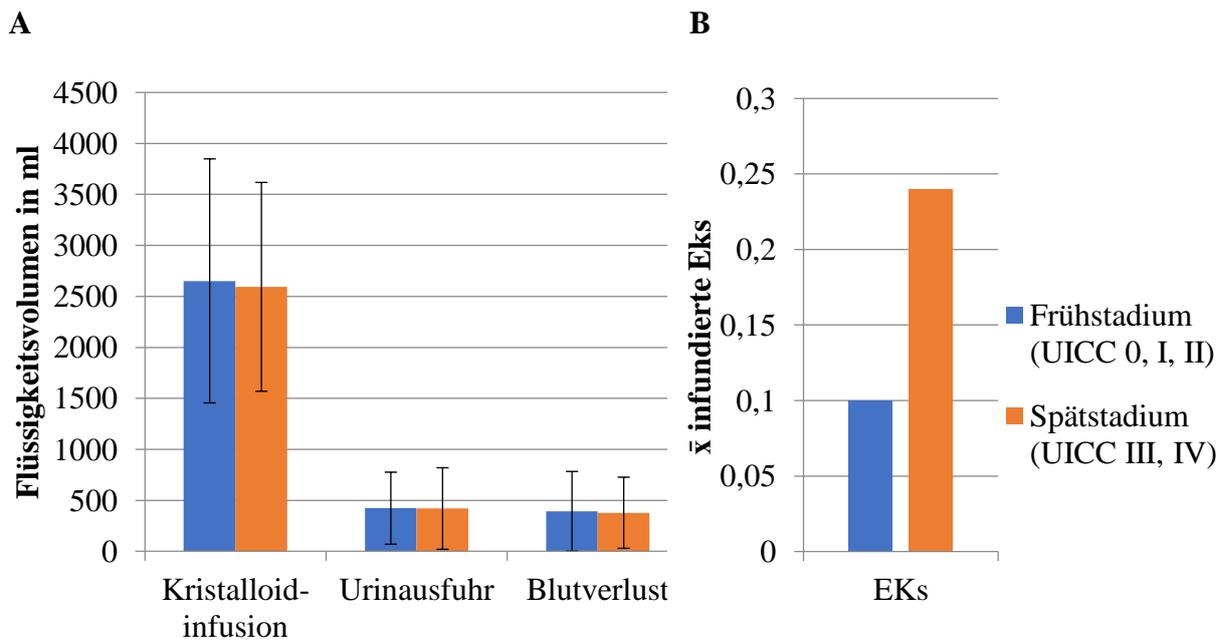


Abbildung 29: Vergleich des perioperativen Flüssigkeitshaushalts in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.

A Kristalloidinfusion, Urinausfuhr, Blutverlust.

B Mittelwert infundierte Erythrozytenkonzentrate pro Operation.

Verlegungsort nach Operation

Der überwiegende Anteil der Patienten im Frühstadium wurde postoperativ auf die IMC-Station verlegt (61%), während die Mehrheit der Patienten im Spätstadium zunächst auf die ITS verbracht wurde (69%). Durch den hohen ITS-Anteil im Spätstadium ist der IMC-Anteil hier deutlich geringer als im Frühstadium ($p < 0,001$).

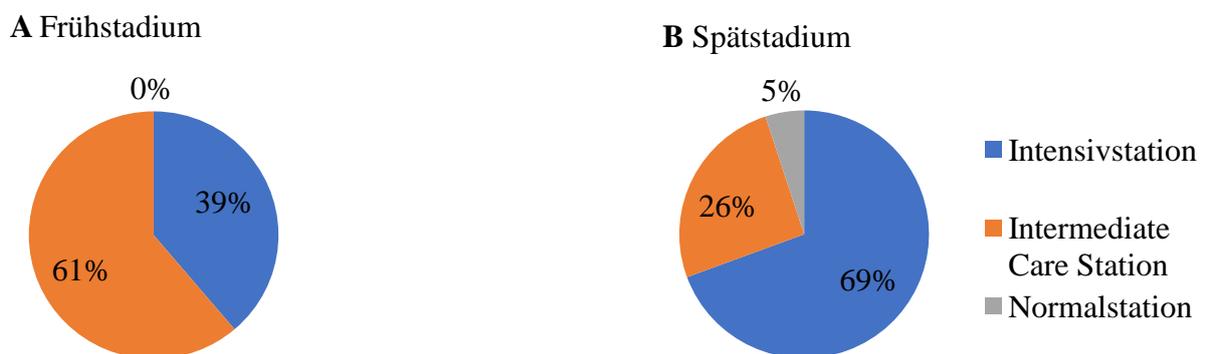


Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der primären postoperativen Verlegungsziele in den Subgruppen Früh- und Spätstadium. **A** Frühstadium-Gruppe. **B** Spätstadium-Gruppe.

ITS-Parameter

Im Frühstadium wurden 31 Patienten auf die ITS verbracht, während es im Spätstadium 38 Patienten waren. Es zeichnet sich eine leichte Mehrheit der bereits bei ITS-Aufnahme intubierten Patienten im Spätstadium ab (39,5%). Eine Signifikanz liegt hier jedoch nicht vor.

Tabelle 18: Häufigkeit der postoperativen Beatmungspflichtigkeit in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.

	Frühstadium n (%)	Spätstadium n (%)
intubiert	10 (32,3%)	15 (39,5%)
nicht intubiert	21 (67,7%)	23 (60,5%)
gesamt	31 (100%)	38 (100%)

Da mehr Patienten im Spät- als im Frühstadium zunächst intubiert auf der ITS waren, ist der p_aO_2 im Spätstadium aufgrund der maschinellen Oxygenierung anfangs im Schnitt höher. Auffällig ist die um drei Tage kürzere Verweildauer der Patienten im Spätstadium und die geringere Anzahl an Beatmungsstunden.

Tabelle 19: Übersicht der ITS-Parameter in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.

ITS-Parameter (jeweils $\bar{x} \pm s$)	Frühstadium	Spätstadium
p_aO_2 (mmHg)	121,6 \pm 44,0	132,0 \pm 56,0
pH-Wert	7,38 \pm 0,05	7,39 \pm 0,09
p_aCO_2 (mmHg)	43,6 \pm 6,2	45,3 \pm 11,6
O_2-Zufuhr (l/min.)	3,4 \pm 1,0	3,5 \pm 1,7
S_pO_2 (%)	96,7 \pm 3,9	96,9 \pm 2,6
AF (n/min.)	17,9 \pm 4,0	18,1 \pm 3,7
SAPS-Score	34,6 \pm 17,6	34,2 \pm 11,1
ITS-Tage	7,8 \pm 16,1	4,9 \pm 10,0
Beatmungsstunden	122,6 \pm 48,2	350,1 \pm 177,8

Komplikationen

Sowohl bei den Patienten im Frühstadium als auch im Spätstadium kam es in jeweils 60% der Fälle zu mindestens einer Komplikation. Auch die einzeln aufgeschlüsselten Komplikationsarten zeigten keine signifikanten Unterschiede in ihrer relativen Häufigkeit.

Drainagezug und Entlassung

Die Drainage konnte im Frühstadium nach 9,5 Tagen und im Spätstadium nach 9,4 Tagen gezogen werden. Während die Patienten im Frühstadium nach 14 Tagen das Krankenhaus verließen, konnten die Patienten in späteren Tumorstadien erst nach 17 Tagen entlassen werden ($p=0,06$).

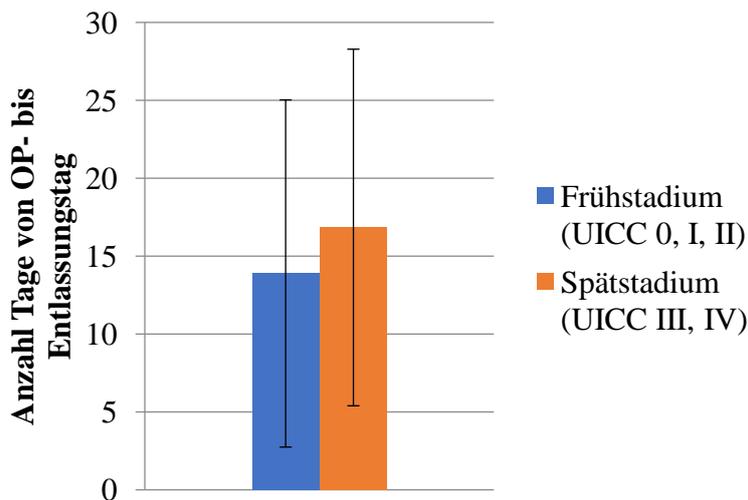


Abbildung 31: Durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer in den Subgruppen Früh- und Spätstadium.

Patienten in späteren Tumorstadien weisen meist eine höhere Morbidität auf. Bei der Berechnung der Krankenhausmortalität ergibt sich entsprechend in der Spätstadium-Gruppe ein Wert von 7,3%, während diese Maßzahl in der Frühstadium-Gruppe nur 2,5% beträgt.

3.7 Untersuchung der Parameter im Jahresverlauf 2017 vs. 2020

Patientencharakteristika der Subgruppen

In dieser Subgruppenanalyse werden 39 Patienten aus dem Jahr 2017 und 37 Patienten aus 2020 miteinander verglichen. Die 2017 operierten Patienten wiesen ein Durchschnittsalter von 69 Jahren auf, während Patienten aus 2020 mit 66 Jahren im Mittel etwas jünger waren. Der BMI beträgt durchschnittlich 26,3 in 2017 und 26,1 in 2020. Wie in den Analysen zuvor präsentiert sich der ASA-Score in beiden Subgruppen gleich. Die präoperativen Lungenfunktionsparameter blieben im Jahresvergleich ähnlich und ihr Mittelwert zeigt keine signifikante Veränderung.

Tabelle 20: Patientencharakteristika der Patientenkohorten aus den Jahren 2017 und 2020.

	Jahr 2017	Jahr 2020
Geschlecht	n / %	n / %
männlich	25 64,1	29 78,4
weiblich	14 35,9	8 21,6
gesamt	39 100	37 100
Alter (in Jahren)		
$\bar{x} \pm s$	68,5 \pm 8,0	65,6 \pm 10,9
Median	69	65
BMI (in kg/m²)		
$\bar{x} \pm s$	26,3 \pm 4,7	26,1 \pm 5,1
Median	26,9	26,4
ASA-Score		
I	0	0
II	3	4
III	34	30
IV	2	3
\bar{x}	3,0	3,0
Raucherstatus	n / %	n / %
Aktiv	15 38,46	19 51,4
Ex-Raucher	18 46,15	13 35,1
Nie	6 15,39	5 13,5
Präop. Lungenfunktion		
FEV1 (in % der Norm)		
$\bar{x} \pm s$	83,7 \pm 21,9	81,6 \pm 17,6
Median	84	80,5
Diff. (in % der Norm)		
$\bar{x} \pm s$	72,5 \pm 20,3	72,5 \pm 19,3
Median	76	68
pO₂ (in mmHg)		
$\bar{x} \pm s$	73,3 \pm 10,2	73,5 \pm 8,8
Median	75	76
pCO₂ (in mmHg)		
$\bar{x} \pm s$	36,6 \pm 2,6	37,8 \pm 2,8
Median	37	37

Bei der Aufschlüsselung der Häufigkeiten der operativen Zugangswege im Jahresverlauf blieb der jeweilige Anteil von POCO, VATS und KT-Operationen weitestgehend konstant.

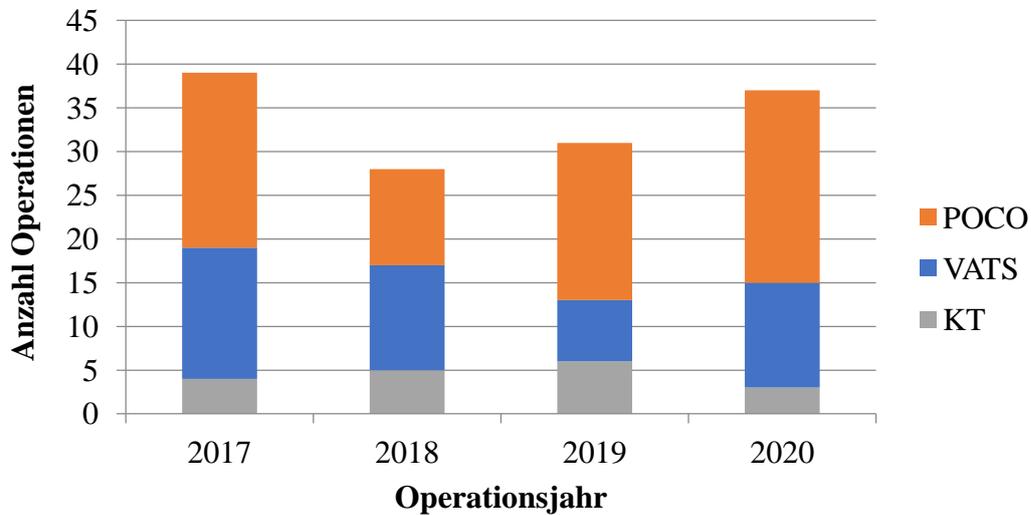


Abbildung 32: Durchgeführte Operationen im Jahresvergleich, sortiert nach operativem Zugangsweg.

Zugänge (ZVK, PDK, ICB)

Bei der numerischen Betrachtung der perioperativ gelegten Zugänge im Jahresvergleich fällt auf, dass sich der Anteil an Patienten mit ZVK von 2017 bis 2020 mehr als verdoppelt hat (41% vs. 84%; $p < 0,001$). Auch bei der Anlage von Periduralkathetern ist dieser Trend zu beobachten (21% im Jahr 2017 vs. 38% im Jahr 2020; $p = 0,096$). Lediglich der Intercostalblock durch den Operateur wurde signifikant seltener angelegt ($p = 0,007$).

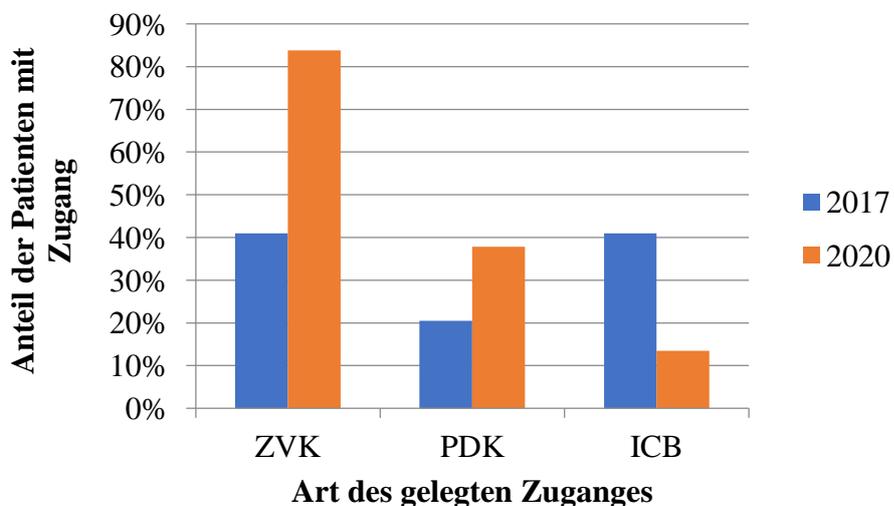


Abbildung 33: Darstellung der perioperativen Katheterversorgung in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.

Beatmungsparameter

Die intraoperativen Beatmungsparameter haben sich über die Jahre hinweg nur dezent verändert: P_{\max} hat sich ebenso wie PEEP, AMV und AF leicht erhöht. Auffällig ist die Reduzierung der niedrigsten F_iO_2 im Jahresvergleich (57% in 2017 vs. 50% in 2020).

Tabelle 21: Übersicht der Beatmungsparameter in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.

Kriterium	2017	2020	p-Wert
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
P_{\max}	20,5 ± 4,0	21,7 ± 3,3	0,114 (n.s.)
PEEP	6,8 ± 1,6	7,5 ± 2,0	0,302 (n.s.)
AMV	5,8 ± 1,4	6,3 ± 1,2	0,119 (n.s.)
AF	14,7 ± 2,1	14,8 ± 2,5	0,650 (n.s.)
Mittlere F_iO_2	0,61 ± 0,07	0,59 ± 0,07	0,305 (n.s.)
Niedrigste F_iO_2	0,57 ± 0,07	0,50 ± 0,09	<0,001

Operationszeit

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Schnitt-Naht-Zeit im Jahr 2020 gegenüber 2017 um ca. sieben Minuten reduziert hat (200 vs. 207 min.).

Flüssigkeitsmanagement

Der Blutverlust pro OP hat sich von 483 ml in 2017 auf 347 ml in 2020 reduziert ($p=0,02$). Gleichzeitig hat sich die Menge an transfundierten EKs in diesem Zeitraum auch von 0,08 EK/OP auf 0,16 EK/OP erhöht ($p=0,58$). Das infundierte Kristalloidvolumen und die durchschnittliche Urinausfuhr änderten sich über die Jahre hinweg kaum.

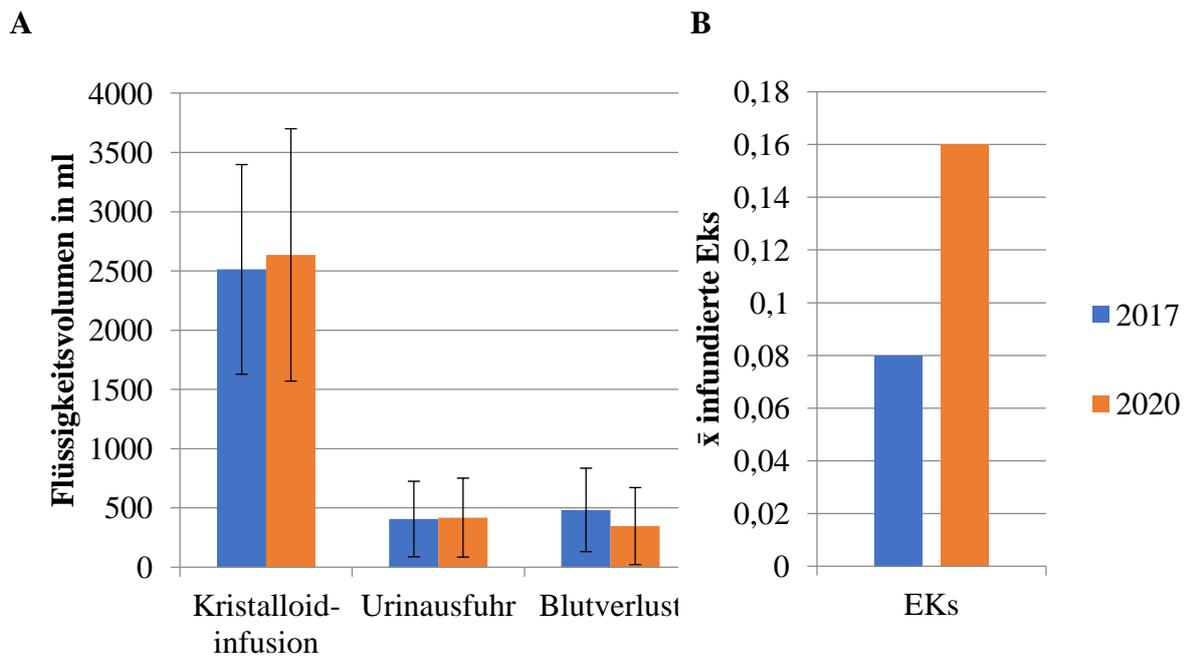


Abbildung 34: Vergleich des perioperativen Flüssigkeitshaushalts in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.

A Kristalloidinfusion, Urinausfuhr, Blutverlust.

B Mittelwert infundierte Erythrozytenkonzentrate pro Operation.

Verlegungsort nach Operation

Der Anteil der Patienten, der postoperativ auf die Intensivstation verlegt werden musste, hat sich im Jahresverlauf um fünf Prozentpunkte erhöht. Im Gegensatz dazu hat sich der Anteil der Patienten primär auf IMC-Station im Jahr 2020 um 13% gegenüber 2017 reduziert. Neu herauskristallisiert hat sich die Tatsache, dass einige Patienten im Jahr 2020 postoperativ primär auf die Normalstation verlegt werden konnten.

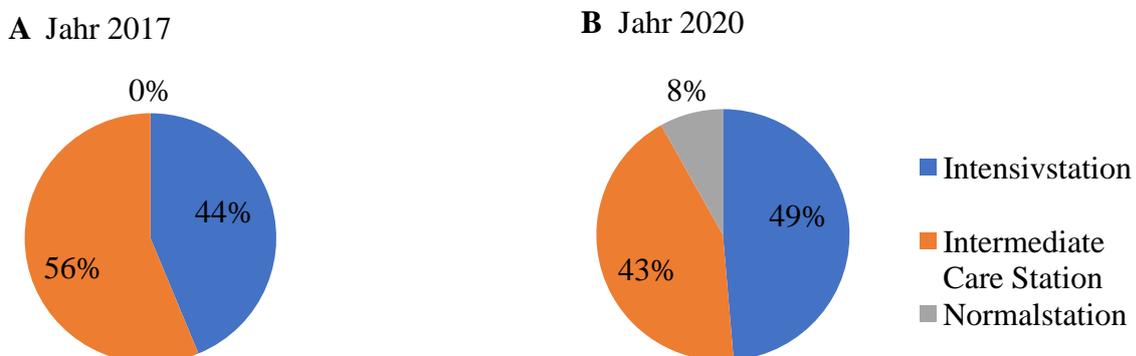


Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung der primären postoperativen Verlegungsziele in den Patientenkohorten von 2017 und 2020. **A** 2017-Gruppe. **B** 2020-Gruppe.

ITS-Parameter

Im Jahr 2020 kamen zwei Patienten mehr als im Jahr 2017 bereits intubiert auf die ITS. Eine Signifikanz lässt sich daraus jedoch nicht ableiten.

Tabelle 22: Häufigkeit der postoperativen Beatmungspflichtigkeit in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.

	Jahr 2017 n (%)	Jahr 2020 n (%)
intubiert	4 (23,5%)	6 (33,3%)
nicht intubiert	13 (76,5%)	12 (66,7%)
gesamt	17 (100%)	18 (100%)

Die ITS-Parameter haben sich im Jahresverlauf nicht nennenswert verändert und waren bei den Patienten normwertgerecht. Zu beachten ist der große Mittelwertunterschied bei den Beatmungstunden: Der hohe Wert im Jahr 2017 ist durch wenige Ausreißer mit Beatmungstunden von >300 h zu erklären. Dadurch ergibt sich keine Signifikanz ($p=0,42$).

Tabelle 23: Übersicht der ITS-Parameter in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.

ITS-Parameter (jeweils $\bar{x} \pm s$)	2017	2020
p_aO₂ (mmHg)	128,8 ± 59,6	124,7 ± 39,0
pH-Wert	7,38 ± 0,08	7,38 ± 0,06
p_aCO₂ (mmHg)	44,2 ± 12,1	44,2 ± 8,8
O₂-Zufuhr (l/min.)	3,3 ± 1,2	3,1 ± 1,2
S_pO₂ (%)	95,3 ± 5,1	97,2 ± 2,7
AF (n/min.)	19 ± 4,5	17 ± 3,6
SAPS-Score	41,3 ± 18,8	29,3 ± 7,7
ITS-Tage	3,8 ± 7,1	3,5 ± 7,3
Beatmungstunden	36,8 ± 79,4	8,9 ± 12,3

Komplikationen

Die Gesamtkomplikationsrate hat sich von 64% im Jahr 2017 auf 45,9% im Jahr 2020 reduziert. Signifikante Unterschiede ließen sich bei der separaten Betrachtung der Komplikationen nicht herausstellen.

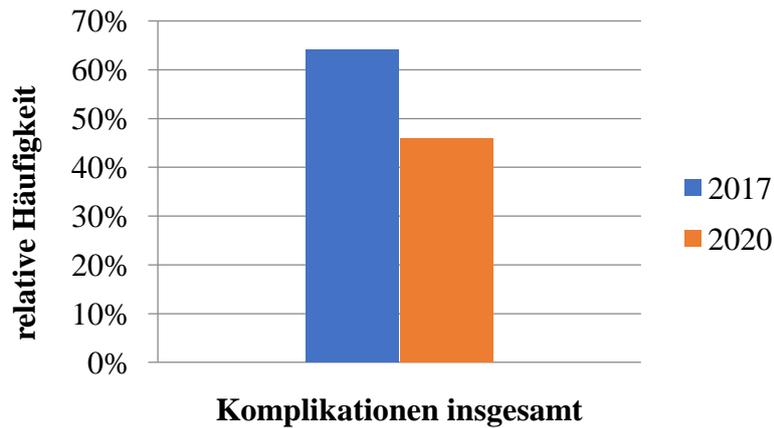


Abbildung 36: Relative Häufigkeitsverteilung der intra- und postoperativen Komplikationen in den Patientenkohorten von 2017 und 2020.

Drainagezug und Entlassung

Im Operationsjahr 2017 wurden die Drainagen im Schnitt nach 8,4 Tagen gezogen, während sie in 2020 schon nach 7,6 Tagen entfernt werden konnten ($p=0,70$). Im Jahr 2020 verließen die Patienten das Krankenhaus ca. 2,5 Tage früher als im Jahr 2017 (11,5 vs. 13,9 Tage). Der Großteil der Patienten konnte das Krankenhaus lebend verlassen. Nur in 5,1% (2017) bzw. 2,7% (2020) der Fälle kam es zum Ableben der Patienten im Krankenhaus ($p=0,52$).

4 Diskussion

Bei der Behandlung des NSCLC haben sich die Thorakotomie und die minimalinvasive VATS als Standardverfahren in der Thoraxchirurgie etabliert. Welcher operative Zugangsweg gewählt wird, hängt maßgeblich von der Größe des Tumors, patientenindividuellen Faktoren wie Komorbiditäten und präoperativer Lungenfunktion sowie der Erfahrung der behandelnden Klinik ab.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Analyse der thoraxchirurgischen Behandlungsdaten des Universitätsklinikums Magdeburg. Es wurden 135 operierte Patienten mit der Diagnose NSCLC untersucht. Die perioperativen Resultate und der Ressourcenverbrauch wurden für die Zugangswege VATS und Thorakotomie sowie für die einzelnen Tumorstadien und im Zeitverlauf analysiert.

4.1 Vergleich zwischen dem offenen und minimalinvasiven operativen Vorgehen

In der VATS-Gruppe wurden ZVKs, PDKs und ICBs seltener als in der Thorakotomie-Gruppe angelegt. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der geringeren Invasivität des VATS-Verfahrens und dem daraus resultierenden geringeren postoperativen Versorgungsbedarf. In Bezug auf die mittlere Operationszeit zeigte sich, dass diese in der VATS-Gruppe mit 185 ± 51 min. ca. 25 Minuten kürzer war als bei den thorakotomierten Patienten (210 ± 65 min.; $p=0,157$). Betrachtet man hierbei ausschließlich die Patienten im Spätstadium, konnte die Signifikanz erreicht werden ($p=0,04$). Die Einlungenventilationszeit steht im unmittelbaren Zusammenhang mit der OP-Zeit und zeigt folglich ähnliche Werte. In der Studie von Zhang *et al.* aus dem Jahr 2022 wurden 131 NSCLC-Patienten in den Subgruppen VATS vs. Thorakotomie untersucht und ebenfalls eine kürzere OP-Zeit in der VATS-Gruppe herausgestellt ($160,1 \pm 40,4$ vs. $177,7 \pm 57,7$ min, $p=0,042$) [65]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und lässt sich in erster Linie auf die geringere Invasivität des VATS-Verfahrens zurückführen, bei dem der Thorax nicht erst zeitintensiv eröffnet werden muss. Liu *et al.* stellten 2023 in einer Metaanalyse aus 15 Studien mit insgesamt 8347 Patienten in den Gruppen VATS vs. Thorakotomie im N2-Stadium jedoch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Operationszeit fest [33].

Das infundierte Kristalloidvolumen war in der POCO-Gruppe mit durchschnittlich 2800ml rund 600ml größer als in der VATS-Gruppe ($p<0,001$). Der gesteigerte Flüssigkeitsbedarf in

der POCO-Gruppe liegt zum einen darin begründet, dass die Oberfläche, über die Wasser während des Eingriffs verloren gehen kann, in dieser Gruppe deutlich größer ist. Zum anderen werden bei längerer OP-Dauer (s.o.) mehr Kristalloide für eine Aufrechterhaltung der Flüssigkeitshomöostase benötigt. Einen weiteren Parameter des Flüssigkeitshaushaltes stellt der intraoperative Blutverlust dar, der in der VATS-Gruppe mit 208 ml weniger als halb so groß wie in der POCO-Gruppe war (492 ml; $p < 0,001$). Angesichts der geringeren Invasivität des VATS-Verfahrens erscheint diese Beobachtung schlüssig. Gao *et al.* stellten 2019 eine Analyse vor, in der VATS-Eingriffe mit Thorakotomien (jeweils Loebektomie-Manschettenresektionen) in Bezug auf verschiedene *Outcomeparameter* miteinander verglichen wurden. Hier zeigte sich in der VATS-Gruppe ebenfalls ein geringerer intraoperativer Blutverlust von 228 ml vs. 246 ml in der Thorakotomie-Gruppe ($p = 0,022$) [18]. Zhang *et al.* kamen 2022 mit 150 ml vs. 321 ml ($p = 0,021$) zu einem ähnlichen Ergebnis [65]. In der POCO-Gruppe wurden in unserer Analyse durchschnittlich 0,21 EK/OP infundiert, während in der VATS-Gruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum keine einzige Erythrozytentransfusion benötigt wurde. Dies spricht für das deutlich geringere Operationstrauma in der VATS-Gruppe. Knapp zwei Drittel der POCO-Patienten wurden postoperativ zunächst auf die ITS verbracht, wohingegen bei der VATS nur bei gut einem Drittel intensivmedizinische Betreuung notwendig war ($p = 0,006$). Auch in der Analyse von Zhang *et al.* stellte sich heraus, dass die ITS-Versorgung als Klinikressource in der POCO-Gruppe deutlich häufiger in Anspruch genommen wurde als in der VATS-Gruppe (20,5% vs. 2,3%; $p = 0,007$) [65]. Während des postoperativen ITS-Aufenthalts war der Betreuungsaufwand bei den POCO-Patienten zudem deutlich größer, da ein höherer Anteil noch intubiert auf die ITS verlegt wurde (42% vs. 6%). In der Gesamtbetrachtung der Komplikationshäufigkeiten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen festgestellt. Zhang *et al.* und Liu *et al.* kamen zu dem gleichen Ergebnis [65,33]. Bei der separaten Betrachtung der respiratorischen Komplikationen verhielt es sich anders: VATS-Patienten waren hiervon in der vorliegenden Arbeit ca. dreimal seltener betroffen als POCO-Patienten (11% vs. 34%; $p = 0,005$). Auch kardiovaskuläre Komplikationen traten in der VATS-Gruppe nicht so häufig auf (2,2% vs. 12,7%; $p = 0,086$). Bei Batihan *et al.* waren sowohl die Zeit bis zum Drainagezug als auch der postoperative Klinikaufenthalt in der VATS-Gruppe kürzer [3], was sich mit der vorliegenden Arbeit deckt (Drainagezug nach 9,2 vs. 9,5 Tagen; $p = 0,181$; Entlassung postoperativ nach 11,6 vs. 16,1 Tagen; $p < 0,001$). In der Literatur besteht Konsens in Bezug auf die kürzere Krankenhausverweildauer nach VATS-Operationen im Vergleich zur POCO [18,33,42,65]. Bei VATS-Patienten handelt es sich

jedoch um ein hochselektiertes Patientengut mit geringerer Tumorgröße [18], woraus eine bessere Prognose als bei den POCO-Patienten resultiert. Diese werden im Durchschnitt einer ausgedehnteren Operation unterzogen und erleiden folglich mehr Komplikationen [18]. Die Krankenhausmortalität betrug in der VATS-Gruppe 0%, während in der POCO-Gruppe 5,6% der Patienten verstorben sind. Zu beachten ist die geringe Fallzahl und Heterogenität der Gruppen, sodass Aussagen zur Mortalität zurückhaltend erfolgen müssen. In der großen Metaanalyse von Liu *et al.* zeigte sich aber ebenfalls ein Überlebensvorteil in der VATS-Gruppe in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität ($p=0,03$). Langfristig unterscheidet sich das rezidivfreie Überleben zwischen den Gruppen bei Liu *et al.* nicht, wohl aber das Gesamtüberleben zugunsten der VATS Gruppe ($p<0,01$) [33]. Das rezidivfreie Überleben in der Studie von Batihan *et al.* beträgt durchschnittlich 53,3 Monate in der VATS- und 37,65 Monate in der POCO-Subgruppe ($p=0,031$). Ähnlich verhält es sich mit dem Gesamtüberleben (51,31 vs. 38,49 Monate; $p=0,056$) [3]. Die Arbeiten von Gao *et al.* und Oda *et al.* kommen zu einem ähnlichen Ergebnis [18,42].

4.2 Vergleich zwischen den primären Thorakotomien und Konversionsthorakotomien

Die KT-Patienten waren zum Operationszeitpunkt im Durchschnitt drei Jahre älter als die POCO-Patienten (68,1 vs. 65,3 Jahre). In der Arbeit von Sezen *et al.* wurden 129 VATS- mit 18 KT-Patienten mit Diagnose NSCLC verglichen und ein Alter ≥ 70 Jahre als Hauptrisikofaktor für KT herausgearbeitet ($p=0,015$) [55]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich zudem ein höherer BMI in der KT-Gruppe, der nach Servais *et al.* ebenfalls einen Risikofaktor für die Konversion darstellt ($p<0,001$) [54]. Zudem arbeiteten die Autoren in ihrer Analyse von 27.695 VATS-Lobektomien aus 269 Zentren weitere Prädiktoren für eine KT heraus: fortgeschrittenes Tumorstadium, präoperative Chemotherapie und niedrige FEV1 ($p<0,01$). Auch eine niedrigere Anzahl an durchgeführten Operationen pro Zentrum war mit einer höheren Konversionsrate vergesellschaftet ($p<0,001$) [54]. Muslim *et al.* stellten zudem ein hohes Tumorgrading, Tumorgröße ≥ 5 cm und eine größere Anzahl an Komorbiditäten als Risikofaktor für die KT heraus ($p<0,05$) [39].

Da der Bedarf an Schmerztherapie aufgrund der geringeren Invasivität des VATS-Verfahrens niedriger ist, wurde bei den als VATS intendierten Operationen typischerweise kein PDK gelegt. Bei (in der vorliegenden Serie) 2 Patienten mit einem präoperativ als hoch eingeschätzten Konversions-Risiko wurde dennoch vor dem VATS-Eingriff ein PDK angelegt. Sowohl die OP-Zeit als auch die ELV-Zeit waren in der POCO-Gruppe kürzer als in

der KT-Gruppe (37 bzw. 24 Minuten kürzer). Diese Beobachtung lässt sich dadurch erklären, dass die Operation zunächst über einen VATS-Zugang durchgeführt wurde. Als die Operation darüber dann nicht zu Ende geführt werden konnte, wurde eine Konversionsthorakotomie durchgeführt. Dieser OP-Zugang und die nachfolgende Fertigstellung der Operation benötigten zusätzliche Zeit.

Bei Sezen *et al.* zeigte sich eine um 55 min. verlängerte OP-Zeit in der KT-Gruppe ($p=0,003$; 180 vs. 235 min.) [55]. Durch die längere OP-Dauer wurde ein größeres Volumen an Kristalloiden infundiert und mehr Urin ausgeschieden. Der in der POCO-Gruppe um ca. 50 ml höhere Blutverlust lässt sich möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückführen, da in der theoretischen Betrachtung die längere OP-Zeit und das größere Trauma bei KT zu einem höheren Blutverlust hätten führen müssen. Der absolute Blutverlust beträgt in der KT-Gruppe 449 ml und ist damit ca. 110 ml geringer als in der vergleichbaren Studie von Sezen *et al.* [55]. Mögliche Erklärungen hierfür sind neben einem umsichtigeren intraoperativen Vorgehen am Universitätsklinikum Magdeburg ein unterschiedliches Patientengut mit anderen zur KT führenden Komplikationen, die hohe Streubreite der Werte und ebenfalls die geringe Fallzahl. Servais *et al.* stellten 2022 zudem im Vergleich VATS vs. KT einen höheren intra- und postoperativen Verbrauch an EK bei der KT fest (jeweils $p<0,001$). Ein Vergleich zwischen POCO und KT erfolgte dabei nicht [54]. In der vorliegenden Arbeit werden durch die zur KT führenden erhöhten intraoperativen Anforderungen mit damit einhergehenden erhöhten Blutungsmengen bei der KT durchschnittlich mehr EK als bei der POCO transfundiert (0,33 vs. 0,21 EK/OP). Die Analyse von Fourdrain *et al.* kam 2021 zu dem Ergebnis, dass zwischen POCO und KT keine Unterschiede in den Komplikationshäufigkeiten bestünden, wohl aber zwischen VATS und KT: Pneumonie und Arrhythmien traten bei KT häufiger auf [17]. Ren *et al.* arbeiteten außerdem heraus, dass die KT-Gruppe einen längeren Krankenhausaufenthalt als die POCO-Gruppe hat ($p<0,001$) [45]. Dies deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen (20 vs. 16 Tage) und deutet auf eine protrahierte Rekonvaleszenz nach KT hin. Die Krankenhausmortalität ist in der KT-Gruppe mit 11,1% vs. 5,6% ebenfalls höher als in der POCO-Gruppe. Zu beachten ist auch hier die geringe Anzahl an KT-Patienten.

Anhand der hier erhobenen Ergebnisse kann für die Universitätsmedizin Magdeburg die klinisch naheliegende Annahme bestätigt werden, dass die KT einen höheren Ressourcenbedarf erforderte als die POCO. Ren *et al.* kamen 2022 nach der Metaanalyse von sechs Kohortenanalysen zu dem Fazit, dass das Langzeitüberleben nach KT im Vergleich zu POCO nicht eingeschränkt ist [45]. Auch Fourdrain *et al.* konnten bei NSCLC-Patienten im

Stadium I bzgl. des 5-Jahres-Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen VATS, KT und POCO feststellen [17].

Insofern hat die KT für die Patienten kurzfristig ein schlechteres Outcome, verschlechtert aber langfristig nicht die Prognose der Patienten.

4.3 Vergleich zwischen Früh- und Spätstadium

Die präoperative FEV1 war in der vorliegenden Analyse bei den Patienten im Spätstadium mit 74,6% signifikant geringer als im Frühstadium mit 83,9% der Norm ($p=0,024$). In der Studie von Batihan *et al.* betrug die FEV1 im Spätstadium 75% der Norm [3]. Als Ergebnis hiervon wurde durch die Kollegen der Anästhesie während des thoraxchirurgischen Eingriffs die Atemfrequenz und FiO_2 bei Patienten im Spätstadium signifikant höher eingestellt. Dies hatte zur Folge, dass auch das AMV entsprechend anstieg. Die Beanspruchung der OP-Säle war für die Operation von Patienten in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit einer OP-Dauer von 212 Minuten relevant erhöht. Bei Batihan *et al.* betrug die OP-Dauer im Spätstadium ca. 250 Minuten [3]. Der klinisch erwartbar höhere Blutverlust bei den ausgedehnteren Operationen von Patienten in einem Erkrankungs-Spätstadium blieb in der vorliegenden Studie aus. Gründe dafür könnten ein überdurchschnittlich gutes intraoperatives Management bei der Operation von Patienten mit größeren Tumoren oder die geringe Fallzahl sein. Anders verhält es sich bei den transfundierten EK: Hier zeigt sich mehr als eine Verdopplung der EK-Anzahl bei operierten Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Zudem wurde in dieser Patientenkohorte die ITS als Klinikressource deutlich häufiger beansprucht. Interessanterweise unterschied sich in der vorliegenden Auswertung die relative Komplikationshäufigkeit zwischen den Subgruppen nicht. Dennoch erfolgte die Entlassung bei Patienten in einem Spätstadium durchschnittlich erst drei Tage später. Jedoch ist die Krankenhausmortalität bei Patienten im Spätstadium fast dreimal so hoch wie im Frühstadium (7,3% vs. 2,5%; $p=0,22$). In der Literatur lassen sich diese Beobachtungen bestätigen [11].

4.4 Untersuchung des Einflusses der Versorgungsroutine auf die klinischen Behandlungsergebnisse

Die Versorgung von thoraxchirurgisch operierten Patienten ist komplex und stellt hohe Anforderungen an unterschiedliche Akteure innerhalb einer Klinik (z.B. Chirurgie, Anästhesie, Physiotherapie, Intensivstation, Pflege). In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich die Behandlungsergebnisse von onkologischen thoraxchirurgischen Patienten mit zunehmender Erfahrung eines Zentrums verbessert [23,29]. Die Abteilung für Thoraxchirurgie wurde 2017 am Universitätsklinikum Magdeburg etabliert. Um zu evaluieren, welchen Einfluss eine mehrjährige Versorgungspraxis auf die Behandlungsqualität von onkologischen thoraxchirurgischen Patienten hat, wurden die Behandlungsergebnisse der in den Jahren 2017 und 2020 operierten Patienten miteinander verglichen. Bei dem Vergleich fällt zunächst auf, dass die Anzahl der operierten NSCLC-Patienten trotz der beginnenden COVID-19-Pandemie im Jahr 2020 gegenüber 2017 nicht reduziert war (37 vs. 39 Operationen). Trotz des eingeschränkten Pandemiebetriebs konnte in der Universitätsmedizin Magdeburg offenbar die bedarfsgerechte Versorgung der NSCLC-Patienten aufrechterhalten werden.

Unsere Analyse dokumentiert signifikante Fortschritte in der Behandlungspraxis von operierten NSCLC-Patienten sowohl seitens der Thoraxchirurgie als auch der Anästhesie- und Intensivmedizin. Für erstere zeigt sich für 2020 trotz einem zunehmenden Anteil an Ausbildungs-Eingriffen eine Reduktion der durchschnittlichen Operationszeit um 7 min. Besonders hervorzuheben ist zudem eine deutliche Reduktion des intraoperativen Blutverlustes von 347 ml in 2020 vs. 483 ml in 2017 ($p=0,02$). Die postoperative Drainage wurde im Jahr 2020 bereits einen Tag früher gezogen und die Patienten verließen das Krankenhaus 2,5 Tage früher.

Seitens der Anästhesie- und Intensivmedizin fällt auf, dass die operierten Patienten im Jahr 2020 trotz eines reduzierten intraoperativen Blutverlustes tendenziell mehr Blutkonserven erhalten haben (0,16 vs. 0,08 EK/OP; $p=0,58$). Zudem wurden die Patienten postoperativ häufiger auf die ITS verlegt (49% vs. 44%; $p=0,16$). Mit zunehmender Behandlungspraxis wurde bei den Patienten im Jahr 2020 während des thoraxchirurgischen Eingriffes eine niedrigere FiO_2 toleriert als in 2017 ($p<0,001$).

Diese modifizierte Betreuungspraxis führte zu einer Reduktion der Komplikationsrate von 64% im Jahr 2017 auf 46% im Jahr 2020. Auch die Krankenhausmortalität zeigte einen Rückgang von 5,1% auf 2,7% ($p=0,52$).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Behandlungsergebnisse von operierten NSCLC-Patienten sich durch die zunehmende Versorgungsroutine verbessert haben.

4.5 Limitationen der Studie

Eine relevante Limitierung der vorliegenden Studie stellt die retrospektive Datenerhebung dar. Für die Analyse wurde auf vorhandene Daten aus dem Deutschen Thoraxregister für den Standort Magdeburg zurückgegriffen. Mithilfe einer prospektiven, kontrollierten Analyse könnten beispielsweise äußere Störgrößen und *Confounder* minimiert werden.

Des Weiteren schränkt die niedrigere Fallzahl von 135 eingeschlossenen Patienten die Aussagekraft der Studie ein. Möglicherweise vorhandene Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen verfehlen aufgrund der geringen Fallzahl möglicherweise die statistische Signifikanz. Störeffekte werden aufgrund der kleinen Studienpopulation wiederum möglicherweise überschätzt. Eine multizentrische Analyse mit höheren Fallzahlen würde hier belastbarere Ergebnisse liefern.

Das Deutsche Thoraxregister gewährleistet eine vereinheitlichte Datenerfassung. Jedoch werden einzelne möglicherweise für die Aussage der Analyse relevante patientenspezifische Parameter im System nicht berücksichtigt (bspw. genauere Differenzierung von Komorbiditäten und Komplikationen). Es ist deshalb davon auszugehen, dass in der vorliegenden Analyse einige Patientenfälle in ihrer Komplexität nicht vollumfänglich abgebildet werden.

5 Zusammenfassung

In der operativen Behandlung des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*engl. non-small-cell lung cancer, NSCLC*) stellen die offene Thorakotomie und minimal-invasive videoassistierte thoroskopische Chirurgie (*engl. video-assisted thoracoscopic surgery, VATS*) die etablierten operativen Zugangswege dar. Die umfangreiche wissenschaftliche Literatur weist für das operative VATS-Verfahren auf Vorteile bzgl. Patientenmorbidity und -mortality hin. Der eindeutige wissenschaftliche Nachweis im Rahmen von prospektiven Studien liegt jedoch nicht vor.

In der vorliegenden Arbeit werden für den Standort Universitätsklinikum Magdeburg die beiden Operationszugänge hinsichtlich klinischen Behandlungsergebnissen und Ressourcenverbrauch verglichen. Darüber hinaus wurden die Effekte einer ungeplanten Konversionsthorakotomie (KT) auf die Behandlungsergebnisse (im Vergleich zum primär offenen chirurgischen Vorgehen (POCO)) analysiert. Zusätzlich wurde der Effekt einer etablierten Versorgungspraxis auf die perioperativen Resultate und den klinischen Ressourcenverbrauch anhand des Vergleichs der Behandlungsjahre 2017 und 2020 beleuchtet. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 135 NSCLC-Patienten, die in den Jahren 2017-2020 in der Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg operiert wurden.

Im Vergleich der operativen Zugangswege zeigt sich eine Überlegenheit des VATS-Verfahrens: Die mittlere Operationszeit war in der VATS-Gruppe mit 185 ± 51 min. ca. 25 Minuten kürzer als bei den POCO-Patienten (210 ± 65 min.; $p=0,157$). In der POCO-Gruppe wurden mit einem infundierten Kristalloidvolumen von durchschnittlich 2800 ml rund 600 ml mehr als in der VATS-Gruppe verabreicht ($p<0,001$). Der intraoperative Blutverlust stellte sich in der VATS-Gruppe mit 208 ml weniger als halb so groß dar wie in der POCO-Gruppe (492 ml; $p<0,001$). Die POCO-Patienten wurden zudem postoperativ ca. doppelt so häufig auf die Intensivstation verbracht wie die VATS-Patienten ($p=0,006$). Die Entlassung konnte bei den VATS-Patienten früher als bei den POCO-Patienten erfolgen (11,6 vs. 16,1 Tage; $p<0,001$). Die Krankenhausmortality betrug in der VATS-Gruppe 0%, während in der POCO-Gruppe 5,6% der Patienten verstorben sind.

Eine ungeplante Thoraktomie führt im Vergleich zu einer primär offen durchgeführten Operation zu einer relevanten Verlängerung der Operationszeit (37 min.; $p=0,01$) und einem höheren Transfusionsbedarf (0,33 vs. 0,21 EK/OP; $p=0,53$). Zudem kam es zu mehr perioperativen Komplikationen (72% vs. 62%) und einem Anstieg der Krankenhausmortality (11,1% vs. 5,6%; $p=0,60$).

Die beobachteten Effekte sind von dem Erkrankungsstadium der operierten Patienten abhängig: In höheren Erkrankungsstadien zeigte sich eine verlängerte OP-Dauer und ein erhöhter Transfusionsbedarf. Die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer (17 vs. 14 Tage; $p=0,06$) und die Krankenhausmortalität (7,3% vs. 2,5%; $p=0,22$) waren im Spätstadium erhöht.

Bei dem Vergleich der Behandlungsergebnisse aus den Operationsjahren 2017 und 2020 zeigte sich eine Lernkurve: i) deutliche Reduktion des intraoperativen Blutverlustes (483 vs. 347 ml; $p=0,02$), ii) Verringerung der Komplikationsrate (64% vs. 46%; $p=0,17$) und der Mortalität (2,7% vs. 5,1%, $p=0,52$), iii) kürzere Drainage-Dauern (7,6 vs. 8,4 Tage; $p=0,70$) und iv) kürzere Krankenhausaufenthaltsdauern (11,5 vs. 13,9 Tage; $p=0,31$). Die Analyse weist auf eine Optimierung der Behandlungsprozesse sowohl in der Thoraxchirurgie als auch in der Anästhesie- und Intensivmedizin hin.

Zusammenfassend zeigt die Analyse der Behandlungsverläufe am Universitätsklinikum Magdeburg, dass die erfolgreiche Resektion von NSCLC (in Frühstadien) mit einem reduzierten klinischen Ressourcenbedarf verbunden ist. Ungeplante Thorakotomien erfordern gegenüber geplanten offenen Operationen einen höheren Ressourceneinsatz und bedingen eine höhere Patienten-Morbidität. Eine mehrjährige Versorgungspraxis führt zu besseren Behandlungsergebnissen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] **Antunes G**; Neville, E.; Duffy, J.; Ali, N.: BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*. 58 Suppl 2. pp. ii29-38 (2003).
- [2] **Batchelor TJP**; Rasburn, Neil J.; Abdelnour-Berchtold, Etienne; Brunelli, Alessandro; Cerfolio, Robert J.; Gonzalez, Michel; Ljungqvist, Olle; Petersen, René H.; Popescu, Wanda M.; Slinger, Peter D.; Naidu, Babu: Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 55. pp. 91–115 (2019).
- [3] **Batihhan G**; Ceylan, Kenan Can; Usluer, Ozan; Kaya, Şeyda Örs: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery vs Thoracotomy for Non-Small Cell Lung Cancer Greater Than 5 cm: Is VATS a feasible approach for large tumors? *Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 15. pp. 261 (2020).
- [4] **Binder HH**: Lexikon der chemischen Elemente. Das Periodensystem in Fakten, Zahlen und Daten; mit 96 Abbildungen und vielen tabellarischen Zusammenstellungen. pp. 856. Hirzel. Stuttgart, Leipzig (1999).
- [5] **Brennan P**; Buffler, Patricia A.; Reynolds, Peggy; Wu, Anna H.; Wichmann, H. Erich; Agudo, Antonio; Pershagen, Göran; Jöckel, Karl-Heinz; Benhamou, Simone; Greenberg, Raymond S.; Merletti, Franco; Winck, Carlos; Fontham, Elizabeth T. H.; Kreuzer, Michaela; Darby, Sarah C.; Forastiere, Francesco; Simonato, Lorenzo; Boffetta, Paolo: Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int. J. Cancer*. 109. pp. 125–131 (2004).
- [6] **Brunelli A**; Thomas, Caroline; Dinesh, Padma; Lumb, Andrew: Enhanced recovery pathway versus standard care in patients undergoing video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 154. pp. 2084–2090 (2017).
- [7] **Darby S**; Hill, D.; Auvinen, A.; Barros-Dios, J. M.; Baysson, H.; Bochicchio, F.; Deo, H.; Falk, R.; Forastiere, F.; Hakama, M.; Heid, I.; Kreienbrock, L.; Kreuzer, M.; Lagarde, F.; Mäkeläinen, I.; Muirhead, C.; Oberaigner, W.; Pershagen, G.; Ruano-Ravina, A.; Ruosteenoja, E.; Rosario, A. Schaffrath; Tirmarche, M.; Tomásek, L.; Whitley, E.; Wichmann, H-E; Doll, R.: Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative

- analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 330. pp. 223 (2005).
- [8] **Defosse J**; Schieren M, Loop T, Arndt C, Röhrig R, Stoelben E et al.: Deutsches Thoraxregister – Implementierung eines -etablierten Werkzeuges der perioperativen Versorgungsforschung. pp. 341–347 (2017).
- [9] **Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)**: Deutsches Thoraxregister. URL: <https://www.thoraxregister.de/>, Stand: 22.12.2024.
- [10] **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF**: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_1/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf, Stand: 22.12.2024.
- [11] **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF**: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024. AWMF-Registernummer: 020-007OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>, Stand: 22.12.2024.
- [12] **Du X**; Qi, Fei; Lu, Sheyu; Li, Yongchun; Han, Wei: Nicotine upregulates FGFR3 and RB1 expression and promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition via downregulation of miR-99b and miR-192. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 101. pp. 656–662 (2018).
- [13] **ERAS-Society**: Early Recovery After Surgery. URL: <https://erassociety.org/>, Stand: 22.12.2024.
- [14] **Erdmann F**; Spix, Claudia; Katalinic, Alexander; Christ, Monika; Folkerts, Juliane; Hansmann, Jutta; Kranzhöfer, Kristine; Kunz, Beatrice; Manegold, Katrin; Penzkofer, Andrea; Treml, Kornelia; Vollmer, Grit; Weg-Remers, Susanne; Barnes, Benjamin; Buttmann-Schweiger, Nina; Dahm, Stefan; Fiebig, Julia; Franke, Manuela; Gurung-Schönfeld, Ina; Haberland, Jörg; Imhoff, Maren; Kraywinkel, Klaus; Starker, Anne; Berenberg-Gossler, Petra von; Wienecke, Antje: Krebs in Deutschland für 2017/2018. pp. 68–71 (2021).

- [15] **Ferguson** MK; Lehman, Amy G.: Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Annals of Thoracic Surgery*. 76. pp. 1782–1788 (2003).
- [16] **Fischer** BM; Mortensen, J.; Højgaard, L.: Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet. Oncology*. 2. pp. 659–666 (2001).
- [17] **Fourdrain** A; Georges, Olivier; Lafitte, Sophie; Meynier, Jonathan; Berna, Pascal: Intraoperative conversion during video-assisted thoracoscopy resection for lung cancer does not alter survival. *Interactive Cardio-Vascular and Thoracic Surgery*. 33. pp. 68–75 (2021).
- [18] **Gao** H-J; Jiang, Zhi-Hui; Gong, Lei; Ma, Kai; Ren, Peng; Yu, Zhen-Tao; Wei, Yu-Cheng: Video-Assisted Vs Thoracotomy Sleeve Lobectomy for Lung Cancer: A Propensity Matched Analysis. *Annals of Thoracic Surgery*. 108. pp. 1072–1079 (2019).
- [19] **Giménez-Milà** M; Klein, Andrew A.; Martinez, Guillermo: Design and implementation of an enhanced recovery program in thoracic surgery. *Journal of Thoracic Disease*. 8. pp. 37-45 (2016).
- [20] **Giudicelli** R; Thomas, Pascal; Lonjon, Thierry; Ragni, Jacques; Morati, Nicole; Ottomani, Raymond; Fuentes, Pierre A.; Shennib, Hanni; Noirclerc, Michel: Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *Annals of Thoracic Surgery*. 58. pp. 712–718 (1994).
- [21] **Gould** MK; Maclean, C. C.; Kuschner, W. G.; Ryzak, C. E.; Owens, D. K.: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 285. pp. 914–924 (2001).
- [22] **Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften**: Asbestverursachte Berufskrankheiten in Deutschland. Entstehung und Prognose. URL: <https://www.dguv.de/medien/ifa/de/fac/asbest/pdf/asbest.pdf>, Stand: 22.12.2024.
- [23] **Hoffmann** H; Passlick, Bernward; Ukena, Dieter; Wesselmann, Simone: Chirurgische Therapie des Lungenkarzinoms: Argumente für die Behandlung in großen Zentren. *Zentralblatt für Chirurgie*. 144. pp. 62–70 (2019).
- [24] **Hölzel** D: Versorgungsforschung mit Krebsregistern. *Onkologe*. pp. 143–152 (2011).

- [25] **International Agency for Research on Cancer:** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. VOLUME 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. pp. 1452. IARC Press. Lyon, France, Geneva (2004).
- [26] **Khandhar SJ;** Schatz, Christy L.; Collins, Devon T.; Graling, Paula R.; Rosner, Carolyn M.; Mahajan, Amit K.; Kiernan, Paul D.; Liu, Chang; Fernando, Hiran C.: Thoracic enhanced recovery with ambulation after surgery: a 6-year experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 53. pp. 1192–1198 (2018).
- [27] **Kirby TJ;** Mack, Michael J.; Landreneau, Rodney J.; Rice, Thomas W.: Lobectomy—video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy: A randomized trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 109. pp. 997–1002 (1995).
- [28] **Klebe S;** Leigh, James; Henderson, Douglas W.; Nurminen, Markku: Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17 (2019).
- [29] **Kommalapati A;** Tella, Sri Harsha; Appiah, Adams Kusi; Smith, Lynette; Ganti, Apar Kishor: Association Between Treatment Facility Volume, Therapy Types, and Overall Survival in Patients With Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 17. pp. 229–236 (2019).
- [30] **Kraywinkel K;** Schönfeld, Ina: Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe*. 24. pp. 946–951 (2018).
- [31] **Lampert T;** Kuntz B.: Zahlen und Fakten zum Konsum. In: : Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (Hrsg) *Jahrbuch Sucht 2015*. Pabst, Lengerich. pp. 72–101
- [32] **Lim S;** Vos, Theo; Flaxman, Abraham D.; Danaei, Goodarz; Shibuya, Kenji; Adair-Rohani, Heather; Amann, Markus; Anderson, H. Ross; Andrews, Kathryn G.; Aryee, Martin; Atkinson, Charles et al.: A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 380. pp. 2224–2260 (2012).
- [33] **Liu S;** Li, Shaopeng; Tang, Yong; Chen, Rixin; Qiao, Guibin: Minimally invasive surgery vs. open thoracotomy for non-small-cell lung cancer with N2 disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*. 10. pp. 1–10 (2023).

- [34] **Lorenzo-González M**; Torres-Durán, María; Barbosa-Lorenzo, Raquel; Provencio-Pulla, Mariano; Barros-Dios, Juan Miguel; Ruano-Ravina, Alberto: Radon exposure: a major cause of lung cancer. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 13. pp. 839–850 (2019).
- [35] **MacDougall B**; Weinerman, B.: The value of sputum cytology. *Journal of General Internal Medicine*. 7. pp. 11–13 (1992).
- [36] **Manhire A**; Charig, M.; Clelland, C.; Gleeson, F.; Miller, R.; Moss, H.; Pointon, K.; Richardson, C.; Sawicka, E.: Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax*. 58. pp. 920–936 (2003).
- [37] **Mayo PH**; Doelken, Peter: Pleural ultrasonography. *Clinics in Chest Medicine*. 27. pp. 215–227 (2006).
- [38] **Müller MR**; Watzka, Stefan B. (eds.): *Expertise Thoraxchirurgie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. pp. 241-257 (2016).
- [39] **Muslim Z**; Stroever, Stephanie; Poulkidis, Kostantinos; Weber, Joanna F.; Connery, Cliff P.; Herrera, Luis J.; Bhora, Faiz Y.: Conversion to Thoracotomy in Non-Small Cell Lung Cancer: Risk Factors and Perioperative Outcomes. *Innovations*. 17. pp. 148–155 (2022).
- [40] **Nicholson A**; Lowe, M. C.; Parker, J.; Lewis, S. R.; Alderson, P.; Smith, A. F.: Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *British Journal of Surgery*. 101. pp. 172–188 (2014).
- [41] **Nooreldeen R**; Bach, Horacio: Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 22 (2021).
- [42] **Oda R**; Okuda, Katsuhiko; Osaga, Satoshi; Watanabe, Takuya; Sakane, Tadashi; Tatematsu, Tsutomu; Yokota, Keisuke; Haneda, Hiroshi; Nakanishi, Ryoichi: Long-term outcomes of video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy vs. thoracotomy lobectomy for stage IA non-small cell lung cancer. *Surgery Today*. 49. pp. 369–377 (2019).
- [43] **Pesch B**; Jöckel, K. H.; Wichmann, H. E.: Luftverunreinigung und Lungenkrebs. *Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie*. 26. pp. 134–153 (1995).
- [44] **Pope CA**; Burnett, Richard T.; Thun, Michael J.; Calle, Eugenia E.; Krewski, Daniel; Ito, Kazuhiko; Thurston, George D.: Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 287. pp. 1132–1141 (2002).

- [45] **Ren Z-Z**; Deng, Han-Yu; Huang, Weijia; Zhou, Qinghua: Intraoperative conversion from video-assisted thoracoscopic lobectomy to thoracotomy for non-small-cell lung cancer: Does it have an impact on long-term survival? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 35 (2022).
- [46] **Riudavets M**; Garcia de Herreros, Marta; Besse, Benjamin; Mezquita, Laura: Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers*. 14 (2022).
- [47] **Robert Koch-Institut**: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (2016), Stand: 22.12.2024.
- [48] **Robinson LA**; Wagner, Henry; Ruckdeschel, John C.: Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest*. 123. pp. 202S-220S (2003).
- [49] **Robinson LA**; Ruckdeschel, John C.; Wagner, Henry; Stevens, Craig W.: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 132. pp. 243S-265S (2007).
- [50] **Rogers LJ**; Bleetman, David; Messenger, David E.; Joshi, Natasha A.; Wood, Lesley; Rasburn, Neil J.; Batchelor, Timothy J. P.: The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 155. pp. 1843–1852 (2018).
- [51] **Sahu A**; Prabhash, Kumar; Noronha, Vanita; Joshi, Amit; Desai, Saral: Crizotinib: A comprehensive review. *South Asian Journal of Cancer*. 2. pp. 91–97 (2013).
- [52] **Scarci M**; Solli, Piergiorgio; Bedetti, Benedetta: Enhanced recovery pathway for thoracic surgery in the UK. *Journal of Thoracic Disease*. 8. pp. S78-83 (2016).
- [53] **Secretan B**; Straif, Kurt; Baan, Robert; Grosse, Yann; El Ghissassi, Fatiha; Bouvard, Véronique; Benbrahim-Tallaa, Lamia; Guha, Neela; Freeman, Crystal; Galichet, Laurent; Coglianò, Vincent: A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet. Oncology*. 10. pp. 1033–1034 (2009).
- [54] **Servais EL**; Miller, Daniel L.; Thibault, Dylan; Hartwig, Matthew G.; Kosinski, Andrzej S.; Stock, Cameron T.; Price, Theolyn; Quadri, Syed M.; D'Agostino, Richard S.; Burfeind, William R.: Conversion to Thoracotomy During Thoracoscopic vs Robotic Lobectomy: Predictors and Outcomes. *Annals of Thoracic Surgery*. 114. pp. 409–417 (2022).

- [55] **Sezen** CB; Bilen, Salih; Kalafat, Cem Emrah; Cansever, Levent; Sonmezoglu, Yaşar; Kilimci, Umut; Dogru, Mustafa Vedat; Seyrek, Yunus; Kocaturk, Celalettin Ibrahim: Unexpected conversion to thoracotomy during thoracoscopic lobectomy: a single-center analysis. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 67. pp. 969–975 (2019).
- [56] **Sheth** S; Hamper, U. M.; Stanley, D. B.; Wheeler, J. H.; Smith, P. A.: US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. *Radiology*. 210. pp. 721–726 (1999).
- [57] **Simonato** L; Agudo, Antonio; Ahrens, Wolfgang; Benhamou, Ellen; Benhamou, Simone; Boffetta, Paolo; Brennan, Paul; Darby, Sarah C.; Forastiere, Francesco; Fortes, Cristina; Gaborieau, Valrie; Gerken, Michael; Gonzales, Carlos A.; Jckel, Karl-Heinz; Kreuzer, Michaela; Merletti, Franco; Nyberg, Fredrik; Pershagen, Gran; Pohlabein, Hermann; Rsch, Franz; Whitley, Elise; Wichmann, Heinz-Erich; Zambon, Paola: Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int. J. Cancer*. 91. pp. 876–887 (2001).
- [58] **Soda** M; Choi, Young Lim; Enomoto, Munehiro; Takada, Shuji; Yamashita, Yoshihiro; Ishikawa, Shunpei; Fujiwara, Shin-ichiro; Watanabe, Hideki; Kurashina, Kentaro; Hatanaka, Hisashi; Bando, Masashi; Ohno, Shoji; Ishikawa, Yuichi; Aburatani, Hiroyuki; Niki, Toshiro; Sohara, Yasunori; Sugiyama, Yukihiko; Mano, Hiroyuki: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 448. pp. 561–566 (2007).
- [59] **Spiro** SG; Gould, Michael K.; Colice, Gene L.: Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 132. pp. 149S-160S (2007).
- [60] **Sugi** K; Kaneda, Y.; Esato, K.: Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World Journal of Surgery*. 24. pp. 27-30; discussion 30-1 (2000).
- [61] **van Haren** RM; Mehran, Reza J.; Mena, Gabriel E.; Correa, Arlene M.; Antonoff, Mara B.; Baker, Carla M.; Woodard, Ta Charra; Hofstetter, Wayne L.; Roth, Jack A.; Sepesi, Boris; Swisher, Stephen G.; Vaporciyan, Ara A.; Walsh, Garrett L.; Rice, David C.: Enhanced Recovery Decreases Pulmonary and Cardiac Complications After Thoracotomy for Lung Cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 106. pp. 272–279 (2018).

- [62] **Wittekind C**: Tnm. Klassifikation Maligner Tumoren. pp. 338. John Wiley & Sons Incorporated. Weinheim (2017).
- [63] **Yoneda K**; Imanishi, Naoko; Ichiki, Yoshinobu; Tanaka, Fumihiro: Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations. Journal of UOEH. 41. pp. 153–163 (2019).
- [64] **Zentrum für Krebsregisterdaten**: Epidemiologie Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) ICD-10 C33-C34.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_nod_e.html, Stand: 22.12.2024.
- [65] **Zhang B**; Xiao, Qin; Xiao, Haifan; Wu, Jie; Yang, Desong; Tang, Jinming; Li, Xu; Wu, Zhining; Zhou, Yong; Wang, Wenxiang: Perioperative Outcomes of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Open Thoracotomy After Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Resectable NSCLC. Frontiers in Oncology. 12. pp. 1–7 (2022).

7 Danksagungen

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. med. Thorsten Walles, Chefarzt der Abteilung Thoraxchirurgie in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg sowie der Klinik für Thoraxchirurgie der Lungenklinik Lostau für die Vergabe des Themas und die Unterstützung während der gesamten Promotion. Die regelmäßigen Besprechungstermine über den Fortschritt der Arbeit waren für mich ein großer Gewinn und boten Raum, fachliche Fragen eingehend zu diskutieren.

Ein weiterer Dank gilt unserem Team aus Doktorandinnen und Doktoranden, die tatkräftig bei der Implementierung des Deutschen Thoraxregisters für das Universitätsklinikum Magdeburg mitgewirkt und dazu beigetragen haben, die Datenbank mit klinischen Parametern zu füllen. Diese stellten die Datengrundlage für die vorliegende und viele weitere wissenschaftliche Arbeiten dar.

Herzlich bedanken möchte ich mich zudem bei Frau Dipl.-Math. Anke Lux vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät Magdeburg für die Unterstützung bei der statistischen Datenanalyse aus dem Deutschen Thoraxregister.

Abschließend danke ich meiner Familie, meiner Partnerin und meinen Freunden dafür, dass sie mich während der gesamten Promotion konsequent motiviert und unterstützt haben.

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Operative Versorgungssituation des NSCLC in der Universitätsmedizin Magdeburg:
Vergleich der Zugangswege Thorakotomie und Videoassistierte Thorakoskopie (VATS)
im Hinblick auf die Behandlungsergebnisse und den klinischen Ressourcenbedarf**

in der Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie mit Unterstützung durch das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik

sowie weiteren in der Danksagung genannten Personen ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 22.12.2024

Julius Mecke

9 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 22.12.2024

Julius Mecke

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Julius Mecke
 Geburtsdatum: 25.07.1999
 Geburtsort: Magdeburg



Ausbildung

2010 – 2018	Werner-von-Siemens-Gymnasium Magdeburg, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
10/2018 – 11/2024	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
04/2020 – 11/2023	OP-Assistenz im Bereich Orthopädie/Unfallchirurgie an der Helios Bördeklínik in Neindorf
09/2020	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02/2021 – 12/2024	Doktorarbeit zum Thema „Operative Versorgungssituation des NSCLC in der Universitätsmedizin Magdeburg: Vergleich der Zugangswege Thorakotomie und Videoassistierte Thorakoskopie (VATS) im Hinblick auf die Behandlungsergebnisse und den klinischen Ressourcenbedarf“
10/2021 – 02/2022	Wahlfach Neuropathologie am Universitätsklinikum Magdeburg
10/2023	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2023 – 10/2024	Praktisches Jahr (Allgemeinmedizin: Praxis Apel in Wolmirstedt, Innere Medizin: Klinikum Magdeburg, Chirurgie: Helios Klinik Jerichower Land)
11/2024	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2024	Approbation als Arzt
Seit 01/2025	Assistenzarzt Klinikum Magdeburg; Klinik für Kardiologie und Diabetologie