

Maximilian Robert Gysan

Peri- und postoperative Morbidität und Letalität bei kurativ operierten alten Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom: eine retrospektive *Matched-Pair*-Studie

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Hauke Winter

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ist eine Erkrankung des älteren Menschen und ist in Deutschland für die meisten krebsbedingten Sterbefälle verantwortlich. In Anbetracht der demographischen Entwicklung westlicher Gesellschaften wird der Anteil geriatrischer Patienten mit einem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zunehmen. Mit zunehmendem Alter steigt auch der Anteil an Patienten mit signifikanten Begleiterkrankungen und damit das Risiko für postoperative Morbidität und Letalität. Dies führt dazu, dass bei älteren Patienten weiterhin Vorbehalte bezüglich einer anatomischen Resektion des Tumors mit systematischer Lymphknotenabklärung gemäß nationalen und internationalen Leitlinien bestehen. Ziel dieser Arbeit war, prognostisch relevante Risikofaktoren für das rezidivfreie- und Gesamtüberleben nach vollständiger Tumorresektion bei jüngeren und älteren Patienten zu identifizieren. Weiterhin sollte geprüft werden, ob das Patientenalter Rückschlüsse auf die Hospitalisationsdauer und die perioperative Morbidität und Letalität zulässt.

Hierzu wurden 1809 Patienten untersucht, die an der Thoraxklinik des Universitätsklinikums Heidelberg von 2010 bis 2015 aufgrund eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den pathologischen Tumorstadien I – IIIA in kurativer Intention operiert wurden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden mithilfe eines exakten 1:1-*Match* 227 Patienten über 75 Jahre und 227 Patienten unter 75 Jahre identifiziert. Die *Matching*-Variablen wurden mittels Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens der gesamten Studienpopulation (n = 1809) ermittelt und umfassten: postoperatives Tumorstadium, *Eastern Cooperative Oncology Group*-Status, histologischer Typ, Geschlecht und Jahr der Operation. Zur Analyse der Unterschiede zwischen den *Matched-Pair*-Gruppen wurden Signifikanztests für verbundene Stichproben verwendet: der McNemar-Test für kategorial skalierte Variablen, der gepaarte t-Test und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für normalverteilte und nicht-normalverteilte metrische Variablen. Die rezidivfreie- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit wurde mit dem *Log-rank*-Test und der Cox-Regressionsanalyse berechnet.

Patienten ≥ 75 Jahre waren postoperativ $15,0 \pm 7,9$ Tage hospitalisiert, Patienten < 75 Jahre $14,3 \pm 6,9$ Tage ($p = 0,185$). Die *in-hospital*- und 30-Tage-Letalität war in beiden Gruppen identisch mit 1,8 %. Die 90-Tage-Letalität betrug in der älteren Patientengruppe 4 % verglichen mit 2,2 % bei Patienten < 75 Jahren und war nicht statistisch signifikant höher ($p = 0,424$). Die postoperative Komplikationsrate war in beiden Gruppen vergleichbar mit 40,1 % bei Patienten ≥ 75 Jahren und 34,8 % in der jüngeren Vergleichsgruppe ($p = 0,271$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Rate an Reoperationen oder der Notwendigkeit einer erneuten postoperativen intensivmedizinischen Behandlung. Lediglich 11,3 % der Patienten ≥ 75 Jahre in den Stadien IIA, IIB und IIIA erhielten eine leitliniengerechte adjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie verglichen mit 28,8 % der Patienten in der jüngeren Vergleichsgruppe, eine Beobachtung, die mit publizierten Zahlen übereinstimmt.

Die multivariate Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens ergab in der Gruppe der Patienten < 75 Jahre klassische, in der Literatur beschriebene Risikofaktoren: männliches Geschlecht (*Hazard Ratio* 2,26), postoperatives Tumorstadium (Stadium II *Hazard Ratio* 2,33, Stadium III *Hazard Ratio* 4,61) und präoperative Anämie mit Hämoglobin < 12 g/dl (*Hazard Ratio* 2,09). In der älteren Patientengruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen *Eastern Cooperative Oncology Group*-Status (*Eastern Cooperative Oncology Group*-Status ≥ 1 *Hazard Ratio* 2,15), Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatinin $\geq 1,1$ mg/dl (*Hazard Ratio* 1,84) sowie C-reaktives Protein/Albumin Ratio $\geq 0,3$ (*Hazard Ratio* 1,95) und der Gesamtüberlebenschance. Für das rezidivfreie Überleben waren in der älteren Gruppe Diabetes mellitus, Adipositas und der *Eastern Cooperative Oncology Group*-Status prognostisch unabhängige Risikofaktoren im multiplen Modell. Dies legt bei geriatrischen Patienten eine Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und Selbstständigkeit (*Cooperative Oncology Group*-Status), Komorbiditäten, Ernährungszustand (Serum-Albumin) und dem Überleben nahe. Abschließend lässt sich feststellen, dass ältere Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren ohne erhöhtes Risiko für Morbidität und Letalität und mit einem guten onkologischen Ergebnis einer Operation eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in kurativer Intention zugeführt werden konnten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit betonen die Wichtigkeit der sorgfältigen Evaluation von Komorbiditäten und Ernährungszustand insbesondere bei älteren Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zur Therapieentscheidung und Abschätzung der postoperativen Prognose. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um die Bedeutung von Komorbiditäten, Ernährungszustand, körperlicher Fitness und geriatrischem Assessment für ältere Patienten mit nicht-kleinzelligem

Lungenkarzinom zu beleuchten und alltagstaugliche *Scores* zur operativen Risikoabschätzung zu entwickeln.