

**Diplomarbeit**

**Resektion von nichtkleinzelligen Bronchuskarzinomen  
im oligometastatischen Stadium – Retrospektive Analyse**

eingereicht von

**Valentin Rinnhofer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie  
Universitätsklinik für Chirurgie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner**

und der Zweitbetreuung durch

**Dr.<sup>in</sup> med.univ. Melanie Fediuk**

Graz, am 6. Mai 2024

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 06.05.24*

*Valentin Rinnhofer eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich in meinem Leben als Freunde und Familie begleiten, an mich glauben, meine Entscheidungen unterstützen und kritisch hinterfragen.

In erster Linie danke ich meinen Eltern, die mir meine Bildungsentscheidungen freistellten und somit einen Weg ermöglicht haben, den sie selbst nicht gehen konnten.

Darüber hinaus danke ich meinen jüngeren Schwestern, die stets ein offenes Ohr für mich haben und dazu beitragen, dass ich immer ein bisschen Kind bleiben werde. Außerdem danke ich meinen Großeltern für die Unterstützung in vielerlei Hinsicht, obwohl es für sie nicht immer verständlich war, weshalb ich eine akademische Laufbahn anstrebe.

Einen großen Dank spreche ich Valentin Ritschl aus, dafür dass er sich viel Zeit und Herz nahm, um mich in statistischen Fragen zu unterstützen, aber auch stets motivierte meine Arbeit voranzutreiben.

Ein weiterer Dank gilt den Bürger\*innen des Staates Österreich, die mir einerseits durch Finanzierung der öffentlichen Universitäten und andererseits durch Gewährung eines staatlichen Stipendiums ein finanziell weitgehend unabhängiges Studium ermöglicht haben.

In Bezug auf die Erstellung dieser Arbeit bedanke ich mich sehr herzlich bei Frau Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup>med.univ. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, welche sowohl bei organisatorischen wie auch fachlichen Fragen allzeit zur Verfügung stand. Darüber hinaus danke ich ihr für das laufende, zeitnahe Feedback zur Arbeit und die rasche Korrektur.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr.<sup>in</sup>med.univ. Melanie Fediuk, die meine Arbeit mitbetreute.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bösartige Tumore der Lungen, wovon 85% nichtkleinzellige Bronchuskarzinome sind, stellen weltweit bei beiden Geschlechtern eine der häufigsten Ursachen für Krebstodesfälle dar. Häufig werden diese Tumore erst im fortgeschrittenen Stadium, wenn bereits Fernabsiedelungen vorliegen, diagnostiziert. „Oligometastasierung“ d.h. eine bis wenige Fernmetastasen stehen möglicherweise mit einer speziellen, weniger aggressiven Tumorbiologie in Verbindung. Moderne System- und Lokaltherapien gestatten in vielen derartigen Fällen längerfristige Tumorkontrolle. Die Literatur gibt erste Hinweise dafür, dass die Überlebensrate im oligometastatischen Stadium durch chirurgische Therapie des Primärtumors und der Fernmetastasen verbessert werden kann.

**Methoden:** In dieser retrospektiven Analyse der Daten von erwachsenen Patient\*innen mit nichtkleinzelligen Bronchuskarzinomen, die an der Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie im Zeitraum zwischen 01.01.2003 und 01.01.2022 therapiert wurden, wurde evaluiert, wie sich die Resektion von Fernmetastasen bei Patient\*innen im oligometastatischen Stadium im Vergleich zu Patient\*innen ohne Fernmetastasen im gleichen T- und N-Stadium auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben auswirkt. Ausschlusskriterien waren fehlende Resektion des Primärtumors und  $\geq 5$  Fernmetastasen in  $\geq 3$  Organsystemen. Es konnte von 45 Patient\*innen ein vollständiger Datensatz erhoben werden, wovon sich 19 bei Diagnosestellung im oligometastatischen Stadium befanden. Die Daten wurden durch Recherche im MEDOCS-System beziehungsweise per Abfrage aus dem zentralen Sterberegister erhoben. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit „R“.

**Ergebnisse:** In den Analysen wiesen die Patient\*innen ohne Fernmetastasen gematcht nach T- und N-Stadium über alle Subgruppen hinweg, außer jener mit fortgeschrittener Lymphknotenbeteiligung, ein besseres Gesamt- und progressionsfreies Überleben auf. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Frauen tendenziell eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Männer und dass Patient\*innen mit fortgeschrittener Lymphknotenbeteiligung bzw. großen Primärtumoren bezüglich des OS von einer chirurgischen Therapie stärker profitieren. Die Resultate sind statistisch nicht signifikant.

**Diskussion:** Die Ergebnisse der vorangegangenen Studien, die signifikante Unterschiede nachweisen konnten, wurden mit dieser Arbeit nicht bestätigt, obwohl in einigen Analysen entsprechende Trends sichtbar wurden. Die geringe Anzahl eingeschlossener Patient\*innen

und die kleinen Subgruppen schmälern allerdings die Aussagekraft dieser Analyse maßgeblich. Daher bedarf es weiterführender Studien prospektiver und multizentrischer Art, um die Ergebnisse zu untermauern. Darüber hinaus sollte in zukünftigen Arbeiten zu fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchuskarzinom die Lebensqualität als zusätzlicher Parameter inkludiert werden um bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden zu können.

## Abstract

**Background:** Malignant lung tumors, 85% of which are non-small cell lung cancers (NSCLC), are one of the most common causes of cancer deaths worldwide affecting both men and women. These tumors are often diagnosed at an advanced stage of disease when distant metastases are already present. “Oligometastatic stage” describes one to few distant metastases and presumably correlates to a less aggressive tumor biology. Modern systemic and local treatment modalities enable long-term tumor control in many of these patients. Some data from the literature suggest an important role of surgery for both the primary tumor and the metastases, possibly resulting in significantly better survival rates.

**Methods:** In this retrospective analysis of patients with NSCLC treated at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery between 1 January 2003 and 1 January 2022, we evaluated the effect of resection of distant metastases in patients with oligometastatic stage compared to patients without distant metastases in the same T- and N-stage, on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). All adult patients who had thoracic surgery were included. Exclusion criteria were nonsurgical treatment of the primary tumor and  $\geq 5$  distant metastases in  $\geq 3$  organ systems. A complete data set was collected from 45 patients, 19 of whom were in the oligometastatic stage at diagnosis. Data acquisition involved searching the MEDOCS system and queries at the Austrian central death records. Statistical data analysis was based on ‘R’.

**Results:** Patients without distant metastases matched by T and N stage had better OS and PFS across all subgroups except those with advanced lymph node involvement. In addition, it was shown that women tend to achieve a better OS than men and that patients with advanced lymph node involvement or large primary tumors benefit more from surgical treatment in terms of OS. These results are not statistically significant.

**Discussion:** Despite of some trends indicating similar outcomes, results of previous studies cannot be confirmed within this analysis, yet the small number of patients included in this study significantly reduces its statistical power. Therefore, further analyses, ideally prospective, multicenter studies, are needed to substantiate the results. In addition, quality of life should be implemented as a parameter in future studies on advanced NSCLC so it can be considered regarding making treatment decisions.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>VI</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abkürzungen und deren Erklärung</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>IX</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>X</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 <i>Hintergründe der Studie</i> .....	1
1.2 <i>Bronchialkarzinom</i> .....	2
1.2.1 <i>Epidemiologie und Ätiologie</i> .....	2
1.2.2 <i>Klassifikation</i> .....	3
1.2.3 <i>Symptome</i> .....	5
1.2.4 <i>Oligometastasierung</i> .....	6
1.2.5 <i>Screening und Diagnostik</i> .....	7
1.2.6 <i>Histologische Subtypen des NSCLC</i> .....	8
1.2.7 <i>Therapie</i> .....	9
1.2.8 <i>Prognose von NSCLC im oligometastatischen Stadium</i> .....	12
1.2.9 <i>Prävention</i> .....	12
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>13</b>
2.1 <i>Einschlusskriterien</i> .....	13
2.2 <i>Ausschlusskriterien</i> .....	13
2.3 <i>Statistik</i> .....	14
2.4 <i>Biometrische Daten</i> .....	14
2.5 <i>Lungenfunktion und Rauchverhalten</i> .....	15
2.6 <i>Histologie</i> .....	15
2.7 <i>T-, N- und M-Stadium</i> .....	15
2.8 <i>Therapie</i> .....	16
2.9 <i>Progression und Follow-up</i> .....	16
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>17</b>
3.1 <i>Demographie, Tumorcharakterisierung und Therapie</i> .....	17
3.2 <i>Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben</i> .....	21
3.2.1 <i>Subgruppenanalyse gematcht nach T- und N-Stadium</i> .....	22
3.3 <i>Überlebenskurven (Gesamtüberleben) unter Betrachtung spezifischer Parameter</i> .....	27
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>33</b>
4.1 <i>Vergleich mit bestehender Literatur</i> .....	36
4.2 <i>Limitationen</i> .....	38
4.3 <i>Schlussfolgerung</i> .....	39
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>40</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

NSCLC.....	Nichtkleinzelliges Bronchuskarzinom
SCLC.....	Kleinzelliges Bronchuskarzinom
OM.....	Oligometastasierung
OS.....	Gesamtüberleben
LCT.....	Lokale konsolidierende Therapie
PFS.....	Progressionsfreies Überleben
EBUS- TBNA.....	Endobronchiale Ultraschall gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration
IASCL.....	International Association for the Study of Lung Cancer
CT.....	Computertomographie
MRT.....	Magnetresonanztomographie
TNM.....	Tumor-Node-Metastasis
MST.....	Mittlere Überlebenszeit
SABR.....	Stereotaktisch ablative Radiotherapie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorgeschlagene T-, N- und M-Deskriptoren für die achte Ausgabe der TNM-Klassifikation für Lungenkarzinom. Nach Goldstraw et al. ....	4
Abbildung 2: T-, N-, M-Klassifikation von nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom. Nach Goldstraw et al. ....	5
Abbildung 3: Histologische Subtypen .....	19
Abbildung 4: Chirurgische Therapie des Primärtumors .....	20
Abbildung 5: Therapie bei Oligometastasierung .....	20
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve - Gesamtpopulation .....	27
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtpopulation nach T-Stadien .....	28
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtpopulation nach Geschlecht .....	29
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtpopulation nach Rauchverhalten .....	30
Abbildung 10: Gesamtüberleben im oligometastatischen Stadium nach T-Stadien .....	31
Abbildung 11: Gesamtüberleben im oligometastatischen Stadium nach N-Stadien .....	32

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographie, Tumorcharakterisierung und Therapie .....	18
Tabelle 2: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben .....	21
Tabelle 3: Übersicht Subgruppen .....	22
Tabelle 4: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht pT0/pT1 .....	22
Tabelle 5: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht pT2 .....	23
Tabelle 6: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht pT3/pT4 .....	23
Tabelle 7: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht N0/N1.....	24
Tabelle 8: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht N2/N3.....	25
Tabelle 9: PFS und OS im oligometastatischen Stadium stratifiziert nach Metastasenresektion.....	26

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergründe der Studie

Bösartige Erkrankungen der Lungen sind weltweit bei beiden Geschlechtern sowohl eine der am häufigsten diagnostizierten Krebsentitäten als auch eine der dominierenden Ursachen für Krebstodesfälle.(1) Die größte Subgruppe innerhalb der Bronchialkarzinome stellt das Nichtkleinzellige Bronchuskarzinom (Non-small-cell Lung Cancer - NSCLC) mit 85% aller Lungenkrebsfälle dar.(2)

Durch die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten (Thorax-Röntgen vs. low-dose Computertomographie) können Bronchialkarzinome heute früher erkannt und therapiert werden.(3)

Noch immer stellt die Resektion – in höheren Stadien optimalerweise kombiniert mit neoadjuvanter bzw. adjuvanter Therapie – einen zentralen Pfeiler der kurativen Therapie dar.(4, 5)

Die Zwei-Jahres Überlebensrate von NSCLC-Patient\*innen mit bzw. ohne Metastasierung beträgt heute je nach Stadium, 97% (Stadium IA) bis 10% (Stadium IVB).(6)

Patient\*innen mit Fernmetastasen wurden viele Jahrzehnte hindurch nur in Ausnahmefällen (i.e. bei isoliertem Vorliegen resektabler bzw. kurativ bestrahlbarer Hirnmetastasen) einer Resektion zugeführt.(7, 8)

Durch die Entwicklung von Biologicals und zielgerichteter Therapie („targeted therapy“) bei entsprechendem Marker- bzw. Mutationsprofil und damit optimierter Systemtherapie wurde auch bei Patient\*innen mit auf ein Organ und in der Anzahl limitierten Fernmetastasen als Einzelfallentscheidungen Resektionsindikationen sowohl für Primum als auch für die Fernabsiedelung gestellt. Die untersuchten Kollektive sind klein und heterogen. Bei frühzeitigem Einsatz multimodaler Therapie wurden Gesamtüberlebensraten (overall survival; OS) von bis zu 62% nach 2 und bis zu 34,4% nach 5 Jahren berichtet.(9)

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich von OS und Progressions-freiem Überleben (progression free survival; PFS) von Patient\*innen mit NSCLC im oligometastatischen Stadium mit dem von Patient\*innen im gleichen T- und N-Stadium, bei denen keine Fernmetastasen vorliegen.

## **1.2 Bronchialkarzinom**

### **1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Lungenkrebs ist mit 2,2 Millionen neu diagnostizierten Fällen und 1,8 Millionen Todesfällen die am zweithäufigsten diagnostizierte Krebsentität und die führende Ursache für krebsbedingte Todesfälle im Jahr 2020.

Etwa jede zehnte Krebserkrankung (11,4%) und jeder fünfte durch Krebs verursachte Todesfall ist auf Bronchialkarzinome zurückzuführen. Bei Männern ist Lungenkrebs die häufigste Ursache von Krebsmorbidity und -mortality, bei Frauen rangieren Bronchialkarzinome bezüglich Mortalität an zweiter Stelle hinter Brustkrebs und bezüglich der Inzidenz an dritter Stelle hinter Brustkrebs und Kolorektalem Karzinom.(1)

Weltweit betrachtet sind Inzidenz und Mortalität bei Männern zweimal höher als bei Frauen, wobei das Geschlechterverhältnis je nach Region stark variiert.(10)

NSCLC bildet mit 85% aller Bronchialkarzinome die größte Subgruppe, 15% aller Bronchialkarzinome sind der Gruppe der kleinzelligen Bronchialkarzinome (SCLC) zuzurechnen.(2)

Die Ätiologie von Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom kann in vermeidbare und nicht vermeidbare Risikofaktoren unterteilt werden.

Die bekanntesten vermeidbaren Risikofaktoren für NSCLC sind Rauchen und Passivrauchen. Mehr als zwei Drittel aller Lungenkrebstodesfälle sind darauf zurückzuführen.(10) Andere vermeidbare Risikofaktoren sind Alkoholkonsum und Umweltfaktoren wie Asbest, Radon oder die Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen.(11)

Zu den nicht vermeidbaren Risikofaktoren zählt die genetische Prädisposition, vor allem im Zusammenhang mit frühen Lungenkrebsfällen in der Familie.(12)

## 1.2.2 Klassifikation

Für jeden Tumortyp, so auch für das Bronchialkarzinom, wurde eine Stadieneinteilung basierend auf Ausdehnung des Primärtumors („T“), des Lymphknotenbefalls („N“) sowie Vorliegens von Fernmetastasen („M“) entwickelt, in die der individuelle Tumor eingeordnet wird („Staging“). Diese Einteilung erfolgt anhand von klinischen und histologischen Befunden. Das Staging ermöglicht die einheitliche Beschreibung von Malignomen, die Erstellung des Therapieplans, die Abschätzung der Prognose und in weiterer Folge auch die Vergleichbarkeit klinischer Studien.

Beruhend auf einer statistischen Analyse von mehr als 100 000 Lungenkrebs-Patient\*innen hat die International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) eine Stadieneinteilung für Lungenkrebs entwickelt. Mittlerweile ist die 8. Auflage dieser Stadieneinteilung veröffentlicht worden, die aktuelle Version wurde überarbeitet um eine präzisere Klassifikation und prognostische Analyse von Lungenkrebs anhand der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM) Deskriptoren zu ermöglichen.(6)

Die vorgeschlagenen T-, N- und M-Deskriptoren für die achte Ausgabe der TNM-Klassifikation sind in Abbildung 1 dargestellt. Die T-, N-, M-Klassifikation von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs ist in Abbildung 2 dargestellt.

**Table 1. Proposed T, N, and M descriptors for the eighth edition of TNM classification for lung cancer**

T: Primary tumor	
Tx	Primary tumor cannot be assessed or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 3$ cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) <sup>a</sup>
T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma <sup>b</sup>
T1a	Tumor $\leq 1$ cm in greatest dimension <sup>a</sup>
T1b	Tumor $>1$ cm but $\leq 2$ cm in greatest dimension <sup>a</sup>
T1c	Tumor $>2$ cm but $\leq 3$ cm in greatest dimension <sup>a</sup>
T2	Tumor $>3$ cm but $\leq 5$ cm or tumor with any of the following features <sup>c</sup> : - Involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina - Invades visceral pleura - Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung
T2a	Tumor $>3$ cm but $\leq 4$ cm in greatest dimension
T2b	Tumor $>4$ cm but $\leq 5$ cm in greatest dimension
T3	Tumor $>5$ cm but $\leq 7$ cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium
T4	Tumor $>7$ cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe than that of the primary tumor or invades any of the following structures: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina
N: Regional lymph node involvement	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodule(s) or malignant pleural or pericardial effusion <sup>d</sup>
M1b	Single extrathoracic metastasis <sup>e</sup>
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or more organs
Note: Changes to the seventh edition are in bold.	
<sup>a</sup> The uncommon superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.	
<sup>b</sup> Solitary adenocarcinoma, $\leq 3$ cm with a predominately lepidic pattern and $\leq 5$ mm invasion in any one focus.	
<sup>c</sup> T2 tumors with these features are classified as T2a if $\leq 4$ cm in greatest dimension or if size cannot be determined, and T2b if $>4$ cm but $\leq 5$ cm in greatest dimension.	
<sup>d</sup> Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor and the fluid is nonbloody and not an exudate. When these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging descriptor.	
<sup>e</sup> This includes involvement of a single distant (nonregional) lymph node.	

Abbildung 1: Vorgeschlagene T-, N- und M-Deskriptoren für die achte Ausgabe der TNM-Klassifikation für Lungenkarzinom. Nach Goldstraw et al.

**Table 9. Proposed stage groupings for the eighth edition of the TNM classification for lung cancer**

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
<b>Stage IA1</b>	<b><u>T1a(mi)</u></b>	<b><u>N0</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	<b>T1a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stage IA2</b>	<b><u>T1b</u></b>	<b><u>N0</u></b>	<b><u>M0</u></b>
<b>Stage IA3</b>	<b><u>T1c</u></b>	<b><u>N0</u></b>	<b><u>M0</u></b>
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
<b>Stage IIB</b>	<b><u>T1a-c</u></b>	<b><u>N1</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	<b><u>T2a</u></b>	<b><u>N1</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stage IIIA</b>	<b><u>T1a-c</u></b>	<b><u>N2</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>Stage IIIB</b>	<b><u>T1a-c</u></b>	<b><u>N3</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	T2a-b	N3	M0
	<b><u>T3</u></b>	<b><u>N2</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	T4	N2	M0
<b>Stage IIIC</b>	<b><u>T3</u></b>	<b><u>N3</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	<b><u>T4</u></b>	<b><u>N3</u></b>	<b><u>M0</u></b>
<b>Stage IVA</b>	<b><u>Any T</u></b>	<b><u>Any N</u></b>	<b><u>M1a</u></b>
	<b><u>Any T</u></b>	<b><u>Any N</u></b>	<b><u>M1b</u></b>
<b>Stage IVB</b>	<b><u>Any T</u></b>	<b><u>Any N</u></b>	<b><u>M1c</u></b>

Note: Changes to the seventh edition are highlighted in bold and underlined.

TNM, tumor, node, metastasis; Tis, carcinoma in situ; T1a(mi), minimally invasive adenocarcinoma.

Abbildung 2: T-, N-, M-Klassifikation von nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom. Nach Goldstraw et al.

### 1.2.3 Symptome

NSCLC wird meist in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Husten ist das häufigste Symptom (50-75%) mit dem sich Patient\*innen mit neu aufgetretenem NSCLC präsentieren. Weitere mögliche Symptome sind Brustschmerzen, Bluthusten und Dyspnoe.(13) Hämoptysen haben den höchsten positiv-prädiktiven Wert (2,4-7,5%), sind jedoch nur bei 20% der Betroffenen vorhanden.(14)

Als Erstmanifestation können sich auch Symptome von Fernmetastasen zeigen, vor allem Hirn-, und Knochenmetastasen werden häufig vor dem Primum symptomatisch. In lokal fortgeschrittenen Fällen können auch die Stenosierung der Atemwege bzw. ein Vena-cava-superior-Syndrom durch Tumorkompression bzw. Infiltration auftreten.

Weitere begleitende Symptome sind häufig Tumorkachexie, Depression und Schlafstörungen.(15)

## 1.2.4 Oligometastasierung

Im Jahr 1995 haben Hellmann und Weichselbaum ihre Theorie der „Oligometastasierung“ (OM) (oligo = wenig) vorgestellt. Im Modell der Oligometastasierung werden die Tumorbiologie und Aggressivität mit der Anzahl der Metastasen in Verbindung gesetzt.(16) Oligometastasierung wurde als  $\leq 5$  Metastasen in  $\leq 3$  Organsystemen definiert.(17) Betrachtet man alle neu aufgetretenen NSCLC-Fälle, so sind 26% der Patient\*innen bei Diagnosestellung im oligometastatischen Stadium.(18) Fernmetastasen von NSCLC treten in diesem Stadium am häufigsten im Gehirn (61,3%) auf, gefolgt von den Nebennieren (10,4%) und Knochen (9,7%).(19)

NSCLC im oligometastatischen Stadium geht mit einem deutlich besseren Gesamtüberleben einher als Stadien mit multiplen Metastasen. So liegt die Zwei-Jahres Überlebensrate bei bis zu 62% und die Fünf-Jahres Überlebensrate bei bis zu 34,4%.(9) In den vergangenen Jahren konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass bei NSCLC im oligometastatischen Stadium die lokale konsolidierende Therapie (LCT), sowohl des Primums als auch der Metastasen durch Resektion, Bestrahlung oder einer Kombination aus beidem, einen signifikanten Benefit bringt. So lag das mittlere progressionsfreie Überleben in der Patientengruppe welche LCT erhielt bei 14,2 Monaten und in der Patientengruppe, die nur Erhaltungstherapie erhielt bzw. observiert wurde, bei 4,4 Monaten.(20)

Diese vielversprechenden Daten stammen aus retrospektiven Analysen mit kleinen Patient\*innengruppen. Daher bedarf es hier weiterer wissenschaftlicher Anstrengungen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Auswirkung der chirurgischen Therapie auf das OS und PFS von Patient\*innen im oligometastatischen Stadium zu untersuchen.

## 1.2.5 Screening und Diagnostik

Da das Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung direkt mit dem klinischen Outcome korreliert, ist eine Screening-Methode mit hoher Sensitivität und Spezifität wichtig. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass Screening-Programme die Thoraxröntgen-Untersuchungen und Sputum-Zytologie-Analysen nutzen, keinen Vorteil bezüglich der Mortalität bringen.(21)

Die NELSON-Studie, eine randomisierte low-dose CT Screening Studie in einer Hochrisikogruppe mit anamnestisch hochdosierter Zigarettenkonsum, konnte dagegen nach 10 Jahren Follow-up eine Verringerung der Lungenkrebs-Todesfälle um 26% im Vergleich zu keinem Screening zeigen.(3)

Trotz dieser eindrucksvollen Ergebnisse ist die Akzeptanz von Screening-Programmen für Hochrisikogruppen aufgrund hoher Kosten für das Gesundheitssystem, einer hohen Rate falsch-positiver Befunde und der Angst vor Strahlenbelastung gering.(22)

In den USA wurden in den Jahren 2010-2015 nur 3,9% von 6,8 Millionen Rauchern, die für ein Screening-Programm in Frage kamen, tatsächlich untersucht.(23)

Für die Diagnose von Lungenkrebs sind bildgebende Verfahren, in erster Linie CT-Untersuchungen und die histologische Aufarbeitung von Biopsiematerial, erforderlich.

Um Biopsien aus malignomverdächtigen Läsionen zu gewinnen, wird stets die am wenigsten invasive Untersuchung mit Aussicht auf ausreichende Gewebeausbeute angewandt, um histologische und molekulare Analysen zu ermöglichen.

Bei Patient\*innen mit zentral gelegenen Tumoren oder Lymphadenopathie hat sich die mittels endobronchialer Ultraschall gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration (EBUS-TBNA) bewährt. Bei peripher gelegenen Läsionen ist die CT- oder Sonographie-gesteuerte transthorakale Nadelbiopsie das Verfahren der Wahl.

Betroffene, bei denen ein Tumor in einem sehr frühen Stadium vermutet wird, werden vor der Resektion unter Umständen nicht biopsiert.(5)

Bei Behandlung mit kurativer Intention bei hochaggressiven Tumorsubtypen wie dem pleomorphen Karzinom beziehungsweise im Zustand nach präoperativer Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumore oder bei Symptomen von Hirnmetastasen wird eine CT- oder MRT-Untersuchung des Schädels empfohlen.(24)

## **1.2.6 Histologische Subtypen des NSCLC**

### **1.2.6.1 Adenokarzinom**

Mit etwa 40% aller Lungenkrebsfälle ist das Adenokarzinom die häufigste Form des NSCLC.(25) Adenokarzinome entstehen aus Alveolarepithel-Zellen, die in den kleinen Atemwegen bzw. Alveolen lokalisiert sind. Immunhistochemisch sind häufig die Marker TTF-1 und Napsin A detektierbar. Je nach Ausmaß der Invasivität wird laut WHO-Klassifikation bei Adenokarzinomen zwischen Adenokarzinom in situ, minimal invasivem Adenokarzinom und invasivem Adenokarzinom unterschieden.(26)

### **1.2.6.2 Plattenepithelkarzinom**

Plattenepithelkarzinome sind für 25-30% der Lungenkarzinome verantwortlich. Ihre Ursprungszellen befinden sich in der Regel im Epithel der Atemwege. Typischerweise werden immunhistochemische Marker wie CK5, CK6, p63 oder p40 exprimiert.(26)

### **1.2.6.3 Großzelliges Karzinom**

Großzellige Karzinome bilden mit 5-10% aller Lungenkrebsfälle die kleinste Gruppe. Ihre Inzidenz ist aufgrund neuer diagnostischer Möglichkeiten, die eine bessere Zuordnung zu schlecht differenzierten Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen ermöglichen, abnehmend. Großzellige Karzinome sind meist schlecht differenziert und weisen große Zellen mit großen Nukleolen und viel Zytoplasma auf.(27)

## 1.2.7 Therapie

Die Therapie von nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinomen ist abhängig vom Stadium, der Histologie, Expression von Markern, genetischen Veränderungen in den Tumorzellen und dem Allgemeinzustand der Betroffenen. Häufig umfasst die Behandlung von NSCLC eine Kombination von chirurgischer Therapie, Chemotherapie/Immuntherapie und Strahlentherapie, sie kann aber auch nur aus Einzelkomponenten bestehen. Die Therapieempfehlung wird für jeden Fall nach dessen genauer Analyse im interdisziplinären Tumorboard erstellt, wobei die Sequenz der Therapiemodalitäten stadienabhängig ist.(5) Im Folgenden werden die therapeutischen Möglichkeiten genauer erläutert.

### 1.2.7.1 Operation

Chirurgische Therapie mit kurativer Intention wird vor allem für Patient\*innen mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Frühstadium (Stadium I), bzw. im Stadium II und mit Einschränkungen im Stadium IIIA empfohlen.(5)

Die Resektion eines einzelnen Lungenlappens (Lobektomie) bzw. die anatomische Resektion des betroffenen Lungensegments zeigen bei NSCLC im Frühstadium (T1a, T1b; Tumorgöße  $\leq 2$  cm) unter der Voraussetzung identer Lymphknotenbefalls annähernd gleich gute Ergebnisse.(28)

In fortgeschrittenen Tumorstadien wird die chirurgische Therapie mit präoperativer (neoadjuvanter) bzw. postoperativer (adjuvanter) Chemo-, Chemo-Immuno- und/oder Strahlentherapie kombiniert und kann dadurch zu einer Verbesserung der mittleren Überlebenszeit (MST) (Operation vs. keine Operation (MST: 15 vs. 8 Monate  $P < 0,001$ )) führen.(4)

#### *1.2.7.1.1 Chirurgische Therapie von NSCLC im oligometastatischen Stadium*

Aktuell gilt die definitive Chemo- bzw. Chemo-Immuno-Therapie mit oder ohne Bestrahlung als Grundstein der Behandlung von metastasiertem NSCLC. In den letzten Jahren haben Studien eine Verlängerung des PFS und OS aufgrund von Resektion bzw. Ablation, durch Operation und/oder Bestrahlung, aller Tumorlokalisationen bei Patient\*innen im oligometastatischen Stadium gezeigt.(20, 29)

Konkret sind die Behandlungsmöglichkeiten vom betroffenen Organsystem abhängig. Solitäre Hirnmetastasen werden häufig vor dem Primum therapiert und meist chirurgisch

reseziert oder mit Hilfe von stereotaktischer Radiotherapie behandelt. Nebennierenmetastasen werden bei Betroffenen, die auf systemische Chemotherapie ansprechen oder eine lokale Therapie des Primärtumors erhalten, chirurgisch entfernt.(24, 30)

Aus chirurgischer Sicht werden bei NSCLC im oligometastatischem Stadium in erster Linie die kurative Resektion des Primärtumors und die Resektion oder Bestrahlung der Metastasen im Rahmen eines multimodalen Therapiemodells angestrebt.(31)

## **1.2.7.2 Chemotherapie/Immuntherapie**

### ***1.2.7.2.1 Neoadjuvant***

Neoadjuvante Chemotherapie ist eine zytostatische Therapie, die vor der Resektion eines Tumors angewandt wird. Vorteile neoadjuvanter Chemotherapie sind die frühzeitige Eradikation von Mikrometastasen, das Downstaging des Tumors zur Verbesserung bzw. Ermöglichung einer Resektabilität und höhere Adhärenz der Patient\*innen.

Abgesehen von der „klassischen“ zytostatischen Therapie haben die neuen Immunotherapeutica (v.a. Kinasehemmer, Angiogenesehemmer, Immun-Checkpoint Inhibitoren), die entsprechend dem individuellen Rezeptorprofil eingesetzt werden, einen wichtigen Stellenwert bekommen.

In Studien konnten Überlebensvorteile durch präoperative Therapie mit Chemo-, bzw. Immuntherapie nachgewiesen werden.(32, 33)

Vor allem auf dem Gebiet der zielgerichteten Therapie auf Basis von molekulargenetischen Analysen schreitet die Entwicklung rasch voran, sodass in den kommenden Jahren mit neuen, neoadjuvanten Strategien zu rechnen ist.(34)

### ***1.2.7.2.2 Adjuvant***

Adjuvante Chemotherapie bzw. Chemo-Immuntherapie wird nach der Resektion eines Tumors auf der Basis des definitiven Stagings laut histologischem Befund des Resektats verabreicht.

In einer gepoolten Analyse von 5 Studien wurde ein absoluter Überlebensvorteil von 5,4% nach 5 Jahren bei Patient\*innen mit NSCLC im Stadium II oder IIIA nach chirurgischer Resektion festgestellt.(35)

### **1.2.7.3 Therapie bei nicht-resektablem NSCLC**

Patient\*innen mit nicht-resektablem NSCLC können von einer systemischen Chemo- bzw. Chemo-Immun-Therapie, idealerweise bei Vorliegen therapierelevanter genetischer Mutationen bzw. Markerprofile, profitieren. Die Zahl der verfügbaren zielgerichteten Wirkstoffe steigt aktuell stark an.(36)

In der klinischen Praxis hat sich eine Kombination bestehend aus einer platinbasierten Chemotherapie und Pembrolizumab, einem Immun-Checkpoint-Inhibitor, bei Patient\*innen mit metastasiertem NSCLC als Standardtherapie etabliert. Proband\*innen, die mit dieser Wirkstoffkombination behandelt wurden, wiesen unabhängig von histologischem Subtyp und PD-L1-Expression ein verbessertes OS und PFS auf.(32, 33)

### **1.2.7.4 Radiotherapie**

Strahlentherapie wird in allen Stadien von NSCLC eingesetzt, mehr als die Hälfte aller Patient\*innen werden im Zuge ihrer Behandlung mindestens einmal mit Radiotherapie in kurativer oder palliativer Absicht behandelt.(37)

In den letzten Jahren konnten Fortschritte in der Bildgebung, bei der exakten Tumorlokalisierung und auf dem Gebiet der stereotaktisch-ablativen Strahlentherapie (SABR) erzielt werden. Somit können Bronchuskarzinome im Frühstadium, aber auch großvolumige, lokal fortgeschrittene Tumore präziser bestrahlt werden.(38)

In einer aktuellen Studie wurden die Auswirkung von Radiotherapie bei oligometastatischem NSCLC untersucht und es konnte eine signifikante Verlängerung des PFS (9,7 vs. 3,5 Monate) durch SABR nachgewiesen werden.(39)

### **1.2.8 Prognose von NSCLC im oligometastatischen Stadium**

Etwa 40% der NSCLC-Fälle befinden sich bei der Diagnosestellung im Stadium IV, es liegen also bereits Fernmetastasen vor.(1) Diese Patient\*innen haben in der Regel eine schlechte Prognose mit einer Zwei-Jahres Überlebensrate von 10% bis 23% und einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 0% bis 10%.(6, 40)

Betroffene mit NSCLC im Stadium IV werden daher häufig als inoperabel eingestuft und ausschließlich mit systemischen Therapien im palliativen Setting behandelt.

Das NSCLC im Stadium IV stellt jedoch eine sehr heterogene Patient\*innengruppe dar, weil gemäß der 8. TNM-Klassifikation signifikante Unterschiede beim medianen Überleben, abhängig von der Metastasenanzahl (M1a-c) zu beobachten sind.

Patient\*innen mit einer einzigen extrathorakalen Metastase (M1b) zeigen eine mediane Überlebenszeit von 11,4 Monaten. Liegen jedoch mehrere extrathorakale Metastasen vor (M1c) so beträgt die mediane Überlebenszeit nur 6,3 Monate, unabhängig davon, ob ein oder mehrere Organe betroffen sind.(41)

Wie bereits beim Punkt „1.2.4 Oligometastasierung“ erläutert, haben Patient\*innen mit NSCLC im oligometastatischen Stadium unter LCT eine signifikant bessere Prognose als Betroffene ohne LCT.

### **1.2.9 Prävention**

Trotz maßgeblicher Fortschritte in der Behandlung und Früherkennung von Lungenkrebs ist dieser nach wie vor die Hauptursache für krebsbedingte Sterblichkeit und weist eine niedrige Gesamtüberlebensrate auf. Tabakkonsum über die unteren Atemwege ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von NSCLC. Schätzungen gehen davon aus, dass es weltweit noch immer etwa eine Milliarde Raucher\*innen gibt. Präventionsstrategien fokussieren vor allem auf Rauchentwöhnung, andererseits gibt es aktuell einen starken Anstieg beim Gebrauch von E-Zigaretten und Verdampfern und somit einen Anstieg des Doppel- und Polytabakkonsums. Dessen Auswirkungen auf die Bronchialkarzinomentstehung sind noch unklar.

Der Fokus aktueller Präventionsmaßnahmen liegt auf Nichtrauchen/Rauchstopp bzw. Vermeidung von Passivrauchen und beruflicher Exposition gegenüber Risikofaktoren.(42)

## **2 Material und Methoden**

Für diese retrospektive Analyse wurden die Daten von 121 Patient\*innen, die im Zeitraum zwischen 01.01.2003 und 01.01.2022 an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie in Graz in Behandlung waren, analysiert.

Das Kollektiv umfasst Patient\*innen mit NSCLC in allen Tumorstadien.

Oligometastasierung wurde als  $\leq 5$  Fernmetastasen in  $\leq 3$  Organsystemen definiert.(17)

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK 29-193 ex 16/17).

Neben den Hauptzielgrößen Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurden, um zusätzliche Einflussgrößen zu untersuchen und die Validität der Daten zu überprüfen, die Nebenzielparameter Geschlecht, Rauchverhalten, Lungenfunktion, Histologie, TNM, neo-adjuvante bzw. adjuvante System- bzw. Radiotherapie, OP-Zugangsweg, Resektionstyp und Anzahl bzw. Lokalisation der Fernmetastasen erhoben.

### **2.1 Einschlusskriterien**

Es wurden volljährige Patient\*innen mit histologisch bestätigtem NSCLC, die am LKH Univ.-Klinikum Graz reseziert bzw. metastasektomiert wurden, in die Analyse eingeschlossen. Die Gruppe der oligometastatischen Fälle umfasste Patient\*innen bei denen zum Zeitpunkt der Primärdiagnosestellung Fernmetastasen vorlagen.

Als Kontrollgruppe wurden resezierte Patient\*innen ohne Fernmetastasen, jedoch gematcht nach identem T- und N-Stadium identifiziert.

### **2.2 Ausschlusskriterien**

Patient\*innen mit metachronen Fernmetastasen wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Außerdem wurden Patient\*innen, die an SCLC erkrankt waren bzw. Metastasen eines anderen Primums aufwiesen, ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Patient\*innen, die keine chirurgische Therapie, sondern eine palliative Radio- Chemotherapie erhielten, in der Analyse nicht berücksichtigt. Die Ein- und Ausschlussentscheidungen erfolgten auf Grundlage der Befunde in MEDOCS.

Für die retrospektive Analyse wurden nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien und nach sorgfältiger Überprüfung der Krankengeschichte in MEDOCS, 45 Patient\*innen identifiziert, von denen ein vollständiger Datensatz erhoben werden konnte. Davon waren 19 Patient\*innen im oligometastatischen Stadium.

Die Daten wurden an einem passwortgeschützten Computer der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie in Graz aus MEDOCS extrahiert und in ein Excel-File eingetragen. Ablebensdaten wurden aus dem zentralen Sterberegister abgefragt. Alle Daten wurden vor der Auswertung pseudonymisiert.

### **2.3 Statistik**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels „R“. Als deskriptive Parameter wurden absolute und relative Häufigkeiten, sowie Mittelwert und Standardabweichung verwendet. Überlebensraten wurden nach dem Kaplan-Meier-Verfahren ermittelt und als Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt. Um zu testen, ob sich die Mittelwerte zweier unabhängiger Gruppen unterscheiden, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test wurde getestet ob Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen bestehen. Die Cox-Analyse wurde für die Untersuchung des Einflusses von Variablen auf die Überlebenszeit verwendet. Mit Hilfe des Log-rank-Test, welcher ein Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse darstellt, wurde statistisch überprüft, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist.

Darüber hinaus wurde die multiple Regressionsanalyse eingesetzt, um zu testen, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen und einer abhängigen Variable besteht. Für die Subgruppenanalyse wurden die Patient\*innen nach T- und N-Stadium gematcht. Um größere Gruppen vergleichen zu können wurden niedrigere bzw. höhere T- und N-Stadien zusammengefasst.

Als signifikant wurde ein  $p \leq 0.05$  angenommen.

### **2.4 Biometrische Daten**

Die biometrischen Daten wie Gewicht und Körpergröße wurden aus der Pflegedokumentation zum Zeitpunkt der ersten thoraxchirurgischen Vorstellung erhoben.

## **2.5 Lungenfunktion und Rauchverhalten**

Daten bezüglich Lungenfunktion wurden aus der Narkosetauglichkeitsuntersuchung vor dem ersten thoraxchirurgischen Eingriff bzw. einer Metastasektomie, falls diese vor der Resektion des Primums stattfand, erhoben. Patient\*innen von denen keine Lungenfunktionsparameter verfügbar waren, wurden für die Analysen bei denen die FEV1(%) erforderlich war, ausgeschlossen.

Das Rauchverhalten der untersuchten Gruppe wurde aus der Pflegedokumentation in Zusammenschau mit der Narkosetauglichkeitsuntersuchung ermittelt. Patient\*innen von denen keine Daten zum Rauchverhalten bzw. keine realistischen Werte vorlagen, wurden bei der statistischen Auswertung der betreffenden Parameter nicht berücksichtigt.

## **2.6 Histologie**

Daten zur Tumorhistologie wurden aus MEDOCS erhoben. Wurde die histologische Diagnostik nicht an der Pathologie des LKH Univ. Klinikums Graz durchgeführt, so wurden die Befunde anderer KAGES-Krankenhäuser per Aura-Web abgefragt.

Wurde die Diagnostik außerhalb der KAGES-Infrastruktur durchgeführt und waren nur Monat und Jahr als Zeitpunkt der Erstdiagnose erhebbar, so wurde der Erste des Monats als Diagnosedatum angenommen, ansonsten wurde das Eingangsdatum des Präparats herangezogen.

## **2.7 T-, N- und M-Stadium**

Das T- und N-Stadium und auch Daten zur lymphovaskulären und viszeropleuralen Infiltration wurden aus dem definitivhistologischen Befund nach Resektion des Primums per MEDOCS ermittelt. Wenn verfügbar, wurden für das Staging die pathologische T- und N-Angabe genutzt, war diese nicht erhebbar, so kam die klinische T- und N-Angabe zur Anwendung.

Das Vorliegen und die Anzahl von Fernmetasten wurden in Zusammenschau der radiologischen und nuklearmedizinischen Befunde in MEDOCS und Aura-Web ermittelt.

War nur Monat und Jahr als Zeitpunkt der Progression erhebbar, so wurde der Erste des Monats als Progressionsdatum festgelegt.

## **2.8 Therapie**

Daten zur Therapie, chirurgischem Zugangsweg und Resektionstyp wurden per Analyse der Befunde in MEDOCS generiert.

## **2.9 Progression und Follow-up**

Die Zeitpunkte des Follow-up entsprachen internationalen Standards. Die dabei generierten Daten wurden aus MEDOCS abgefragt.

Als Progression wurde das radiologisch-, nuklearmedizinisch- oder histologisch-diagnostizierte Rezidiv definiert. Das Progressionsdatum entspricht dem Datum der jeweiligen Untersuchung.

Als Datum des letzten Follow-up wurde das Datum des letzten Kontakts mit dem LKH Univ. Klinikum Graz bzw. einem KAGES-Spital bzw. das Ablebensdatum definiert. Ablebensdaten wurden aus dem zentralen Sterberegister abgefragt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Demographie, Tumorcharakterisierung und Therapie

variables	Overall
n	45
<b>Gender</b>	
Male, n(%)	28 (62.2)
Female, n(%)	17 (37.8)
<b>Age, mean (±SD)</b>	58.89 (10.65)
<b>Height in cm , mean (±SD)</b>	171.44 (7.23)
<b>Weight in kg, mean (±SD)</b>	71.20 (15.17)
<b>Smoking = Never, n(%)</b>	12 (26.7)
<b>Pack-years, mean (±SD)</b>	46.39 (21.10)
<b>FEV1 in % , mean (±SD)</b>	78.79 (17.81)
<b>Histo subtype</b>	
Adeno, n(%)	26 (57.8)
Plattenepithel, n(%)	10 (22.2)
Polymorph, n(%)	9 (20.0)
<b>histo_decade</b>	
Before July 2012, n(%)	24 (53.3)
After July 2012, n(%)	21 (46.7)
<b>Therapy</b>	
Combination, n(%)	28 (62.2)
CTX, n(%)	0
Surgery, n(%)	17 (37.8)
<b>CTX Neoadjuvant</b>	
Yes, n(%)	15 (33.3)
No, n(%)	30 (66.7)
<b>RTX Neoadjuvant</b>	
Yes, n(%)	1 (2.2)
No, n(%)	44 (97.8)
<b>Surgery</b>	
Yes, n(%)	45 (100.0)
No, n(%)	0
<b>CTX Adjuvant</b>	
Yes, n(%)	16 (35.6)
No, n(%)	29 (64.4)
<b>RTX Adjuvant</b>	
Yes, n(%)	12 (26.7)
No, n(%)	33 (73.3)
<b>Definitive RTX/CTX</b>	
Yes, n(%)	0
No, n(%)	45 (100.0)
<b>OP approach primary tumor</b>	
VATS, n(%)	1 (2.3)
OPEN, n(%)	43 (97.7)
<b>Primum resection type</b>	
Lobectomy, n(%)	31 (68.9)
Pneumonectomy, n(%)	6 (13.3)
Segmentectomy, n(%)	2 (4.4)
Sleeve resection, n(%)	6 (13.3)

<b>Final Histological Diagnosis</b>	
Adenocarcinoma, n(%)	26 (57.8)
Other, n(%)	10 (22.2)
Squamous cell carcinoma, n(%)	9 (20.0)
<b>T- Staging</b>	
T0, n(%)	1 (2.2)
T1, n(%)	14 (31.1)
T2, n(%)	19 (42.2)
T3, n(%)	5 (11.1)
T4, n(%)	6 (13.3)
<b>N- Staging</b>	
N0, n(%)	16 (35.6)
N1, n(%)	13 (28.9)
N2, n(%)	16 (35.6)
N3, n(%)	0
<b>Lymphovasc. invasion</b>	
No, n(%)	12 (26.7)
Yes, n(%)	30 (66.7)
Unknown, n(%)	3 (6.7)
<b>Visceral pleural invasion</b>	
No, n(%)	17 (37.8)
Yes, n(%)	16 (35.6)
Unknown, n(%)	12 (26.7)
<b>Prim. Metastasis</b>	
Yes, n(%)	19 (42.2)
No, n(%)	26 (57.8)
<b>Total Met. Sites, mean (<math>\pm</math>SD)</b>	
	1.05 (0.23)
<b>Total Met. Lesions, mean (<math>\pm</math>SD)</b>	
	1.26 (0.56)
<b>Extrathorac. Met. Sites at diagnosis</b>	
Adrenal gland, n(%)	5 (26.3)
Bone, n(%)	1 (5.3)
Brain, n(%)	12 (63.2)
Multiple, n(%)	1 (5.3)

Tabelle 1: Demographie, Tumorcharakterisierung und Therapie

In Tabelle 1 sind die Daten zur Demographie, Tumorcharakterisierung und Therapie aller eingeschlossenen Personen dargestellt. Das Durchschnittsalter der 45 Patient\*innen, die in die statistische Auswertung eingeschlossen wurden, lag bei 58,9 Jahren ( $\pm$ 10,7). 28 Patienten (62,2 %) waren männlich und 17 (37,8 %) weiblich, der Großteil der Patient\*innen (73,3 %) hatte eine positive Raucheranamnese. Die Gruppe der Raucher\*innen hatte zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich 46,4 pack-years ( $\pm$  21,1) konsumiert.

42,2 % der Patient\*innen befanden sich bei Diagnosestellung im oligometastatischen Stadium, hatten also Fernmetastasen synchron zu NSCLC.

Die meisten Metastasen waren im Gehirn (63,2 %) lokalisiert, gefolgt von den Nebennieren (26,3 %) und Knochen (5,3 %) beziehungsweise metastatischen Absiedelungen in zwei Organsystemen (5,3 %).

Der am häufigsten diagnostizierte histologische NSCLC-Subtyp im untersuchten Gesamtkollektiv war mit 26 Fällen (57,8 %) das Adenokarzinom, die weitere Verteilung ist in Abbildung 3 ersichtlich.

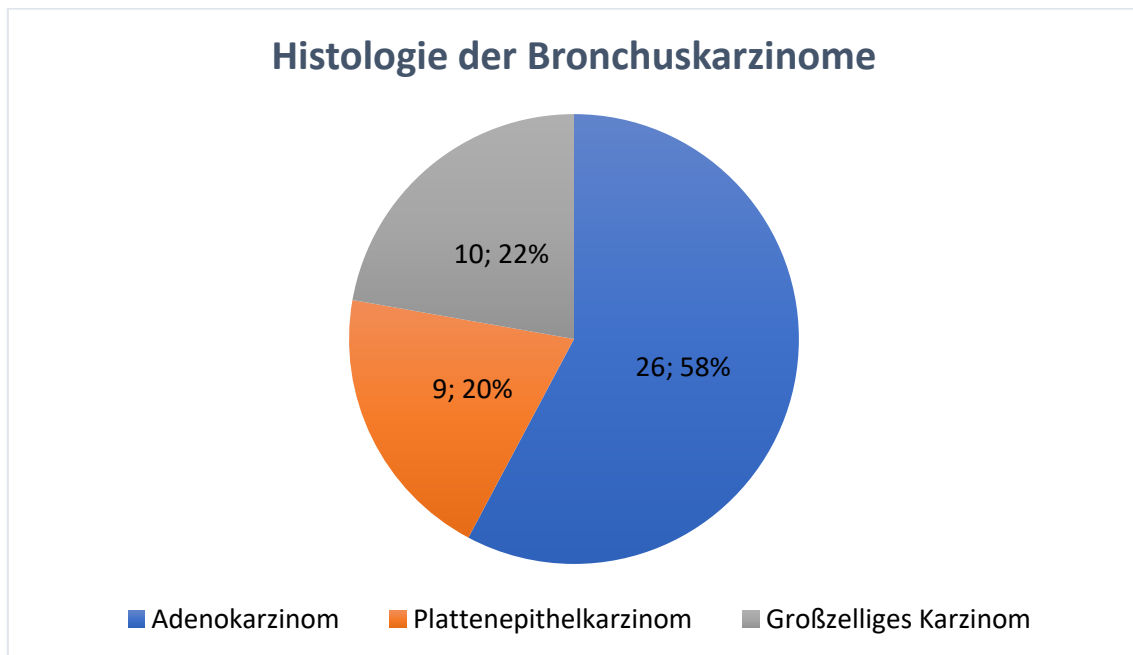


Abbildung 3: Histologische Subtypen

In der untersuchten Gruppe erhielten 62,2 % der Patient\*innen im Verlauf eine Kombinationstherapie bestehend aus Resektion, Chemotherapie bzw. Chemo-Immuntherapie und/oder Radiotherapie. 37,8 % der Patient\*innen wurden rein chirurgisch therapiert.

Der Primärtumor wurde bei allen eingeschlossenen Patient\*innen reseziert.

Der in diesem Patient\*innenkollektiv am häufigsten durchgeführte thoraxchirurgische Eingriff war die Resektion eines Lungenlappens (Lobektomie), welche in 31 Fällen (68,9%) die Operation der Wahl war. Die weitere, anteilmäßige Verteilung der chirurgischen Therapien ist Abbildung 4 zu entnehmen.

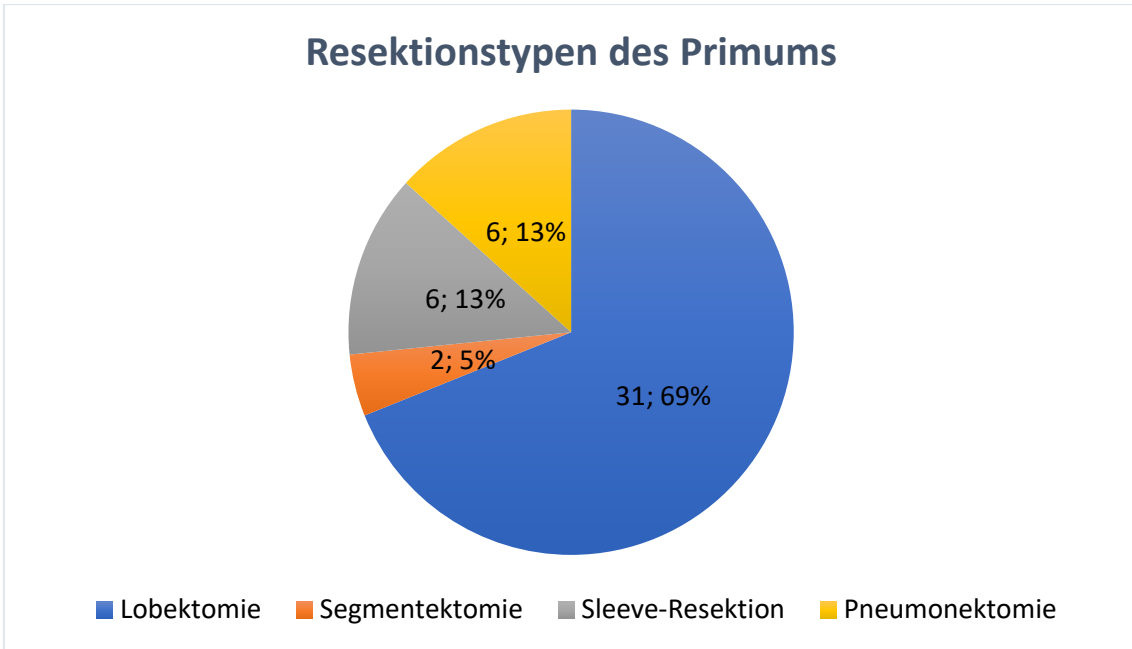


Abbildung 4: Chirurgische Therapie des Primärtumors

Darüber hinaus wurde bei 10 Patient\*innen (22,2 %) die Fernabsiedelung des NSCLC chirurgisch therapiert. Betrachtet man die Subgruppe der oligometastasierten Patient\*innen, so wurde, wie in Abbildung 5 dargestellt, bei 52,6 % der Personen im Verlauf eine Resektion der Metastasen vorgenommen.

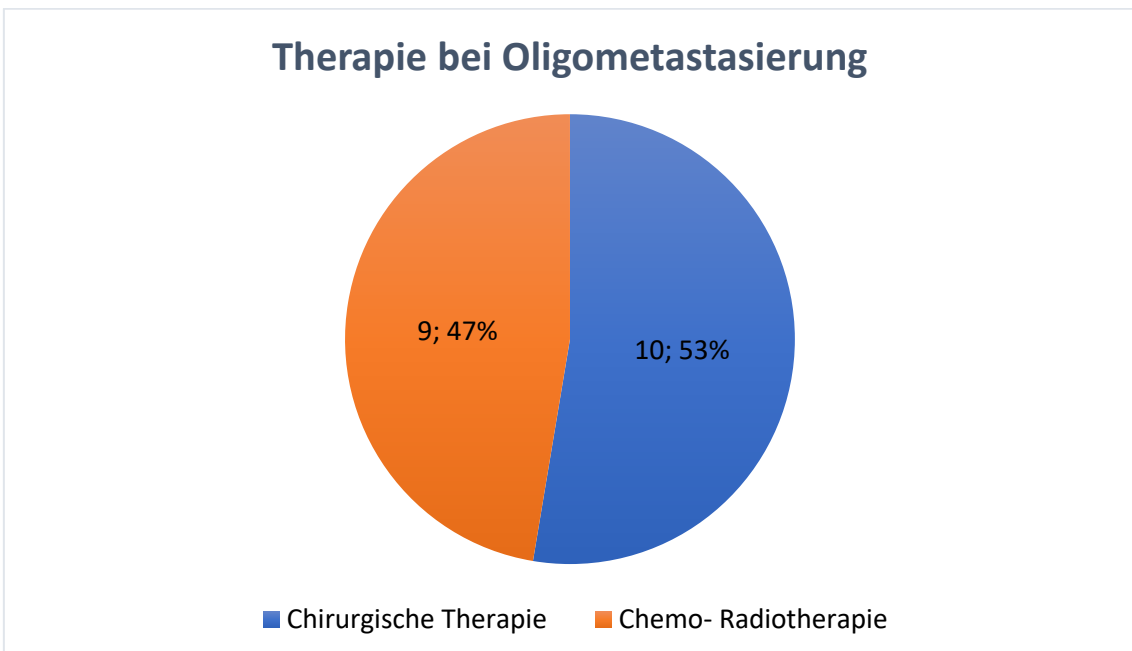


Abbildung 5: Therapie bei Oligometastasierung

### 3.2 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

variables	Overall
<b>Progression</b>	
Yes, n(%)	36 (80.0)
No, n(%)	9 (20.0)
<b>Progression-free Survival, mean (±SD)</b>	1.39 (2.00)
<b>Last follow-up</b>	
Alive, disease unknown, n(%)	1 (2.2)
Alive, no evidence of disease, n(%)	2 (4.4)
Alive, with distant metastasis, n(%)	2 (4.4)
Alive, with local recurrence, n(%)	1 (2.2)
Dead, of disease, n(%)	30 (66.7)
Dead, of other cause, n(%)	7 (15.6)
Dead, of unknown cause, n(%)	2 (4.4)
<b>Overall survival, mean (±SD)</b>	3.50 (3.22)
<b>Status</b>	
Dead, n(%)	39 (86.7)
Alive, n(%)	6 (13.3)
<b>prog_fup, mean (±SD)</b>	1.98 (2.56)

Tabelle 2: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

In der untersuchten Population wiesen 80 % der Patient\*innen ein Fortschreiten der Tumorerkrankung im Untersuchungszeitraum auf.

Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei 1,4 Jahren ( $\pm 2,0$ ) und das mittlere Gesamtüberleben bei 3,5 Jahren ( $\pm 3,2$ ). Die Zeit vom Feststellen einer Progression zum letzten Follow-up betrug 2,0 Jahre ( $\pm 2,6$ ). Am Ende des Beobachtungszeitraumes (max. 20 Jahre, min. 1 Jahr) waren 86,7 % der eingeschlossenen Personen verstorben und 13,3 % am Leben.

### 3.2.1 Subgruppenanalyse gematcht nach T- und N-Stadium

variables	Overall
n	45
<b>T-Staging (%)</b>	
T0/T1	15 (33.3)
T2	19 (42.2)
T3/T4	11 (24.4)
<b>N-Staging (%)</b>	
N0/N1	29 (64.4)
N2/N3	16 (35.6)
<b>Progression-free Survival (mean (SD))</b>	1.39 (2.00)
<b>Overall Survival (mean (SD))</b>	3.50 (3.22)

Tabelle 3: Übersicht Subgruppen

Wie in Tabelle 3 abgebildet wurden die eingeschlossenen Personen bezüglich der Parameter T-Staging und N-Staging zu Gruppen zusammengefasst um durch die höhere Patient\*innenanzahl statistisch aussagekräftigere Ergebnisse erzielen zu können.

variables	Metastasis: No Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: Yes	p-test
pT0/pT1 n:	9	2	4	
<b>Progression-free Survival (mean (SD))</b>	1.52 (0.64)	3.49 (NA)	0.53 (NA)	NA
<b>Overall Survival (mean (SD))</b>	4.25 (2.91)	4.46 (2.33)	3.13 (4.26)	0.831

Tabelle 4: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht pT0/pT1

Wie in Tabelle 4 ersichtlich, weisen Patient\*innen, die sich im Tumorstadium T0 bzw. T1 befanden und bei denen initial keine Fernmetastasen diagnostiziert wurden, ein Gesamtüberleben von 4,25 Jahren ( $\pm$  2,9) auf. Patient\*innen mit synchronen Fernmetastasen, die nicht chirurgisch therapiert wurden, zeigen ein Gesamtüberleben von 4,5 Jahren ( $\pm$  2,3) und Patient\*innen mit Fernmetastasen, die eine Resektion der Metastasen erhielten, erreichten ein Gesamtüberleben von 3,1 Jahren ( $\pm$  4,26).

Für das progressionsfreie Überleben kann aufgrund von fehlenden Daten keine Standardabweichung und somit kein p-Wert errechnet werden.

variables	Metastasis: No Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: Yes	p-test
<b>pT2 n:</b>	13	3	3	
<b>Progression-free Survival (mean (SD))</b>	2.17 (3.06)	0.39 (0.16)	0.36 (0.20)	0.478
<b>Overall Survival (mean (SD))</b>	3.96 (3.57)	4.09 (5.81)	3.94 (4.43)	0.999

Tabelle 5: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht pT2

Wie in Tabelle 5 dargestellt, weisen die Patient\*innen, welche sich im Tumorstadium T2 befanden und bei denen initial keine Fernmetastasen diagnostiziert wurden, ein progressionsfreies Überleben von 2,2 Jahren ( $\pm$  3,1) auf, Patient\*innen mit synchronen Fernmetastasen, die nicht chirurgisch therapiert wurden, zeigen ein PFS von 0,4 Jahren ( $\pm$  0,2) und bei den Patient\*innen mit Fernmetastasen, die eine Resektion der Metastasen erhielten, wurde ebenfalls nach 0,4 Jahren ( $\pm$  0,2) ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt.

Patient\*innen im Tumorstadium T2, bei denen initial keine Fernmetastasen diagnostiziert wurden, weisen ein Gesamtüberleben von 4,0 Jahren ( $\pm$  3,6) auf. Personen mit synchronen Fernmetastasen, die nicht chirurgisch therapiert wurden, zeigen ein Gesamtüberleben von 4,1 Jahren ( $\pm$  5,8) und Patient\*innen mit Fernmetastasen, die eine Resektion der Metastasen erhielten, lebten nach der histologischen Diagnosestellung 3,9 Jahre ( $\pm$  4,4).

variables	Metastasis: No Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: Yes	p-test
<b>pT3/T4 n:</b>	4	4	3	
<b>Progression-free Survival (mean (SD))</b>	0.77 (0.40)	0.49 (0.27)	0.54 (0.27)	0.563
<b>Overall Survival (mean (SD))</b>	2.61 (1.28)	1.06 (0.65)	2.24 (2.33)	0.395

Tabelle 6: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht pT3/pT4

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppe mit der am weitesten fortgeschrittenen Tumorerkrankung erläutert.

Wie in Tabelle 6 ersichtlich weisen Patient\*innen, welche sich im Tumorstadium T3 beziehungsweise T4 befanden und bei denen initial keine Fernmetastasen festgestellt

wurden, ein progressionsfreies Überleben von 0,8 Jahren ( $\pm 0,4$ ) auf. Patient\*innen mit Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die nicht chirurgisch therapiert wurden, zeigen ein progressionsfreies Überleben von 0,5 Jahren ( $\pm 0,3$ ) und bei Patient\*innen mit Fernmetastasen, die eine chirurgische Resektion der Metastasen erhielten, wurde nach 0,5 Jahren ( $\pm 0,3$ ) ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt.

Patient\*innen im Tumorstadium T3 beziehungsweise T4, bei denen initial keine Fernmetastasen nachgewiesen wurden, erreichen ein Gesamtüberleben von 2,6 Jahren ( $\pm 1,3$ ). Patient\*innen mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung, die nicht chirurgisch therapiert wurden, zeigen ein Gesamtüberleben von 1,1 Jahren ( $\pm 0,6$ ) und Patient\*innen mit Fernmetastasen, welche eine chirurgische Therapie der Metastasen erhielten, lebten 2,2 Jahre ( $\pm 2,3$ ) ab Diagnosestellung.

variables	Metastasis: No Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: Yes	p-test
pN0/pN1 n:	17	5	7	
Progression-free Survival (mean (SD))	2.37 (2.85)	0.33 (0.11)	0.50 (0.28)	0.250
Overall Survival (mean (SD))	4.38 (3.10)	3.02 (4.45)	2.34 (3.21)	0.387

Tabelle 7: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht N0/N1

Die Daten zum progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben der Patient\*innen ohne beziehungsweise mit N1-Lymphknotenbeteiligung sind in Tabelle 7 dargestellt.

Personen, bei denen initial keine Fernmetastasen festgestellt wurden, weisen ein progressionsfreies Überleben von 2,4 Jahren ( $\pm 2,9$ ) auf. Patient\*innen mit Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die nicht reseziert wurden, zeigen ein progressionsfreies Überleben von 0,3 Jahren ( $\pm 0,1$ ) und bei Patient\*innen mit Fernmetastasen, die eine chirurgische Therapie der Metastasen erhielten, schritt die Erkrankung nach 0,5 Jahren ( $\pm 0,3$ ) fort.

Patient\*innen im Lymphknotenstadium N0 beziehungsweise N1, bei denen initial keine Fernmetastasen nachgewiesen wurden, zeigen ein Gesamtüberleben von 4,4 Jahren ( $\pm 3,1$ ). Patient\*innen mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung, welche nicht reseziert wurden, weisen ein Gesamtüberleben von 3,0 Jahren ( $\pm 4,5$ ) auf und Patient\*innen mit

Fernmetastasen, die eine chirurgische Therapie der Metastasen erhielten, erreichten ein OS von 2,3 Jahren ( $\pm 3,2$ ).

variables	Metastasis: No Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: No	Metastasis: Yes Met. Resection: Yes	p-test
pN2/pN3 n:	9	4	3	
Progression-free Survival (mean (SD))	0.88 (0.65)	1.59 (1.65)	0.40 (0.12)	0.269
Overall Survival (mean (SD))	3.05 (3.07)	2.58 (2.38)	4.89 (4.09)	0.602

Tabelle 8: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gematcht N2/N3

In Tabelle 8 sind die Daten zum progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben der Patient\*innen mit fortgeschrittener Lymphknotenbeteiligung, entsprechend den Stadien N2 und N3, abgebildet.

Personen, bei denen initial keine Fernmetastasen festgestellt wurden, weisen ein progressionsfreies Überleben von 0,9 Jahren ( $\pm 0,7$ ) auf. Patient\*innen mit Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die nicht metastasektomiert wurden, zeigen ein progressionsfreies Überleben von 1,6 Jahren ( $\pm 1,7$ ) und Patient\*innen mit Fernmetastasen, welche eine chirurgische Therapie der Metastasen erhielten, wiesen nach 0,4 Jahren ( $\pm 0,1$ ) ein Fortschreiten der Erkrankung auf.

Personen im Stadium N2 beziehungsweise N3, bei denen initial keine Fernmetastasen detektiert wurden, zeigen ein Gesamtüberleben von 3,1 Jahren ( $\pm 3,1$ ). Patient\*innen mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung, welche nicht reseziert wurden, erreichen ein OS von 2,6 Jahren ( $\pm 2,4$ ) und Patient\*innen mit Fernmetastasen, die eine chirurgische Therapie der Metastasen erhielten, lebten 4,9 Jahren ( $\pm 4,1$ ) ab Diagnosestellung.

variables	Metastasis:Yes Met. Resection:No	Metastasis:Yes Met. Resection:Yes	p-test
<b>n</b>	9	10	
<b>Gender</b>			1.000
<b>Male (%)</b>	6 (66.7)	7 (70.0)	
<b>Female (%)</b>	3 (33.3)	3 (30.0)	
<b>age (mean (SD))</b>	56.15 (10.89)	60.99 (11.12)	0.352
<b>T-Staging_grouped (%)</b>			0.684
<b>T0/T1</b>	2 (22.2)	4 (40.0)	
<b>T2</b>	3 (33.3)	3 (30.0)	
<b>T3/T4</b>	4 (44.4)	3 (30.0)	
<b>N-Staging_grouped</b>			0.861
<b>N0/N1 (%)</b>	4 (44.4)	3 (30.0)	
<b>N2/N3 (%)</b>	5 (55.6)	7 (70.0)	
<b>Number of Metastatic Lesions (mean (SD))</b>	1.33 (0.50)	1.20 (0.63)	0.620
<b>Progressin-free Survival (mean (SD))</b>	0.96 (1.25)	0.46 (0.22)	0.320
<b>Overall Survival (mean (SD))</b>	2.83 (3.48)	3.11 (3.48)	0.863
<b>Status</b>			1.000
<b>Dead (%)</b>	7 (77.8)	8 (80.0)	
<b>Alive (%)</b>	2 (22.2)	2 (20.0)	

Tabelle 9: PFS und OS im oligometastatischen Stadium stratifiziert nach Metastasenresektion

In Tabelle 9 finden sich alle Patient\*innen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im oligometastatischen Stadium waren. Bei 10 Patient\*innen dieser Gruppe wurden die Fernmetastasen reseziert, neun Patient\*innen erhielten keine chirurgische Therapie der Fernmetastasen, sondern eine Radio- und/oder Chemotherapie. Betrachtet man die Parameter progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, so liegt das PFS und OS in jener Gruppe, welche eine Resektion der Fernmetastasen erhielt, bei 0,5 Jahren ( $\pm 0,2$ ) beziehungsweise 3,1 Jahren ( $\pm 3,5$ ). Patient\*innen, die keine chirurgische Therapie der Fernmetastasen erhielten, weisen ein PFS von 1,0 Jahren ( $\pm 1,3$ ) und OS von 2,8 Jahren ( $\pm 3,5$ ) auf.

Für keinen der untersuchten Einflussparameter ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

### 3.3 Überlebenskurven (Gesamtüberleben) unter Betrachtung spezifischer Parameter

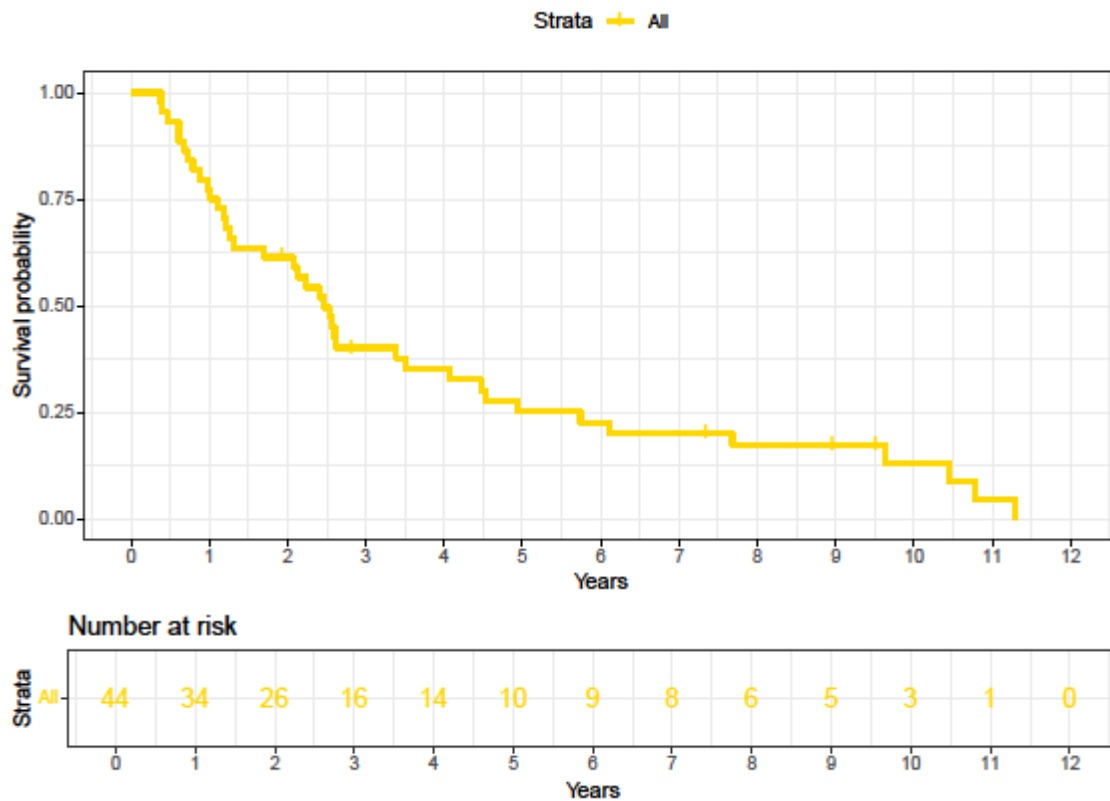


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve - Gesamtpopulation

In Abbildung 6 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der untersuchten Gesamtpopulation über die Zeit dargestellt. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren lag bei 59,1 %, nach 3 Jahren bei 36,4 % und nach 5 Jahren bei 22,7 %.

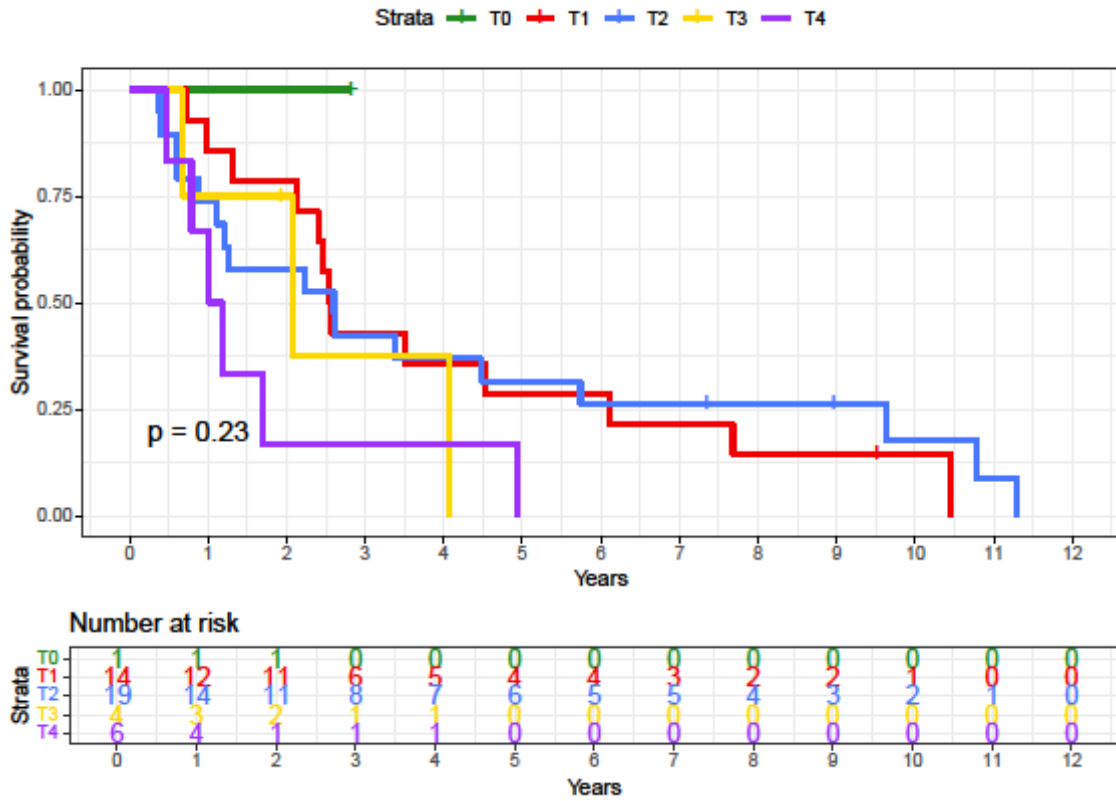


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtpopulation nach T-Stadien

In Abbildung 7 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit aller eingeschlossenen Patient\*innen in Abhängigkeit vom T-Stadium über die Zeit dargestellt.

Die TNM-Deskriptoren, wie in Abbildung 1 erläutert, dienen der Klassifikation des Primärtumors nach Größe bzw. Ausdehnung und sind ein wichtiger prognostischer Faktor.

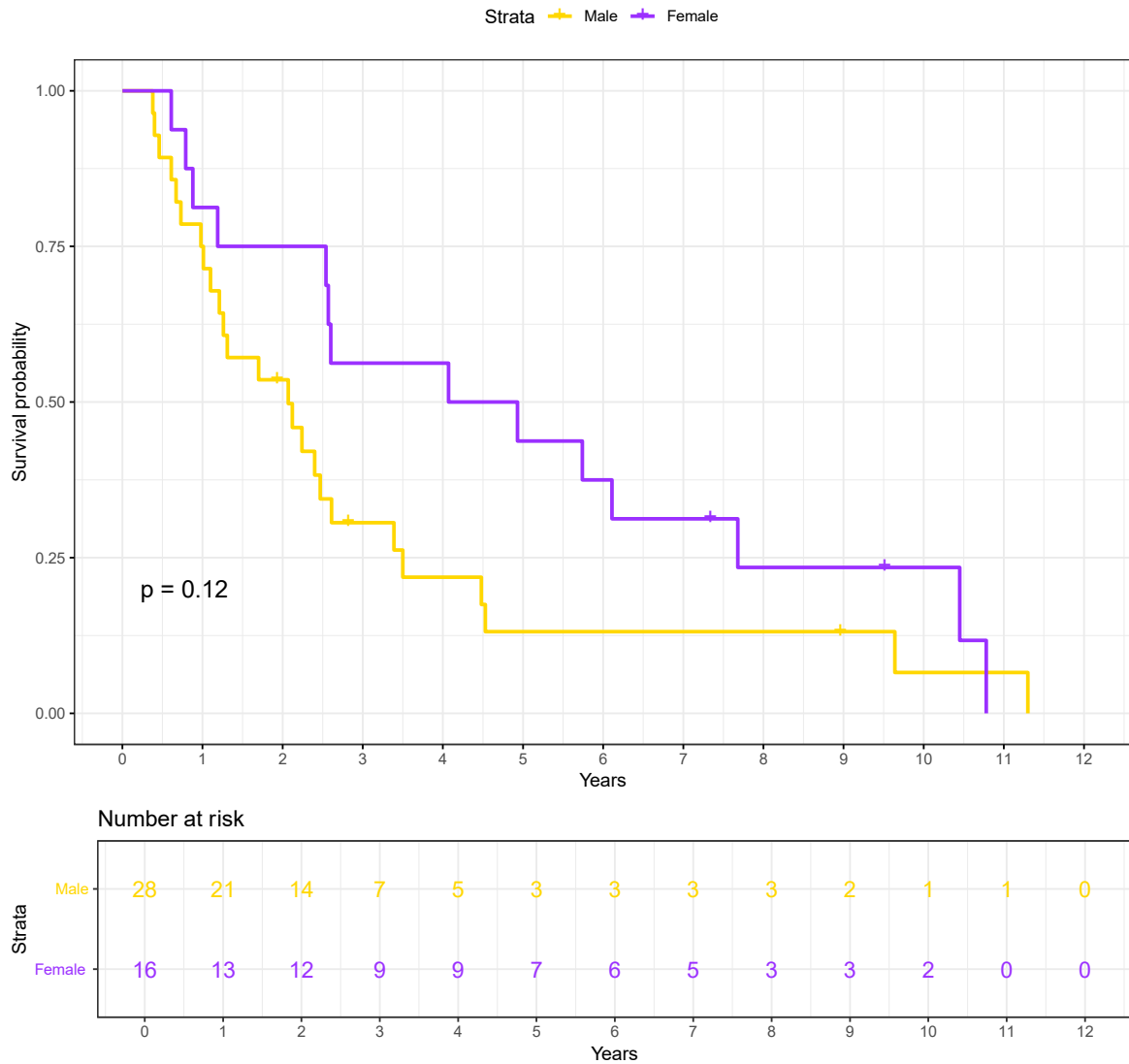


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtpopulation nach Geschlecht

In Abbildung 8 ist das Gesamtüberleben aller eingeschlossenen Patient\*innen stratifiziert nach Geschlecht dargestellt. In der untersuchten Population weisen Frauen ein mittleres Gesamtüberleben von 4,9 Jahren ( $\pm 3,5$ ) auf, Männer hingegen ein mittleres Gesamtüberleben von 2,7 ( $\pm 2,8$ ) Jahren ( $p = 0,12$ ; nicht signifikant).

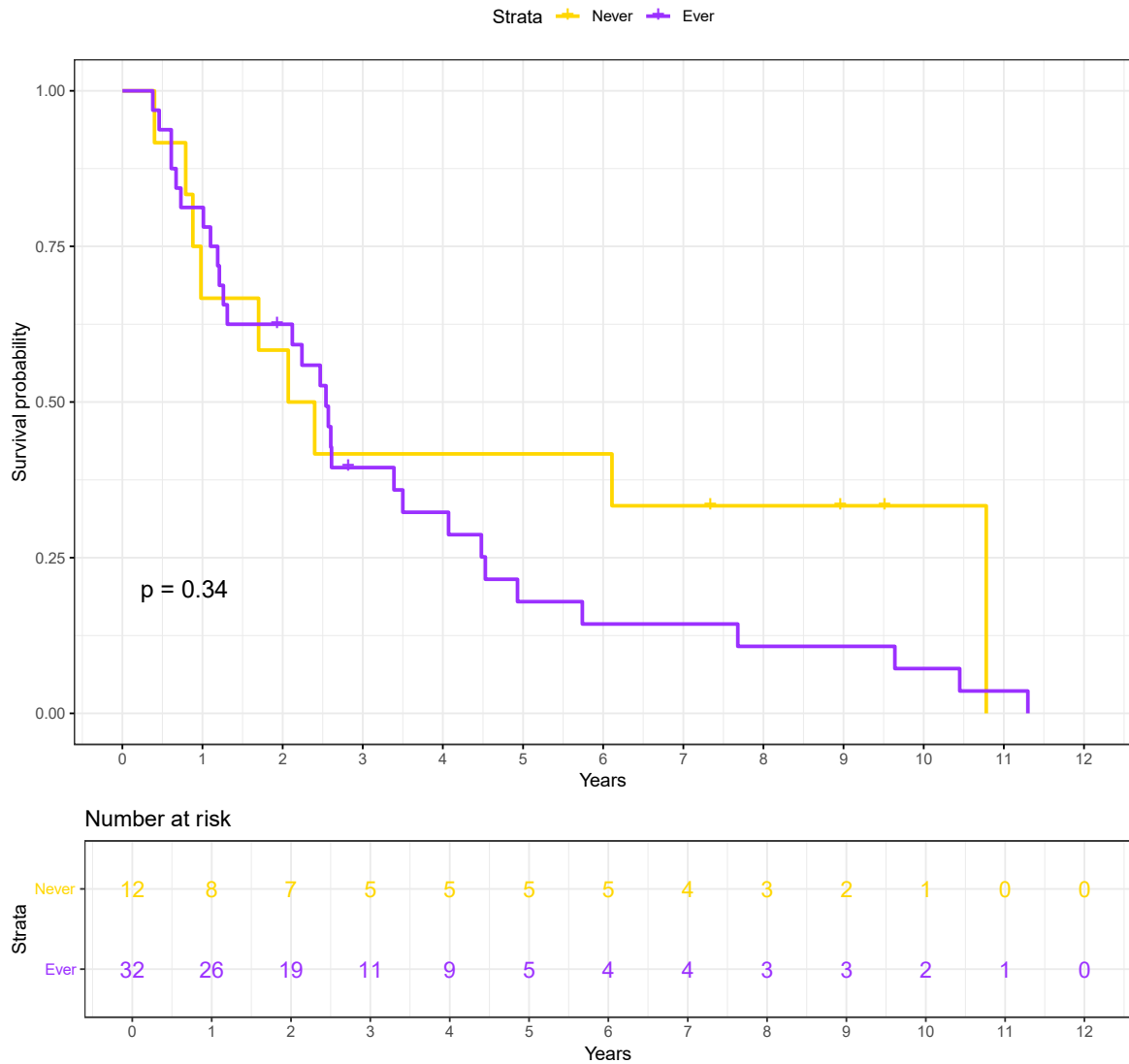


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtpopulation nach Rauchverhalten

In Abbildung 9 ist das Gesamtüberleben der eingeschlossenen Personen stratifiziert nach dem Rauchverhalten dargestellt. Das mittlere Gesamtüberleben von Raucher\*innen lag bei 2,8 Jahren ( $\pm 2,7$ ). Personen, die nie geraucht haben, weisen ein Gesamtüberleben von 3,8 Jahren ( $\pm 3,7$ ) auf ( $p = 0,34$ ; nicht signifikant).

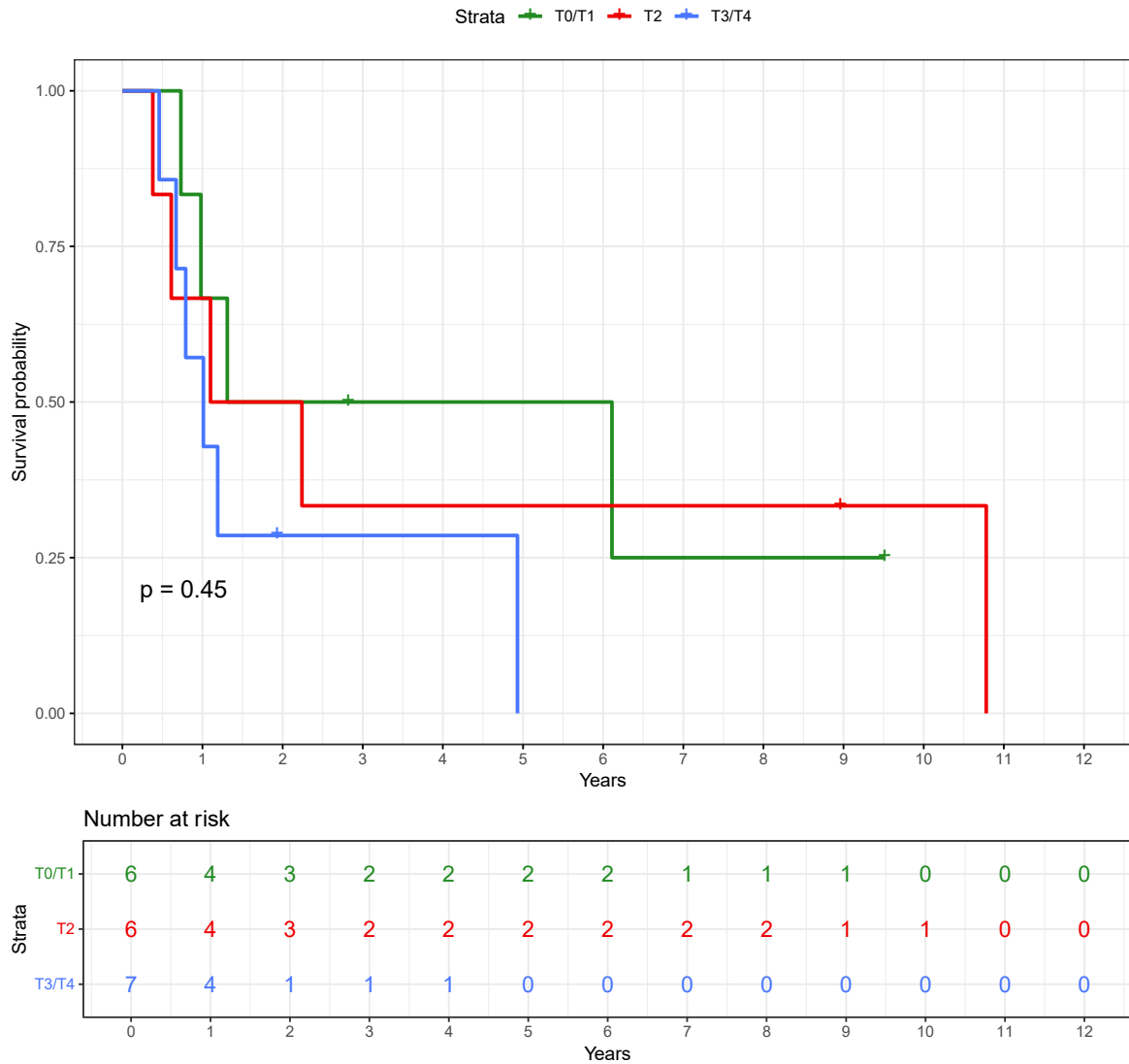


Abbildung 10: Gesamtüberleben im oligometastatischen Stadium nach T-Stadien

In Abbildung 10 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient\*innen im oligometastatischen Stadium in Abhängigkeit vom T-Stadium über die Zeit dargestellt. Um etwas größere Gruppen und somit eine gesteigerte statistische Aussagekraft zu erreichen, wurden die Stadien T0/T1 und T3/T4 zusammengefasst. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,45$ ).

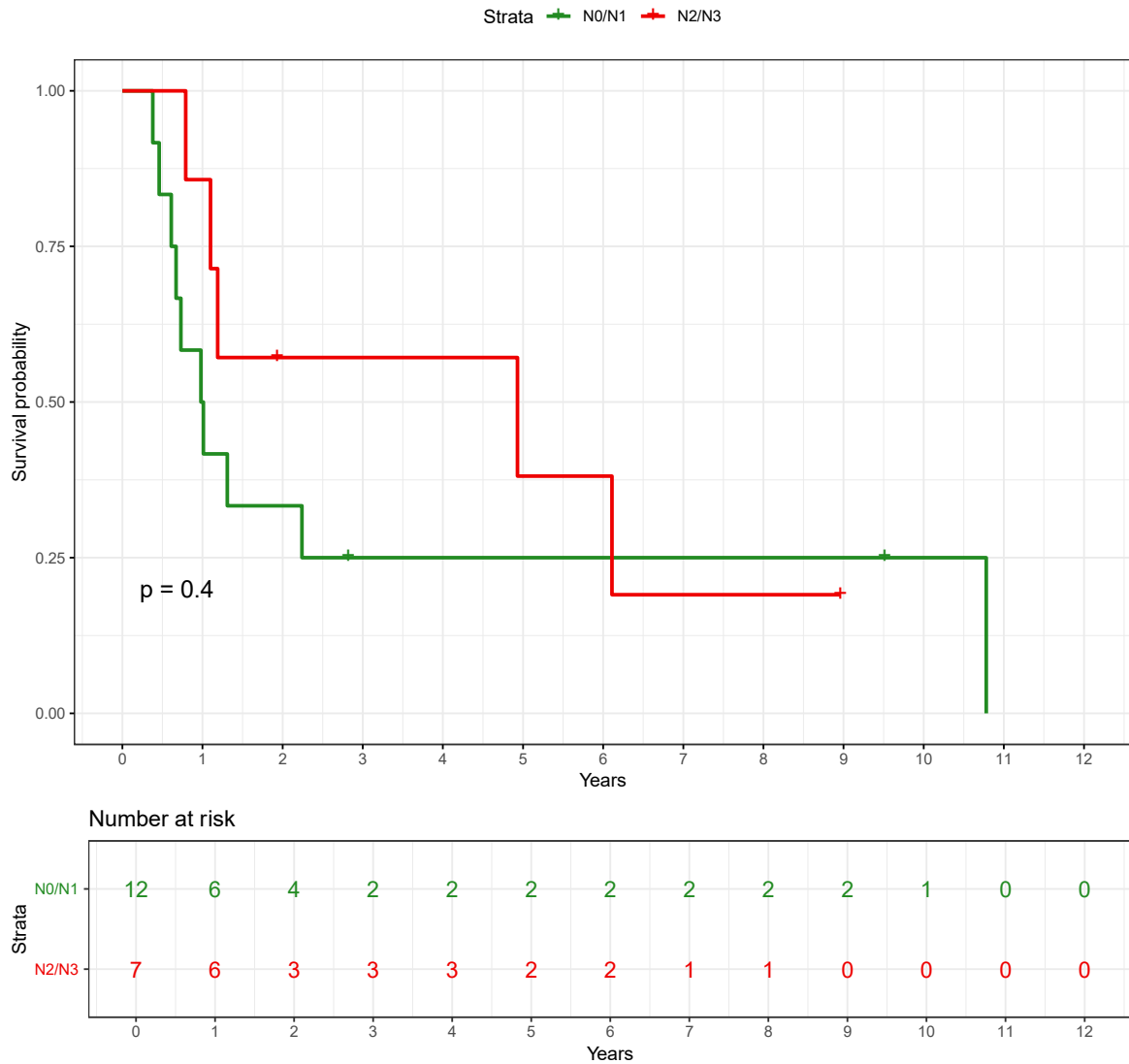


Abbildung 11: Gesamtüberleben im oligometastatischen Stadium nach N-Stadien

In Abbildung 11 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der Personen im oligometastatischen Stadium stratifiziert nach N-Stadium über die Zeit dargestellt. Die Gruppen N0/N1 und N2/N3 wurden zusammengefasst. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,4$ ).

## 4 Diskussion

An der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie werden NSCLC-Patient\*innen aus den Bundesländern Steiermark, Kärnten und dem südlichen Burgenland versorgt, was einem Einzugsgebiet von etwa einer Million Menschen entspricht. Das untersuchte Kollektiv umfasst erwachsene Patient\*innen mit NSCLC im oligometastatischen Stadium und resezierte, nicht metastasierte Patient\*innen als Vergleichsgruppe.

Ziel der Arbeit war es, für die Gruppe der Patient\*innen mit NSCLC im oligometastatischen Stadium die Auswirkung einer Metastasenresektion auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zu NSCLC-Patient\*innen ohne Fernmetastasen im gleichen T- und N-Stadium zu ermitteln.

Um zusätzliche Einflussgrößen auf die Kernparameter PFS und OS auszuschließen und die Validität der Daten zu überprüfen, wurden neben diesen beiden Hauptzielgrößen auch die Parameter Geschlecht, Rauchverhalten, Tumorausdehnung, Lymphknotenbeteiligung und Anzahl bzw. Lokalisation der Fernmetastasen, untersucht.

Es konnte in vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass durch lokal konsolidierende Therapie das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben signifikant verbessert werden kann. Unter lokal konsolidierender Therapie versteht man die chirurgische Resektion oder Bestrahlung des Primärtumors und der Fernmetastasen.(19, 20, 43)

Auch in der vorliegenden Arbeit spiegelt sich ein dementsprechender Trend bezüglich des Gesamtüberlebens für die Patient\*innengruppe mit größeren Primärtumoren (pT3/pT4) und fortgeschrittener Lymphknotenbeteiligung (N2/N3) wider, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Im Vergleich zwischen Patient\*innen im oligometastatischen Stadium und Patient\*innen ohne Fernmetastasen gematcht nach gleichem T- und N-Stadium (eine Analyse, die in der Literatur bisher noch nicht durchgeführt wurde) weisen Personen ohne Fernmetastasen in allen Subgruppen ein besseres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben auf. Die einzige Ausnahme bildet die Gruppe mit fortgeschrittener Lymphknotenbeteiligung (N2/N3). Das Gesamtüberleben der Patient\*innen in dieser Gruppe, die sich im oligometastatischen Stadium befanden und einer Resektion des Primärtumors und der Metastasen unterzogen worden waren, liegt bei 4,9 Jahren ( $\pm$  4,1). Patient\*innen ohne

Fernmetastasen weisen ein Gesamtüberleben von 3,1 Jahren ( $\pm 3,1$ ) auf. Diese Werte sind statistisch nicht signifikant (95 % CI,  $p = 0,602$ ).

Betrachtet man die Gruppe der Patient\*innen im oligometastatischen Stadium, deren Fernmetastasen reseziert wurden, im Vergleich zur Gruppe der Patient\*innen im oligometastatischen Stadium, die keine Resektion der Fernabsiedelung des Tumors, sondern die chirurgische Resektion des Primums in Kombination mit Radio- und/oder Chemotherapie erhalten haben, zeigt sich in den Subgruppen mit kleineren Tumoren (pT0/pT1 und pT2), beziehungsweise keiner oder geringer Lymphknotenbeteiligung (N0/N1) kein relevanter Unterschied bezüglich progressionsfreiem Überleben, jedoch die Tendenz zu einem besseren Gesamtüberleben der Patient\*innen, die in diesen Stadien nicht metastasektomiert wurden. Am deutlichsten stellt sich dieser Trend in der Gruppe N0/N1 dar. Hier weisen Patient\*innen im oligometastatischen Stadium, die keine Resektion der Fernmetastasen, sondern Radio- bzw. Chemotherapie erhalten haben, ein OS von 3,0 Jahren auf ( $\pm 4,5$ ) im Vergleich zu Patient\*innen, deren Fernmetastasen chirurgisch therapiert wurden mit einem OS von 2,3 Jahren ( $\pm 3,2$ ). Die Werte sind statistisch nicht signifikant (95% CI,  $p = 0,387$ ).

In der Subgruppe mit größeren Tumoren (pT3/pT4) zeichnet sich bezüglich des Gesamtüberlebens ein gegensätzlicher Trend ab. So liegt das OS der Patient\*innen im Stadium pT3 und pT4, die eine Resektion der Metastasen erhalten haben, bei 2,2 Jahren ( $\pm 2,3$ ), das OS der Patient\*innen, die keine chirurgische Therapie der Fernmetastasen erhalten haben, bei 1,1 Jahren ( $\pm 0,7$ ). Die Werte sind statistisch nicht signifikant (95 % CI,  $p=0,395$ ). Ein ähnliches Bild findet sich, wenn man nur die Subgruppe mit fortgeschrittener Lymphknotenbeteiligung (N2/N3) betrachtet. Hier weisen Patient\*innen im oligometastatischen Stadium, deren Fernmetastasen reseziert wurden ein OS von 4,9 Jahren ( $\pm 4,1$ ) auf, während Personen deren Metastasen nicht reseziert wurden, ein OS von 2,6 Jahren ( $\pm 2,4$ ) zeigten.

Auch in diesem Fall sind die Werte statistisch nicht signifikant (95 % CI,  $p = 0,602$ ).

Patient\*innen im oligometastatischen Stadium, deren Metastasen nicht reseziert wurden, weisen ein höheres PFS auf als Patient\*innen, deren Metastasen chirurgisch therapiert wurden. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung beträgt 1,0 Jahre ( $\pm 1,25$ ) vs. 0,5 Jahre ( $\pm 0,2$ ) (95 % CI,  $p = 0,320$ ). Bezüglich des OS ist der Trend entgegengesetzt, denn Patient\*innen, deren Metastasen reseziert wurden, weisen ein OS von 3,1 Jahren ( $\pm 3,5$ ) und

Patient\*innen, die keine chirurgische Therapie der Metastasen erhielten, ein OS von 2,8 Jahren ( $\pm 3,5$ ) auf (95 % CI,  $p = 0,863$ ).

Stratifiziert man die Gesamtpopulation nach dem Geschlecht, so fällt auf, dass Frauen ein tendenziell höheres Gesamtüberleben erreichen als Männer (4,9 Jahre ( $\pm 3,5$ ) vs. 2,7 Jahre ( $\pm 2,8$ ) (95 % CI,  $p = 0,12$ )) (Abbildung 8).

Darüber hinaus zeichnet sich in der Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtpopulation stratifiziert nach T-Stadium der Trend ab, dass Patient\*innen in einem niedrigen T-Stadium (T1 bzw. T2) ein höheres Gesamtüberleben haben als Patient\*innen in fortgeschrittenen Tumorstadien (T3 bzw. T4) (Abbildung 7).

Wird die Gruppe der Patient\*innen im oligometastatischen Stadium stratifiziert nach T-Stadien, wie in Abbildung 10 dargestellt, betrachtet, so zeigt sich im Log rank-Test kein signifikanter ( $p = 0,45$ ) Überlebensvorteil einer Gruppe.

Auch das N-Stadium hat laut der vorliegenden Daten, wie in Abbildung 11 dargestellt, keinen signifikanten ( $p = 0,4$ ) Einfluss auf das Gesamtüberleben.

## **4.1 Vergleich mit bestehender Literatur**

Eine retrospektive, multizentrische Studie von Opitz et al. schloss im Zeitraum von August 2001 bis Februar 2018 124 Patient\*innen im oligometastatischen Stadium ein. Die Patient\*innen wurden durch Resektion des Primärtumors und lokal konsolidierende Therapie in Form von chirurgischer Resektion oder Bestrahlung der Fernmetastasen therapiert. In diesem Kollektiv lag das OS bei 60 Monaten (95 % CI, 41-86) und das progressionsfreie Überleben bei 11 Monaten (95 % CI 8-13).(19)

Somit wies das in dieser Studie untersuchte Patient\*innenkollektiv ein höheres OS und PFS als die vergleichbare Patient\*innengruppe der vorliegenden Arbeit auf. Hier lag das OS bei 37,3 Monaten ( $\pm 41,8$ ) und das PFS bei 5,5 Monaten ( $\pm 2,6$ ).

In der Arbeit von Opitz et al. waren die meisten Fernmetastasen im Gehirn (61,3 %) und in den Nebennieren (10,4 %) lokalisiert. Von allen eingeschlossenen Patient\*innen wiesen 77,4 % nur eine Fernmetastase zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf. Die Anzahl und Lokalisation der Fernmetastasen ist weitgehend kongruent mit den Daten der vorliegenden Arbeit (Tabelle 1).

Eine retrospektive multizentrische Analyse aus Frankreich von DeWolf et al. schloss von Jänner 2004 bis Dezember 2014, 59 Patient\*innen im oligometastatischen Stadium mit Nebennierenmetastasen ein. In 26 Fällen waren bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen vorhanden, 33 Patient\*innen entwickelten Fernabsiedelungen im Verlauf. Die Therapie umfasste Resektion sowohl des Primärtumors als auch der Fernmetastasen. In dieser Studie lag das Alter bei durchschnittlich 58 Jahren, das Overall Survival belief sich auf 77 Monate (0,6 – 123 Monate).(43)

Darüber hinaus ist eine multizentrische, randomisierte Phase II Studie von Gomez et al zu erwähnen. In dieser Arbeit wurden NSCLC-Patient\*innen im oligometastatischen Stadium in zwei Gruppen randomisiert, eine Gruppe erhielt eine lokal konsolidierende Therapie in Form von Resektion der Fernmetastasen oder Radiotherapie, in der Vergleichsgruppe wurde für die Patient\*innen eine Erhaltungstherapie etabliert, beziehungsweise wurden sie observiert. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das PFS von 4,4 Monaten in der Vergleichsgruppe auf 14,2 Monate (95 % CI,  $p = 0,022$ ) in der Gruppe die LCT erhielt, verlängert werden konnte. Darüber hinaus war das Gesamtüberleben in der LCT-Gruppe mit durchschnittlich 41,2 Monaten im Vergleich zu 17,0 Monaten (95 % CI,  $p = 0,017$ ) in der Gruppe, die Erhaltungstherapie bekam, beziehungsweise observiert wurde, signifikant länger.(20)

In der vorliegenden Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des PFS und OS zwischen den Patient\*innen, deren Fernmetastasen reseziert wurden und der Vergleichsgruppe gezeigt werden, obwohl entsprechende Trends zu beobachten waren (Tabelle 9).

Bezüglich des Einflusses der T- und N-Stadien zeigten Casiraghi et al. in einer retrospektiven Analyse, welche über 20 Jahre (1998 - 2018) 57 Patient\*innen mit NSCLC im oligometastatischen Stadium einschloss, dass das Gesamtüberleben von Patient\*innen im oligometastatischen Stadium signifikant von der primären Tumorklassifikation beeinflusst wird. So wiesen pT1- und N0-Patient\*innen ein besseres Gesamtüberleben auf.(44) Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit, wie in Abbildung 10 und Abbildung 11 ersichtlich, nicht bestätigt werden.

## **4.2 Limitationen**

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine monozentrische, retrospektive Studie handelt ist die Aussagekraft eingeschränkt. Darüber hinaus ist anzumerken, dass nur eine kleine Anzahl von Patient\*innen alle Einschlusskriterien der Analyse erfüllte. Diese geringe Zahl an Proband\*innen hatte im Rahmen der statistischen Auswertung, insbesondere der nach T- und N-Stadium gematchten Subgruppenanalyse, kleine Subgruppen zur Folge. Im Zuge dieser Gegebenheiten konnten bezüglich der Hauptfragestellung lediglich Trends gezeigt werden. Darüber hinaus wurde bei der Datenerhebung nicht unterschieden ob die Patient\*innen nur eine Erhaltungstherapie oder LCT der Fernmetastasen im Sinne von Radiotherapie erhalten haben, es wurde lediglich erhoben ob eine Resektion der Fernmetastasen durchgeführt wurde.

Stärken der Arbeit sind die Definition des Diagnosezeitpunktes als Datum der histologisch gesicherten Diagnose. Dadurch wird der Erkrankungsverlauf chronologisch klar abgebildet. Weitere Stärken sind der lange Untersuchungszeitraum von 19 Jahren und das große Einzugsgebiet, es wurden jedoch trotzdem nur 19 Patient\*innen im oligometastatischen Stadium identifiziert, die eingeschlossen werden konnten.

### **4.3 Schlussfolgerung**

Aus dieser retrospektiven Analyse lässt sich schließen, dass Patient\*innen mit NSCLC im oligometastatischen Stadium bei fehlender (N0) oder geringer (N1) Lymphknotenbeteiligung bzw. mit kleineren Tumoren (T0/T1/T2) bezüglich PFS und OS von einer Resektion der Fernmetastasen im Vergleich zu Chemo- und/oder Radiotherapie nicht signifikant profitieren (Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 7).

Die vorliegenden Daten zeigen jedoch, dass Patient\*innen mit fortgeschrittener Lymphknotenbeteiligung (N2/N3) bzw. großen Tumoren (T3/T4) bezüglich des Gesamtüberlebens von einer Metastasektomie profitieren könnten (Tabelle 6, Tabelle 8).

Aufgrund der kleinen Fallzahl ist die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit begrenzt, es bedarf daher weiterführender Studien, idealerweise prospektiver, multizentrischer Art, um die Ergebnisse dieser Analyse zu untermauern.

In Zukunft wird die Rolle von lokal konsolidierender Therapie bei metastasiertem NSCLC voraussichtlich zunehmen, da durch neue Therapieansätze häufiger Downstaging erreicht wird und somit mehr Patient\*innen in ein Stadium gelangen, in dem LCT einen Benefit bringen kann. Es liegen bereits Daten vor, die zeigen, dass LCT in Kombination mit zielgerichteter Systemtherapie eine Verbesserung des PFS und OS erzielt.(45)

Auch die Kombination von Radiotherapie und chirurgischer Therapie sollte in Zukunft im Sinne einer multidisziplinären LCT, je nach Tumor und Metastasenlokalisation, diskutiert werden. Aktuell deutet alles darauf hin, dass die Chirurgie weiterhin ein wichtiger Grundpfeiler in der Therapie von fortgeschrittenem NSCLC bleibt.

Darüber hinaus sollte in zukünftigen Studien zu fortgeschrittenem NSCLC die Lebensqualität als weiterer Parameter inkludiert werden, um bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden zu können.

## Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-94.
3. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1342-50.
4. Jia J, Guo B, Yang Z, Liu Y, Ga L, Xing G, et al. Outcomes of local thoracic surgery in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: A SEER-based analysis. *Eur J Cancer.* 2021;144:326-40.
5. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung.* 2020;198(6):897-907.
6. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
7. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax.* 2004;59(10):828-36.
8. David EA, Clark JM, Cooke DT, Melnikow J, Kelly K, Canter RJ. The Role of Thoracic Surgery in the Therapeutic Management of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):1636-45.
9. Loi M, Mazzella A, Mansuet-Lupo A, Bobbio A, Canny E, Magdeleinat P, et al. Synchronous Oligometastatic Lung Cancer Deserves a Dedicated Management. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(4):1053-9.
10. World Health Organisation. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025, second edition Geneva2018 [cited 2023 16.05.2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272694/9789241514170-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
11. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24.
12. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer.* 2008;98(2):270-6.
13. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer.* 2015;87(2):193-200.
14. Shim J, Brindle L, Simon M, George S. A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer. *Fam Pract.* 2014;31(2):137-48.
15. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management

- of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e455S-e97S.
16. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
  17. Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol*. 2019;14(12):2109-19.
  18. Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, Oxnard GR, Mak RH, Jackman DM, et al. Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):880-7.
  19. Opitz I, Patella M, Payrard L, Perentes JY, Inderbitzi R, Gelpke H, et al. Prognostic factors of oligometastatic non-small-cell lung cancer following radical therapy: a multicentre analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(6):1166-72.
  20. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Jr., Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1558-65.
  21. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
  22. Reich JM. A critical appraisal of overdiagnosis: estimates of its magnitude and implications for lung cancer screening. *Thorax*. 2008;63(4):377-83.
  23. Jemal A, Fedewa SA. Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography in the United States-2010 to 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1278-81.
  24. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623-40.
  25. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1240-2.
  26. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):362-87.
  27. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
  28. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(6):489-98.
  29. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1672-82.
  30. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1788-92; discussion 93.

31. Jones GD, Lengel HB, Hsu M, Tan KS, Caso R, Ghanie A, et al. Management of Synchronous Extrathoracic Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8).
32. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-51.
33. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92.
34. Uprety D, Mandrekar SJ, Wigle D, Roden AC, Adjei AA. Neoadjuvant Immunotherapy for NSCLC: Current Concepts and Future Approaches. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1281-97.
35. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.
36. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(5):497-530.
37. Kong FM, Zhao J, Wang J, Faivre-Finn C. Radiation dose effect in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014;6(4):336-47.
38. Brown S, Banfill K, Aznar MC, Whitehurst P, Faivre Finn C. The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Br J Radiol*. 2019;92(1104):20190524.
39. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(1):e173501.
40. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncol*. 2019;15(30):3491-502.
41. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(11):1515-22.
42. Balata H, Fong KM, Hendriks LE, Lam S, Ostroff JS, Peled N, et al. Prevention and Early Detection for NSCLC: Advances in Thoracic Oncology 2018. *J Thorac Oncol*. 2019;14(9):1513-27.
43. De Wolf J, Bellier J, Lepimpec-Barthes F, Tronc F, Peillon C, Bernard A, et al. Exhaustive preoperative staging increases survival in resected adrenal oligometastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(4):698-703.
44. Casiraghi M, Bertolaccini L, Sedda G, Petrella F, Galetta D, Guarize J, et al. Lung cancer surgery in oligometastatic patients: outcome and survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(6):1173-80.
45. Bauml JM, Mick R, Ciunci C, Aggarwal C, Davis C, Evans T, et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1283-90.