

Aus der Klinik für
Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des
Medizincampus Koblenz der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Rapid-Immunhistochemie des Thyreoidalen Transkriptionsfaktors 1 in der intraoperativen
Diagnostik thoraxchirurgischer Eingriffe

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Stephanie Behlen
aus Magdeburg

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Philipp Drees

1. Gutachter: Prof. Dr. Arnulf Willms

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Robert Schwab

Tag der Promotion: 04.09.2026

Namensnennung (CC-BY-4.0)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1. Einleitung	1
1.1 Grundlagen Lungenkarzinom.....	1
1.2 Primäres Lungenkarzinom und pulmonale Metastasen.....	6
1.3 Klinisches Dilemma bei unklaren pulmonalen Rundherden.....	8
1.4 Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1).....	9
1.5 Rapid-Immunhistochemie	10
2. Fragestellung und Ziel	11
3. Material und Methoden.....	11
3.1 Studiendesign.....	11
3.2 Studienpopulation und Ablauf	12
3.3 Operatives Vorgehen.....	16
3.4 Intraoperative Entscheidungsfindung bei unklarem pulmonalen Rundherd	17
3.5 Statistik.....	18
4. Ergebnisse	19
4.1 Patientencharakteristika	19
4.2 Diagnosen und Tumorstadien	20
4.3 Diagnostische Testgüte und klinische Aussagekraft	21
4.4 Bearbeitungszeiten der intraoperativen Diagnostik	22
4.5 Operatives Vorgehen und Resektionsausmaß.....	24
5. Diskussion.....	26
5.1 Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in den Forschungsstand	26
5.2 Klinische Relevanz der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie	30
5.3 Methodische Einordnung und Limitationen der Arbeit	32
5.4 Schlussfolgerungen	33
6. Literaturverzeichnis	35
7. Danksagung	41
8. Lebenslauf.....	42

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
BRAF	B-Raf Proto-oncogen, Serine/Threonine Kinase
BwZKrhs	Bundeswehrzentral Krankenhaus
CT	Computed Tomography
cCT	Cranial Computed Tomography
cMRT	Cranial Magnetic Resonance Imaging
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CYFRA	Cytokeratin Fragment
DAB	Diaminobenzidin
DLCO	Diffusing Capacity of the lung
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EBUS	Endobronchial Ultrasound
EUS	Endoscopic Ultrasound
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second
FFPE	Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf.	gegebenenfalls
HRP	Horseradisch Peroxidase
IASLC	International Association For The Study Of Lung Cancer
IARC	International Agency For Research on Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IHC	Immunhistochemie
IQR	Interquartilsabstand
LDCT	Low-Dose Computed Tomography
NGS	Next-generation Sequencing
NKX2-1	NK2 Homeobox 2-1
NPV	Negative Predictive Value
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBS	Phosphate-buffered saline
PD-L1	Programmed Death- Ligand 1
PPV	Positive Predictive Value
R-IHC	Rapid Immunhistochemie
ROS1	c-ROS-Onkogen 1, Rezeptor-Tyrosinkinase
SCLC	Small cell lung cancer
SIADH	Syndrome Of Inappropriate Antidiuretic Hormon Secretion
TBB	Transbronchial Biopsie
TLCO	Transfer Factor for Carbon Monoxide
TTF-1	Thyreoidaler Transkriptions Factor 1
UICC	Union For International Cancer Control
VAMLA	Video- Assisted Mediastinal Lymphadenectomy
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2023 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs, C44)

Abbildung 2:

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C 33- C34, Deutschland 1999- 2023 je 100.000 (alter Europastandard)

Abbildung 3:

Schematische Darstellung des Workflows der intraoperativen Gefrierschnittdiagnostik Diagnostik von Lungengewebe am BwZKrhs, Klinik für Pathologie

Abbildung 4:

Schematische Übersicht der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie am Gefrierschnittpräparat am BwZKrhs Koblenz, Klinik für Pathologie

Abbildung 5:

Flussdiagramm zur Herleitung des finalen Untersuchungskollektivs (n=72)

Abbildung 6:

Verteilung der UICC-Stadien der Studienpopulation (n=151). Die Säulen zeigen die absoluten Häufigkeiten, die Prozent Angaben in relativen Anteil am Gesamtkollektiv

Abbildung 7:

Forest Plot zur Übereinstimmung der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie mit dem TTF-1-Ergebnis der endgültigen Histologie (n=72)

Abbildung 8:

Forest Plot der diagnostischen Kennzahlen des intraoperativen TTF-1-Schnelltests zur Vorhersage eines pulmonalen Adenokarzinoms für die Subgruppenanalyse (n=69)

Abbildung 9:

Darstellung der intraoperativen Bearbeitungszeiten des konventionellen Schnellschnitts sowie der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie (n=131)

Abbildung 10:

Intraoperative Anpassung des Resektionsausmaßes nach TTF-1-Rapid-Immunhistochemie-Ergebnis für die Subgruppenanalyse (n=70)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Klinisch relevante Unterschiede zwischen primären Lungenkarzinom und pulmonaler Metastase. Eigene Darstellung nach Hoffmann und Dienemann (2000), Mazzone et al. (2022), WHO (2021), Pastorino (2010) und S3- Leitlinie Lungenkarzinom 2025

Tabelle 2:

2x2-Kontingenztafel zur Übereinstimmung der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie mit der endgültigen Histologie (*Histologie=Goldstandard*)

Tabelle 3:

Operatives Vorgehen und finales Resektionsausmaß der Studienpopulation (N=14)

1. Einleitung

Das Lungenkarzinom, umgangssprachlich auch als Lungenkrebs bezeichnet, zählt weltweit zu den häufigsten und tödlichsten Krebserkrankungen. Histologisch wird zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small cell lung cancer, SCLC) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer, NSCLC) unterschieden wobei das NSCLC mit einem Anteil von etwa 80-85 % den überwiegenden Teil der Erkrankungen ausmacht. Innerhalb dieser Gruppe stellt das Adenokarzinom den häufigsten histologischen Subtyp dar und bildet den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit. In Deutschland ist das Lungenkarzinom nach dem Prostatakrebs die zweithäufigste Tumorerkrankung beim Mann, bei der Frau folgt es nach Brust- und kolorektalem Karzinom an dritter Stelle. Im Jahr 2023 erkrankten in Deutschland 24.850 Frauen und 33.490 Männer an einem malignen Lungentumor, während 18.349 Frauen und 26.614 Männer an dieser Erkrankung verstarben (Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland für 2023). Trotz erheblicher Fortschritte in Diagnostik, Therapie und Prävention ist die Prognose des NSCLC in fortgeschrittenen Stadien weiterhin ungünstig [1,2,3]. Die aktuellen deutschen Registerdaten zeigen für den Zeitraum 2020–2022 eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 23.6 % für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) und von 8.9 % für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) (69). Wie bei anderen malignen Erkrankungen ist die Prognose maßgeblich vom Krankheitsstadium abhängig [3,4,5,6]. Lungenkarzinome sind in frühen Stadien häufig symptomarm oder asymptomatisch und werden daher oft erst spät und nicht selten zufällig entdeckt [3,7].

Das therapeutische Vorgehen beim Lungenkarzinom richtet sich primär nach der histologischen Subtypisierung und nach der histologischen Klassifikation nach WHO/IARC und dem IASLC/UICC-Stadium [1,3,6]. Bei neu aufgetretenen Symptomen umfasst die Diagnostik unter anderem bildgebende Verfahren wie das Röntgen, laborchemische Untersuchungen sowie eine Bronchoskopie zur Probengewinnung mit anschließender histologischer Untersuchung. Sind malignomverdächtige Raumforderungen endobronchial nicht zugänglich, sollte eine chirurgische Histologiesicherung erfolgen [3,8,9,10]. In Abhängigkeit vom intraoperativen Schnellschnittergebnis kann der operative Eingriff auf eine onkologische Tumorresektion erweitert werden [3]. In der Vergangenheit haben Studien gezeigt, dass der Thyroideale Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1) ein sensitiver immunhistochemischer

Marker zur differenzierten Zuordnung primärer Lungenkarzinome, insbesondere von Adenokarzinomen, ist. Eine intraoperative TTF-1-Schnellimmunhistochemie kann demnach dazu beitragen, zwischen einem primären Lungenkarzinom und einer Metastase zu unterscheiden. Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, inwieweit die intraoperative Bestimmung der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie ein sinnvolles diagnostisches Instrument im Rahmen thoraxchirurgischer Eingriffe zur Differenzierung zwischen einem pulmonalen Primarius und einer möglichen Metastase darstellt. Der Analyse wird eine thematische Einführung zu den Grundlagen des Lungenkarzinoms sowie zur diagnostischen Bedeutung von TTF-1 vorangestellt.

1.1 Grundlagen Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist eine maligne Neubildung des Lungengewebes und zählt zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen beider Geschlechter (Abb.1). Es stellt weiterhin die häufigste Krebstodesursache dar. Die Inzidenz liegt in Deutschland aktuell bei etwa 55.000-60.000 Neuerkrankungen bei einer jährlichen Mortalität von rund 45.000 Fällen. Männer sind insgesamt häufiger betroffen als Frauen, mit Ausnahme des Adenokarzinoms. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren (Abb.2) [3,6,11].



Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2023 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs, C44) [66]

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2023
je 100.000 (alter Europastandard)

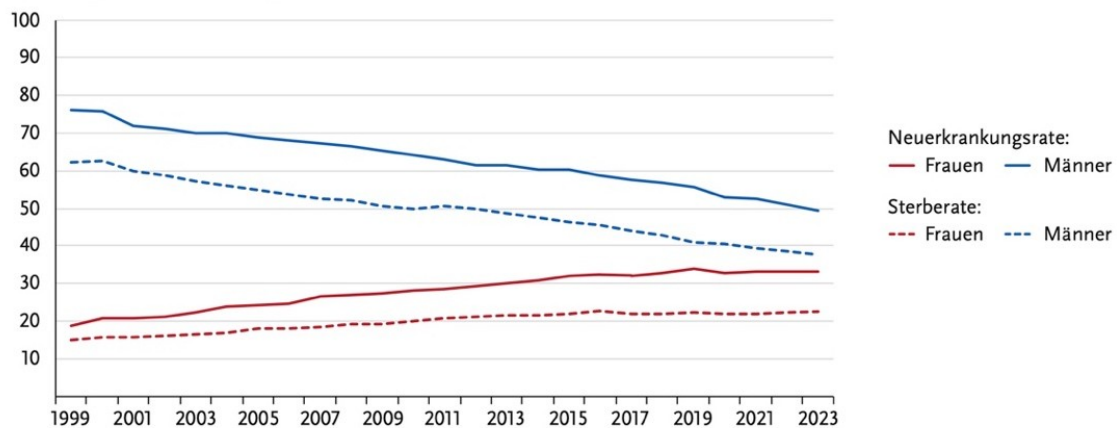


Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C 33- C34, Deutschland 1999-2023 je 100.000 (alter Europastandard) [66]

Als bedeutendster Risikofaktor für die Entstehung des Lungenkarzinoms gilt das Rauchen. In der Literatur wird beschrieben, dass etwa 89 % der Lungenkarzinome bei Männern und 83 % aller Lungenkrebsfälle bei Frauen auf das Rauchen zurückzuführen sind [12,13]. Auch das Passivrauchen ist mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert. Weitere Risikofaktoren wie Luftverschmutzung, Feinstaub und die berufliche Exposition spielen im Vergleich eine untergeordnete Rolle [12].

Etwa 9-15 % der Lungenkarzinome entstehen aufgrund einer beruflichen Exposition gegenüber krebserregenden Substanzen. Als Berufskrankheit werden derzeit Lungenkarzinome anerkannt, die nachweislich durch eine Exposition gegenüber Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Quarzstäuben oder Arsen entstanden sind [12]. Gemäß der aktuellen WHO- Klassifikation werden Lungenkarzinome histologisch in nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) und kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) unterschieden. Letztere weisen aufgrund der frühen Metastasierungsneigung insgesamt die ungünstigste Prognose auf. Das NSCLC umfasst mehrere histologische Subtypen. Mit einem Anteil von etwa 44-50 % stellt das Adenokarzinom den häufigsten Subtyp dar und ist typischerweise peripher lokalisiert sowie durch charakteristische immunhistochemische Marker wie TTF-1 und Napsin A gekennzeichnet. Das Plattenepithelkarzinom macht etwa 20-30 % der NSCLC aus und ist häufig zentral lokalisiert sowie eng mit Tabakkonsum assoziiert. Das großzellige Karzinom stellt eine seltene, undifferenzierte Form des NSCLC dar und gilt als Ausschlussdiagnose. Weitere seltene Subtypen, darunter das adenosquamöse Karzinom, werden ebenfalls dem NSCLC zugeordnet [12,15]. Anfänglich präsentieren

sich die Lungenkarzinome häufig asymptomatisch [3,7]. Als Warnsignale gelten unter anderem chronischer Husten über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen, Heiserkeit, Dyspnoe sowie ungewollter Gewichtsverlust. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Bluthusten und paraneoplastischen Syndromen kommen, wie beispielsweise dem Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung (SIADH), welches insbesondere beim kleinzelligem Lungenkarzinom beobachtet wird [3,6].

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom gehört neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung auch die Bildgebung mittels Röntgen Thorax in zwei Ebenen sowie ergänzend eine Computertomographie (CT) des Thorax [3,6]. Im Rahmen des Stagings erfolgt die Bildgebung des Schädels mittels cMRT oder cCT. Das mediastinale Staging zur Beurteilung des N-Status wird entweder mittels endobronchialen oder endoskopischem Ultraschall (EBUS/EUS) oder durch eine Mediastinoskopie, beispielsweise in Form einer videoassistierten mediastinalen Lymphadenektomie (VAMLA) durchgeführt. Bei zentral liegenden malignomverdächtigen Raumforderungen erfolgt in der Regel eine Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie (TBB) zur zytologischen und histologischen Sicherung [9,10]. Eine alternative diagnostische Möglichkeit ist eine CT- oder sonographisch gesteuerte Punktion bei peripher gelegenen Tumoren [16,17]. Ein weiteres diagnostisches Verfahren bietet ein FDG-PET/CT, das sowohl zur Herdcharakterisierung als auch zur Detektion des Lymphknotenstatus und der Fernmetastasierung, eingesetzt werden kann. Studien konnten zeigen, dass der Einsatz des PET/CT im präoperativen Staging zu einer signifikanten Reduktion unnötiger Thorakotomien führt [18,19]. Eine zielgerichtete Therapie, insbesondere beim fortgeschrittenen NSCLC, erfordert eine molekulargenetische Untersuchung, üblicherweise mittels Next-Generation-Sequencing (NGS). Hierfür sind unter anderem Marker wie EGFR-Exon-18- bis -21 Mutationen, ALK-Translokationen, ROS1-Translokationen, BRAF- V600- Mutationen sowie der PD-L1-Status zu bestimmen [18,19]. Weitere Tumormarker wie CYFRA 21 oder CEA werden aufgrund der begrenzten Sensitivität und Spezifität kaum noch verwendet [6]. Der abschließende diagnostische Schritt umfasst die Beurteilung der klinischen und funktionellen Operabilität, insbesondere mithilfe der Spirometrie und Bestimmung der Diffusionskapazität. Für eine geplante Lobektomie wird dabei in der Regel eine forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) von über 1,5 Litern sowie eine Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO, TLCO) von über 60 % des Sollwertes

gefordert. Ist die Operabilität anhand dieser Parameter nicht eindeutig zu beurteilen, sollten ergänzend eine Bodyplethysmographie, eine Spiroergometrie sowie gegebenenfalls eine Perfusionszintigraphie durchgeführt werden [20,21]. Nach abgeschlossener Diagnostik und Staginguntersuchung stehen verschiedene Therapien zur Verfügung. Die Auswahl der geeigneten Therapieform ist maßgeblich abhängig von der Tumorentität, dem Ausbreitungsstadium sowie den molekularbiologischen Eigenschaften. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien ist aufgrund der unterschiedlichen Mutationsstruktur eine personalisierte multimodale Therapie indiziert. Die Behandlung sollte daher in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum und auf Grundlage eines interdisziplinären Tumorkonferenzvotums erfolgen. Grundsätzlich lassen sich die therapeutischen Strategien wie folgt einteilen:

Bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im Frühstadium (I, resektabel) stellt die primäre chirurgische Resektion die Therapie der Wahl dar. In den Stadien II bis IIIA und bei ausgewählten Tumoren im Stadium IIIB wird abhängig von Tumorstadium und -ausdehnung, der PD-L1-Expression und dem Ausschluss von Treibermutationen präoperativ ein neoadjuvantes Konzept (Immun-Chemo-Therapie) empfohlen. Die neoadjuvante Radiochemotherapie wird nur noch in ausgewählten Fällen als Option angesehen. Abhängig vom pathologischen Stadium des Karzinoms und einer ggf. durchgeführten neoadjuvanten Therapie kann postoperativ eine adjuvante Chemotherapie, Immun- oder zielgerichtete Therapie indiziert sein.

Bei lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Tumoren (NSCLC) wird eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen. Im metastasierten Stadium erfolgt eine Systemtherapie (Chemo-, Immun- oder zielgerichtete Therapie), die abhängig von Tumorlokalisation und -ausdehnung durch eine lokale Strahlentherapie ergänzt werden kann [4,6,22].

Bei einem lokal begrenzten kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) wird in der Regel eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt. Kommt es unter dieser Therapie zu einer Voll- oder Teilremission ohne Tumorprogress wird in der Folge eine prophylaktische Schädelbestrahlung und eine konsolidierende Immuntherapie empfohlen. Im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium erfolgt beim SCLC eine kombinierte Immunchemotherapie [4,6,22].

Die Prognose des Lungenkarzinoms ist in hohem Maße vom Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig. So beträgt die relative 5-Jahres-

Überlebensrate im Frühstadium bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen über 60 %, während sie beim metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom unter 10 % und bei kleinzelligen Lungenkarzinomen unter 5 % liegt [2]. In der aktuellen Version der S3-Leitlinie für das Lungenkarzinom nehmen Prävention und Früherkennung, aufgrund der hohen Letalität der Erkrankung und durch häufig späten Diagnosestellung, eine wichtige Rolle ein. Auf Grundlage einer Risiko-Nutzen-Analyse wurde eine Kann-Empfehlung zur CT-basierten Früherkennungsuntersuchung bei definierten Risikogruppen ausgesprochen. Als Risikogruppe gelten aktive Raucherinnen und Raucher sowie ehemalige Raucher mit einem Konsum von mindestens 15 Zigaretten pro Tag über mindestens 25 Jahre oder von mindestens 10 Zigaretten pro Tag über mindestens 30 Jahre. Bei ehemaligen Rauchern darf eine Nikotinkarenz von höchstens zehn Jahren vorliegen [6]. Durch die Implementierung eines organisierten Low-Dose-CT (LDCT)-Screenings für Hochrisikopatientinnen und -patienten ab April 2026 sollen Lungenkarzinome in einem früheren Stadium entdeckt werden, in dem eine kurativ oder prognostisch günstigere Therapie möglich ist. Ziel des Screenings ist die Detektion pulmonaler Rundherde (Noduli), die potenziell auf ein Lungenkarzinom hinweisen können. Gemäß aktueller S3-Leitlinie, radiologischen Standards (z.B. Lung-RADS® Version 1.1, NELSON-Algorithmus) sowie den Vorgaben des G-BA werden radiologische Zufallsbefunde und im LDCT-Screening identifizierte Rundherde anhand definierter Bewertungskriterien klassifiziert und einer konservativen oder chirurgischen Maßnahme zugeführt [23,24,25,26].

1.2 Primäres Lungenkarzinom und pulmonale Metastasen

Die Differenzierung zwischen primärem Lungenkarzinom und pulmonaler Metastase (vgl. Tab.1) ist von zentraler klinischer Bedeutung, da sie unmittelbare Konsequenzen für das operative Vorgehen, die onkologische Therapieplanung und die Prognose hat. Während primäre Lungenkarzinome ihren Ursprung im Bronchial-oder Lungenparenchym haben, sind pulmonale Metastasen Ausdruck einer systemischen Tumorerkrankung und gehen von einem extrapulmonalen Primärtumor aus. Dabei ist die Lunge nach der Leber das zweithäufigste Organ für hämatogene Metastasen. Eine Metastasierung ist ein entscheidendes Kriterium für die Malignität eines Tumors und häufig prognosebestimmend für den Krankheitsverlauf. Primärtumore, die typischerweise hämatogen in die Lunge metastasieren, sind unter anderem das

Mammakarzinom und das kolorektale Karzinom. Auch für Sarkome und Schilddrüsenkarzinome ist die Lunge das initiale Metastasierungsorgan [6,27,28]. Abhängig vom Krankheitsstadium und -verlauf zeigen sich charakteristische radiologische Befunde. So werden Rundherde als kleine, meist unter 3 cm rundliche oder ovale Läsionen im Lungengewebe beschrieben, die sowohl benigne als auch maligne Ursachen haben können [29]. Raumforderungen hingegen sind in der Regel größer und verdrängen umliegendes Gewebe oder infiltrieren Nachbarstrukturen und sind daher stets weiter abklärungsbedürftig. Zeigt sich radiologisch ein unklarer oder suspekter Rundherd (z.B. > 8 mm, Wachstum, unregelmäßiger Begrenzung) oder besteht bei bekanntem Primärtumor der Verdacht auf eine Metastase, stellt die Abklärung mittels video-assistierter Thorakoskopie (VATS) mit Keilresektion und intraoperativer Schnellschnittuntersuchung ein wesentliches Verfahren der thoraxchirurgischen Diagnostik dar [6,30].

Tabelle 1: Klinisch relevante Unterschiede zwischen primären Lungenkarzinom und pulmonaler Metastase. Eigene Darstellung nach Hoffmann und Dienemann (2000), Mazzone et al. (2022), WHO (2021), Pastorino (2010) und S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2025

Kriterium	Primäres Lungenkarzinom	Pulmonale Metastase
Ursprung	Primär aus dem bronchialen oder alveolären Epithel der Lunge	Sekundäre Absiedelung eines extrathorakalen Primärtumors (hämatogen oder lymphogen).
Häufigkeit	Weltweit eine der häufigsten soliden Tumorerkrankungen	Als sekundäre Manifestation sehr häufig
Typische Histologie	Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom	Morphologie- und Differenzierungsmuster entspricht dem Primärtumor
Anzahl der Läsionen	Meist solitär; multiple Läsionen möglich, aber deutlich seltener	Häufig multiple, solitäre Metastasen möglich
Lokalisation	Häufig zentral oder peripher, oft mit Bezug zu Bronchien.	Meist peripher, subpleural; zufällige Verteilung im Lungenparenchym.
Radiologisches Erscheinungsbild	Spikulierte, unscharf begrenzte Läsion; Zeichen der Infiltration.	Rundliche, scharf begrenzte Knoten („cannonball“-Metastasen möglich).
Lymphknotenbefall	Häufiger hilärer und mediastinaler Lymphknotenbefall (N-Staging).	Seltener; Lymphknotenbefall spricht für systemische Tumorausbreitung.
Therapeutische Konsequenz	Staging-abhängige Therapie: Resektion, systemische Therapie, ggf. Radiotherapie.	Metastasektomie bei selektierten Patienten; Therapie abhängig vom Primärtumor.

1.3 Klinisches Dilemma bei unklaren pulmonalen Rundherden

Pulmonale Rundherde sind runde oder ovale Läsionen mit einem Durchmesser von unter 3 cm, die häufig zufällig im Röntgen Thorax oder in der Computertomographie entdeckt werden. Die Prävalenz pulmonaler Rundherde steigt u.a. durch das etablierte LDCT-Screening. Dabei ist der Großteil der Befunde benigne, jedoch entfällt ein klinisch relevanter Anteil auf Lungenkarzinome. Die Malignitätswahrscheinlichkeit steigt mit zunehmender Herdgröße, progredientem Wachstum im Verlauf sowie bei erhöhtem klinischem Risiko, beispielsweise einer bekannten malignen Vorerkrankung. Unter den malignen Lungenrundherden stellt das primäre Adenokarzinom der Lunge mit einem Anteil von etwa 50 % den häufigsten histologischen Typ dar [23,31,32,33,34]. Pulmonale Rundherde mit einem Durchmesser von über 1 cm gelten grundsätzlich als malignomverdächtig, solange eine benigne Genese nicht eindeutig ausgeschlossen ist [31,33,35,36]. Die definitive Diagnose erfordert eine histopathologische Sicherung. Die verfügbaren präoperativen bildgebenden Verfahren ermöglichen keine definitive Dignitätszuordnung, sondern lediglich eine Wahrscheinlichkeitseinschätzung [23]. Auch minimalinvasive Biopsie-Verfahren sind von Größe und Lokalisation des Rundherdes abhängig und daher technisch bei kleineren Befunden limitiert sowie mit einer relevanten Fehlerrate behaftet [37,38]. Daraus ergibt sich ein zentrales klinisches Dilemma bei der Abklärung unklarer pulmonaler Rundherde. Einerseits besteht das Risiko einer Untertherapie, wenn ein maligner Befund nicht identifiziert und behandelt wird, was insbesondere bei potenziell kurativ therapierbaren Frühstadien zu einer relevanten Prognoseverschlechterung führen kann. Andererseits ist eine operative Abklärung mit dem Risiko einer Übertherapie verbunden, da ein relevanter Anteil pulmonaler Herde benigne ist und eine Resektion in diesen Fällen eine unnötige chirurgische Belastung darstellt [30,32,34,39]. Dieses Dilemma zeigt sich parallel auch im intraoperativen Setting.

Wird bei einem Patienten mit einem malignitätsverdächtigen Rundherd eine operative Exploration durchgeführt, besteht ohne zusätzliche intraoperative Diagnostik keine sichere Grundlage für die Entscheidung über das notwendige Resektionsausmaß. Eine alleinige Keilresektion ohne intraoperative histopathologische Untersuchung würde keine definitive Diagnosestellung ermöglichen und könnte Folgeeingriffe im Sinne einer anatomischen Resektion nach sich ziehen. Für die Patientinnen und Patienten kann dieses Vorgehen eine zusätzliche Narkosebelastung, einen verlängerten

Krankenhausaufenthalt, ein erhöhtes perioperatives Risiko sowie eine potenziell prognostisch relevante Verzögerung der Behandlung bedeuten. Im umgekehrten Fall besteht ohne intraoperativ histologische Diagnosesicherung das Risiko einer inadäquaten Therapieentscheidung. Eine ausgedehntere Lungenresektion bei benignem Befund ginge mit einem unnötigen Verlust von funktionellem Lungenparenchym und einer vermeidbaren chirurgischen Morbidität einher. Vor diesem Hintergrund kommen den intraoperativen diagnostischen histologischen Verfahren eine zentrale Bedeutung zu. Die Möglichkeit, während des chirurgischen Eingriffs eine definitive Dignitätsbestimmung zu erhalten, erlaubt eine unmittelbare Anpassung des operativen Vorgehens und kann Zweiteingriffe sowie unnötige erweiterte Resektionen vermeiden. Daher rücken neben dem konventionellen Schnellschnittverfahren zunehmend immunhistochemische Marker in den Fokus. Die Implementierung beschleunigter Methoden zum Nachweis spezifischer zellulärer und molekularer Merkmale ermöglicht es, bereits im Ersteingriff das operative Vorgehen an die zugrunde liegende Pathologie anzupassen.

1.4 Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1)

Der Thyreoidale Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1, auch NKX2-1) ist ein zentraler regulatorischer Transkriptionsfaktor. TTF-1 spielt eine wesentliche Rolle in der Entwicklung und Funktion der Schilddrüse, der Lunge und des Gehirns. Das zugrunde liegende Gen, NKX2-1 befindet sich auf dem Chromosom 14 (14q13.3) und codiert ein Protein, das eine spezifische Bindung an DNA-Sequenzen vermittelt. Dadurch ist eine gezielte Steuerung der Genexpression in verschiedenen Geweben möglich. In der Schilddrüse reguliert TTF-1 die Expression wichtiger Gene für die Hormonbiosynthese, unter anderem das Thyreoglobulin und die Thyreoperoxidase. Im Gehirn, vor allem im Vorderhirn, wirkt TTF-1 bei der Differenzierung bestimmter neuronaler Zelltypen mit und trägt zur Organisation der zentralnervösen Strukturen bei [40,41,42, 43]. In der Lunge kommt TTF-1 eine zentrale funktionelle Bedeutung zu. Es ist an der Lungenmorphogenese, der Differenzierung von Lungenepithelzellen (Pneumozyten Typ II) sowie der Transkription von Surfactant-Proteinen (SP-A, SP-B und SP-C) und sekretierten Proteinen aus Club-Zellen beteiligt [40,44]. Welche Rolle TTF-1 in der Genese des Lungenkarzinoms spielt, ist bislang nicht abschließend geklärt. Lange Zeit wurde angenommen, dass TTF-1 als Protoonkogen wirkt und insbesondere beim

Adenokarzinom der Lunge die Zellproliferation und Angiogenese beeinflusst [41,45,46,47]. Aktuelle Arbeiten zeigen jedoch, dass TTF-1 zum einen das Tumorwachstum beim Lungenkarzinom hemmen und zum anderen den klinischen Verlauf beeinflussen kann [40,48].

Darüber hinaus besitzt TTF-1 eine prognostische Bedeutung. Zahlreiche retrospektive Studien untersuchten die Vorhersagekraft von TTF-1 beim NSCLC, insbesondere von Lungenadenokarzinomen. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2006 war eine TTF-1-Positivität in der auf Lungenadenokarzinome beschränkten Analyse uneinheitlich mit dem Überleben assoziiert: Während eine Studie eine signifikant reduzierte Überlebensrate zeigte, berichteten vier Studien über eine signifikant verbesserte Überlebensrate [11,44]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass TTF-1 ein hochspezifischer immunhistochemischer Marker für das primäre Lungenadenokarzinom ist [49,50,51,52]. So zeigte beispielsweise eine klinische Studie aus dem Jahre 2008, dass bei allen primären Adenokarzinomen sowie kleinzelligen Karzinomen eine nukleare Immunreaktivität für TTF-1 nachweisbar war. Bei Plattenepithelkarzinomen war der TTF-1-Test hingegen durchgehend negativ. Bei metastasierten Tumoren war der TTF-1 mit Ausnahme eines von der Schilddrüse ausgehenden Falls negativ [51]. Für den Marker TTF-1 konnten mittels konventioneller Immunhistochemie (IHC) eine diagnostische Sensitivität von 86 % und Spezifität von 75 % ermittelt werden [11,53,54]. Weitere Ergebnisse zeigen, dass der immunhistochemische Nachweis eines zelltypspezifischen Transkriptionsproteins der Lunge ein nützliches Verfahren zur Diagnose von Lungenadenokarzinomen darstellt [52]. Die genannten Ergebnisse beziehen sich auf die konventionelle Immunhistochemie und belegen deren hohe diagnostische Leistungsfähigkeit. Der intraoperative klinische Einsatz ist jedoch aus Zeitgründen begrenzt.

1.5 Rapid Immunhistochemie

Die Einführung der Rapid-Immunhistochemie für TTF-1 erfolgte erstmals in mehreren klinischen Studien zwischen 2011 und 2013. Konno et al. beschreiben die Validierung eines in ihrer Arbeitsgruppe etablierten Verfahrens, das eine Immunhistochemie innerhalb von 20 Minuten ermöglicht. 82 Patienten mit Lungentumoren wurden zwischen Mai 2011 und September 2013 untersucht. Die Autoren konnten zeigen, dass die Rapid-Immunhistochemie im Vergleich zur konventionellen Immunhistochemie eine

hohe diagnostische Sicherheit aufweist und für die intraoperative Diagnostik von großer Bedeutung ist [55]. Eine weitere von Konno et al. publizierte Studie untersuchte im gleichen Zeitraum 61 Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Rundherden. Das beschriebene Verfahren ermöglichte eine immunhistochemische Untersuchung innerhalb von 20 Minuten. Die Ergebnisse bestätigen die klinische Nützlichkeit einer Rapid-Immunhistochemie für TTF-1 bei der intraoperativen Diagnose von Lungenadenokarzinomen [49].

2. Fragestellung und Ziel

Ziel dieser Arbeit ist es zu prüfen, ob die diagnostische Genauigkeit der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie im Vergleich zur endgültigen histopathologischen Untersuchung ausreichend hoch ist und ob das Testergebnis die intraoperative Entscheidungsfindung hinsichtlich des Resektionsausmaßes unterstützt. Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz des NSCLC, insbesondere des Lungenadenokarzinoms, sowie der limitierten Aussagekraft präoperativer Diagnostik bei unklaren pulmonalen Rundherden soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob die intraoperative Rapid-Immunhistochemie eine sinnvolle Ergänzung zur konventionellen intraoperativen Diagnostik darstellt. Dementsprechend soll die diagnostische Testgüte der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie untersucht werden, insbesondere im Hinblick auf Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative prädiktive Werte. Darüber hinaus soll der klinische Nutzen der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie zur Steuerung chirurgischer Strategien bei nicht eindeutig diagnostizierten Lungentumoren geprüft werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Die Daten wurden retrospektiv aus Patientenakten und histopathologischen Befunden der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Thoraxchirurgie sowie der Klinik für Pathologie des Bundeswehrzentralkrankenhauses (BwZKrhs) Koblenz erhoben. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten bei denen im Zeitraum von Januar 2017 bis Dezember 2022 ein thoraxchirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. Die Auswertung erfolgte ausschließlich retrospektiv;

zusätzliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen wurden nicht durchgeführt. Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden retrospektiv erhoben und ausschließlich in anonymisierter Form ausgewertet. Ein Rückschluss auf einzelne Patientinnen und Patienten war zu keinem Zeitpunkt möglich. Aufgrund der Verwendung anonymisierter Daten sowie der nicht-interventionellen Auswertung bereits vorhandener klinischer Informationen war gemäß den geltenden berufsrechtlichen Bestimmungen keine Beratung beziehungsweise kein gesondertes Ethikvotum der zuständigen Ethik-Kommission erforderlich. Diese Vorgehensweise ist im Land Rheinland-Pfalz durch das Landeskrankenhausgesetz (§ 36, § 37) rechtlich abgedeckt.

3.2 Studienpopulation und Ablauf

Die Datengrundlage dieser Arbeit bildeten retrospektiv erhobene klinische und histopathologische Befunde von 377 Patientinnen und Patienten aus dem klinischen Informationssystem des BwZKrhs. Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich anhand bereits vorhandener Unterlagen im Zeitraum März bis August 2023. Hierzu zählten Operationsberichte, histopathologische Befunde einschließlich immunhistochemische Ergebnisse sowie Krankenakten mit relevanten klinischen Angaben. Für alle Patientinnen und Patienten wurden demographische Daten (Alter und Geschlecht) sowie präoperative klinische Informationen erfasst. Hierzu zählten die initiale Aufnahmediagnose, bildgebende Befunde, der ASA-Score, Angaben zur Rauch- und Malignomanamnese sowie relevante Komorbiditäten. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie, die abschließende Histologie sowie die entsprechende histologische Typisierung dokumentiert. Aus den Operationsberichten wurden Informationen zu Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs gewonnen. Die histopathologischen Befunde lieferten Angaben zur Tumorentität, zum Differenzierungsgrad sowie zu morphologischen und immunhistochemischen Charakteristika. Hierzu zählte insbesondere die immunhistochemische Expression von TTF-1, die im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowohl intra- als auch postoperativ bestimmt wurde. Bezüglich der intraoperativen Prozessdauer wurden die Bearbeitungszeiten des konventionellen Schnellschnitts sowie der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie erfasst. Als Beginn der Zeitmessung wurde der dokumentierte Probeneingang in der Pathologie definiert, als Endpunkt der Zeitpunkt der telefonischen Befundübermittlung an den Operationssaal.

Für die TTF-1-Rapid-Immunhistochemie wurde Beginn der Gewebeaufarbeitung als Startzeitpunkt definiert und die telefonische Übermittlung des Befundes als Endpunkt. Die erhobenen Daten wurden systematisch strukturiert und in eine studienspezifische Microsoft-Excel-Tabelle überführt. Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte gemäß der UICC-Klassifikation (8. Auflage). Die Erhebung der untersuchten Daten erfolgte im Kontext lokal standardisierter organisatorischer und diagnostischer Abläufe, die im Folgenden näher beschrieben und in Abbildung 3 dargestellt werden. Während des laufenden thoraxchirurgischen Eingriffs wurde das auf Dignität zu prüfende Lungengewebe mittels Keilresektion reseziert und anschließend unmittelbar als Nativpräparat in die Pathologie verbracht. Nach Einsendung des Resektats erfolgte zunächst die Gefrierschnittpräparation mit Anfertigung von drei Gewebeschnitten. Von den drei angefertigten Schnitten wurden zwei gemäß dem standardisierten Schnellschnittprotokoll mit Hämatoxylin- Eosin sowie Toluidinblau gefärbt und lichtmikroskopisch beurteilt. Nach Indikationsstellung durch den Pathologen wurde in ausgewählten Fällen ergänzend eine TTF-1-Rapid-Immunhistochemie durchgeführt. Im weiteren Verlauf erfolgte die telefonische Rückmeldung des Befundes an die operierende Chirurgin bzw. den operierenden Chirurgen. In Abhängigkeit vom Schnellschnittergebnis sowie dem Ergebnis der Rapid-Immunhistochemie wurde der chirurgische Eingriff entsprechend erweitert oder beendet. Im Studienzeitraum wurde für jede intraoperative TTF-1-Rapid-Immunhistochemie das EnVision Flex High pH (Code GV800; Dako Denmark A/S, Glostrup, Dänemark) Kit in Kombination mit dem monoklonalen Maus-Antikörper gegen TTF-1 (TTF-1, Klon 8G7G3/1) verwendet. Alle intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie erfolgten gemäß einem standardisierten, hausintern validierten Färbeprotokoll der Klinik für Pathologie des BwZKrhs, das in Abbildung 4 dargestellt ist.

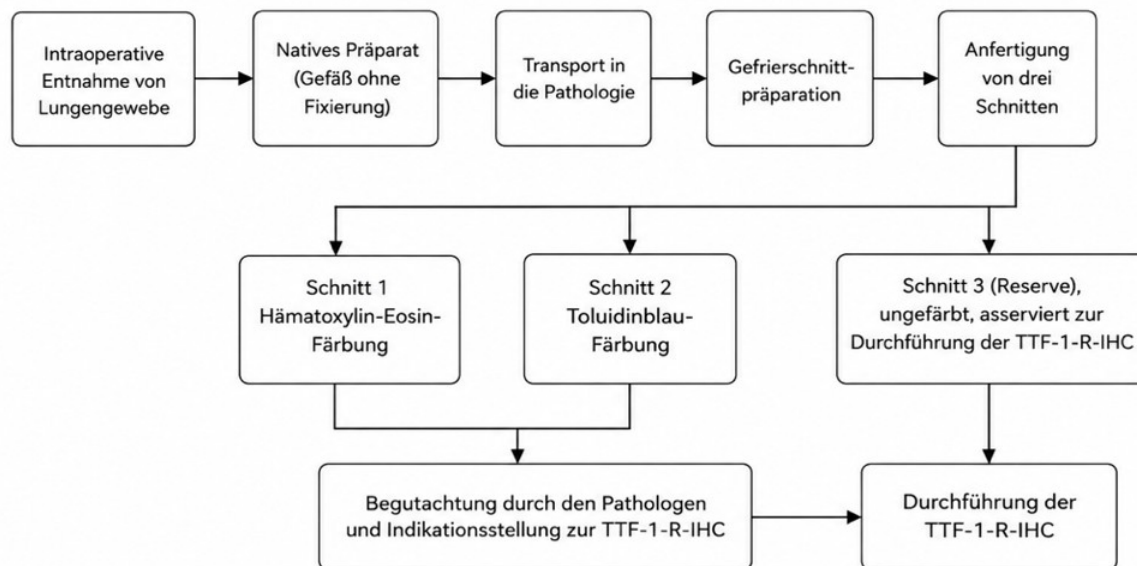


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Workflows der intraoperativen Gefrierschnittdiagnostik von Lungengewebe am BwZKrhs, Koblenz

TTF-1-Rapid- Immunhistochemie am Gefrierschnitt

Intraoperative Zusatzdiagnostik bei Verdacht auf pulmonales
Adenokarzinom

Voraussetzungen:

- Anmeldung aus dem OP • zusätzlicher Gefrierschnitt
 - Kontrollschnitte ≤ 6 Monate alt • Auftauen des Kontrollschnitts
-

Durchführung:

1. Anfertigung eines 5µm dicken Gefrierschnitts, Lufttrocknung für 30 Sekunden
 2. Fixierung in Aceton für 2 Minuten bei Raumtemperatur
 3. Inkubation mit Wasserstoffperoxid (H₂O₂; DAKO) für 15 Sekunden, anschließende PBS-Spülung (isotone Pufferlösung)
 4. Inkubation mit TTF-1-Antikörper für 5 Minuten, PBS-Spülung
 5. Inkubation mit EnVision™ Flex/HRP- Reagenz für 5 Minuten, PBS- Spülung
 6. Entwicklung mit Diaminobenzidinlösung (DAB- Lösung) für 2 Minuten, Spülung mit Aqua dest.
 7. Einfärben mit Hämatoxylin für 30 Sekunden, Bläuen im Leitungswasser
 8. Entwässerung in Alkoholreihe
 9. Eindecken des Schnittes
-

Gesamtdauer circa 20 Minuten

Abbildung 4: Schematische Übersicht der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie am Gefrierschnitt am BwZKrhs Koblenz

In die vorliegende Studie wurden zunächst 377 thoraxchirurgische Lungeneingriffe eingeschlossen, die mittels OPS-Codes (OPS 5-322, 5-323, 5-324, 5-325, 5-327 & 5-328) über das Controlling System des BwZKrhs identifiziert wurden. Auf Grundlage der intraoperativen Schnellschnittmikroskopie wurden 226 Proben (N=226) bereits initial als nicht vereinbar mit einem primären Lungenkarzinom beurteilt. In diesen Fällen wurde konsequenterweise keine TTF-1-Rapid-Immunhistochemie durchgeführt, da sich aus der morphologischen Beurteilung keine diagnostische Indikation ergab. Innerhalb dieser Gruppe wurden 31 Fälle (n=31) als pulmonale Metastase klassifiziert. In sieben dieser Fälle (n=7) erfolgte ergänzend eine immunhistochemische TTF-1-Bestimmung. Die verbleibenden 151 Fälle (n=151) zeigten in der endgültigen histopathologischen Aufarbeitung ein primäres Lungenkarzinom. Innerhalb dieses Kollektivs wurde bei 70 Fällen (n=70) eine TTF-1-Rapid-Immunhistochemie durchgeführt. Die Differenz zwischen Gesamtzahl der primären Lungenkarzinome und der Anzahl der durchgeführten TTF-1-Testungen lässt sich im retrospektiven Datenmaterial im Wesentlichen auf drei Faktoren zurückzuführen.

- Bereits histologisch gesichertes Lungenkarzinom
- Komplettierungsresektion
- uneindeutige oder nicht verwertbare Ergebnisse der Rapid-Immunhistochemie

Im weiteren Verlauf wurden alle Fälle betrachtet, bei denen eine intraoperative TTF-1-Rapid-Immunhistochemie durchgeführt worden war. Hierzu zählten sowohl die primären Lungenkarzinome (n=70) als auch ausgewählte Fälle pulmonaler Metastasen mit ergänzender intraoperativen Rapid-Immunhistochemie (n=7). Diese beiden Kollektive wurden zu einem gemeinsamen Untersuchungskollektiv zusammengeführt (n=77). Anschließend erfolgte die Überprüfung der Auswertbarkeit der Fälle. Fälle mit fehlender endgültiger histopathologischer Diagnose sowie uneindeutigen oder nicht verwertbaren Testergebnissen wurden ausgeschlossen. Die verbleibenden 72 Fälle bildeten das finale Untersuchungskollektiv und gingen in die statistische Auswertung ein. Die Herleitung des finalen Untersuchungskollektivs ist in Abbildung 5 dargestellt.

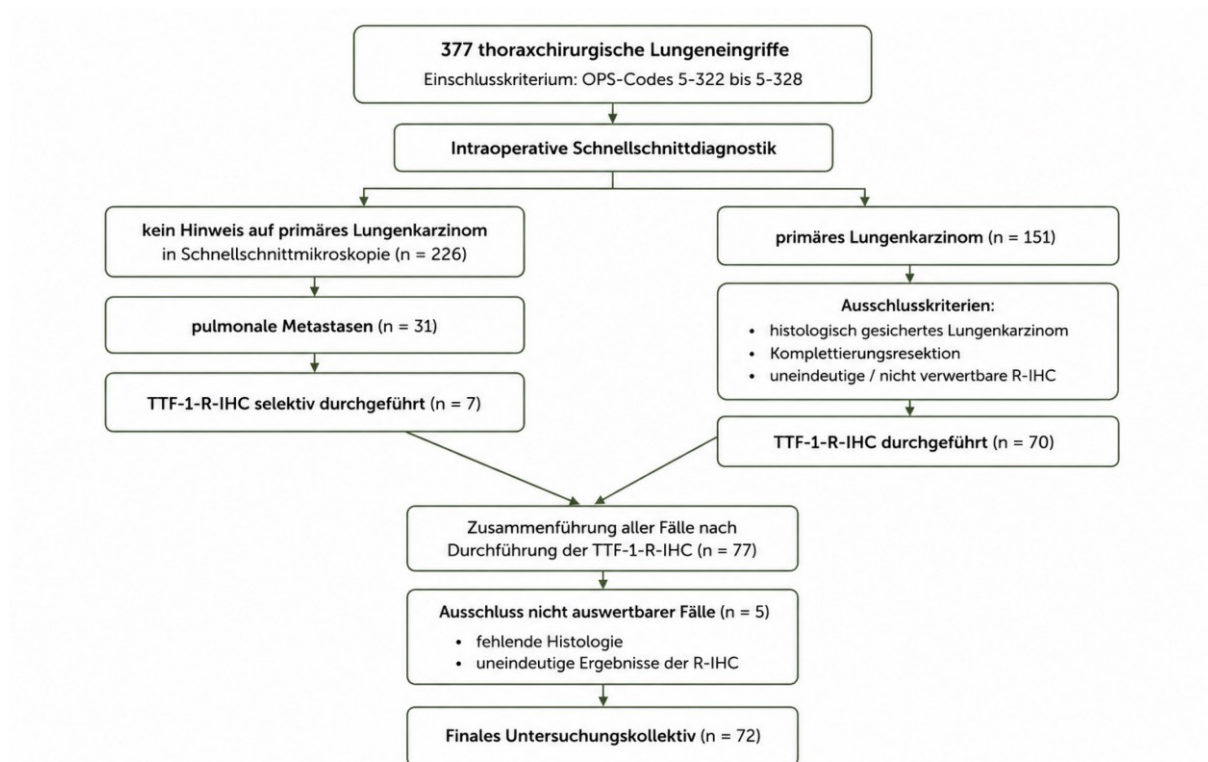


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Herleitung des finalen Untersuchungskollektivs (n=72)

3.3 Operatives Vorgehen

Die Wahl des operativen Verfahrens erfolgt in Abhängigkeit von Tumorlokalisation, Tumorausdehnung, intraoperativem histologischen Befund und der individuellen funktionellen Operabilität. Im Folgenden werden die operativen Resektionstechniken dargestellt.

Die Keilresektion stellt eine nicht-anatomische Lungenresektion dar und wird primär zur diagnostischen Abklärung eines unklaren pulmonalen Rundherdes eingesetzt. Ziel ist die Gewinnung von repräsentativem Tumorgewebe bei möglichst geringem Verlust an funktionellem Lungenparenchym. Die Resektion erfolgt mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum Läsionsrand und eignet sich besonders für periphere Rundherde. Die Segmentresektion ist die anatomische Resektion eines einzelnen Lungensegments unter systematischer Darstellung und Durchtrennung der segmentalen Gefäß- und Bronchialstrukturen. Die Lobektomie umfasst die anatomische Entfernung eines gesamten Lungenlappens sowie die Darstellung und das Absetzen der dazugehörigen Gefäß- und Bronchialstrukturen. Segmentresektion und Lobektomie gelten als Standardverfahren bei malignen pulmonalen Tumoren und ermöglichen,

ergänzt durch eine systematische interlobäre, hiläre und mediastinale Lymphknotendisektion, eine vollständige onkologische Resektion [5,6,12]. Die Festlegung des endgültigen Resektionsausmaßes erfolgte intraoperativ in Abhängigkeit vom Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung einschließlich der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie. Bei initial durchgeführter Keilresektion wurde bei Nachweis eines malignitätssuspekten bzw. TTF-1-positiven Befundes die chirurgische Resektion im Sinne einer anatomischen Resektion erweitert, sofern eine funktionelle Operabilität gegeben war. Das Ausmaß richtete sich nach Tumorlokalisierung, funktioneller Reserve und intraoperativen Befunden. Im Rahmen der Auswertung wurden die Häufigkeit der Resektionserweiterung, die jeweils durchgeführte Resektionsform sowie der Zusammenhang zwischen TTF-1-Status und intraoperativer Therapieentscheidung untersucht.

3.4 Intraoperative Entscheidungsfindung bei unklarem pulmonalen Rundherd

Die intraoperative Entscheidungsfindung bei den Patientinnen und Patienten, die einen thoraxchirurgischen Eingriff erhielten, erfolgte nicht standardisiert, sondern im Rahmen einer individualisierten und klinischen Beurteilung. Ziel war dabei intraoperativ zu indizieren ob eine Erweiterung des operativen Verfahrens notwendig und unter vertretbarem perioperativem Risiko durchführbar ist. Dabei wurden präoperativ erhobene klinische, funktionelle, radiologische sowie onkologische Parameter berücksichtigt. Die funktionelle Operabilität und operative Belastbarkeit wurden anhand apparativer Untersuchungen, insbesondere der Spirometrie und Diffusionskapazität, beurteilt. Diese Parameter bildeten eine wesentliche Grundlage für die Festlegung des maximal vertretbaren operativen Vorgehens. Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer metastatischen versus primär pulmonalen Genese des Rundherdes wurde die onkologische Anamnese erhoben. Ergänzend wurden die Ergebnisse der präoperativen bildgebenden Diagnostik, einschließlich Computertomographie und PET/CT-Untersuchung in den Entscheidungsprozess mit einbezogen. Intraoperative Ergebnisse aus der Schnellschnittmikroskopie und TTF-1-Rapid-Immunhistochemie flossen in die Entscheidungsfindung ebenfalls mit ein. Auf Basis der prä- und intraoperativ gewonnenen Informationen erfolgte eine abschließende Risiko-Nutzen Abwägung bei der der potenzielle diagnostische und therapeutische Mehrwert eines erweiterten operativen Vorgehens dem individuellen perioperativen

Risiko gegenübergestellt wurde. Dabei wurden auch mögliche Folgeeingriffe, insbesondere die Notwendigkeit einer späteren Komplettierungsresektion, berücksichtigt. Ziel war es, eine für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten angemessene operative Strategie zu wählen und zusätzliche operative Belastungen zu vermeiden.

3.5 Statistik

Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgten deskriptiv mithilfe von Microsoft Excel 2023 (Version 16.77). Kontinuierliche, annähernd normal verteilte Variablen (z.B. Alter, BMI) wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Für nicht-normal verteilte oder zeitabhängige Variablen (z.B. Bearbeitungszeit der intraoperativen Diagnostik) erfolgte die Darstellung als Median mit Interquartilsabstand (IQR), da diese Kenngrößen gegenüber Ausreißern robuster sind und die Verteilung der Daten adäquater abbilden. Es wurden Kohortencharakteristika dokumentiert, einschließlich Body Mass Index (BMI), ASA-Score, Rauch- und Malignomanamnese sowie relevante Komorbiditäten. Aufgrund unvollständiger Dokumentation lagen für einzelne Variablen (z.B. Rauchanamnese, BMI) nicht für alle Patientinnen und Patienten auswertbare Daten vor. Die deskriptive Auswertung erfolgt daher variablenbezogen anhand der jeweils verfügbaren Fallzahlen. Fehlende Werte wurden nicht ergänzt. Weiterhin wurden Art und Umfang des operativen Eingriffs erfasst. Das operative Vorgehen sowie das finale Resektionsausmaß wurden zunächst für das Gesamtkollektiv analysiert. Hierzu erfolgt eine deskriptive Auswertung des gewählten Zugangsweges sowie der durchgeführten Resektionsverfahren. Für die Subgruppe der Fälle mit intraoperativ durchgeführter TTF-1-Rapid-Immunhistochemie wurde eine gesonderte Analyse vorgenommen. In diesem Zusammenhang wurde untersucht, in welchem Anteil der Fälle nach Vorliegen des intraoperativen Befundes eine Anpassung des initialen Resektionsverfahrens erfolgte und welche Form der Resektionserweiterung durchgeführt wurde. Die genannten Variablen wurden deskriptiv analysiert und als absolute und relative Häufigkeiten (n, %) dargestellt. Die in der Pathologie angewandten Verfahrensschritte, einschließlich des Färbeprotokolls, der Durchführung der Rapid-Immunhistochemie sowie der Schnellschnittmikroskopie wurden standardisiert durchgeführt und bereits in einem separaten Abschnitt detailliert beschrieben. Diese Angaben dienen der Nachvollziehbarkeit der diagnostischen

Methodik, gingen jedoch nicht in die statistische Auswertung ein. Die in der Pathologie erhobenen Daten wurden tabellarisch erfasst und deskriptiv ausgewertet. Hierzu zählten die für die Durchführung der intraoperativen Rapid-Immunhistochemie sowie für die Schnellschnittuntersuchung benötigte Zeit. Zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit des Tests wurde das Ergebnis der intraoperativen Rapid-Immunhistochemie mit dem TTF-1-Befund der finalen histopathologischen Untersuchung als Goldstandard verglichen. Die Berechnung der diagnostischen Testgüte erfolgt auf Grundlage einer 2×2-Kontingenztafel. Hieraus wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) sowie negativer prädiktiver Wert (NPV) und Accuracy berechnet. Zur Abschätzung der statistischen Unsicherheit der diagnostischen Kenngrößen wurden 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Die 95%-Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität wurden nach der Clopper-Pearson-Methode unter Verwendung des frei verfügbaren MedCalc Diagnostik Test Calculator (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgien) berechnet. Da TTF-1 als Marker eine hohe Sensitivität für das Lungenadenokarzinom aufweist, erfolgte ergänzend ein Vergleich der intraoperativen Rapid-Immunhistochemie mit der endgültigen Tumorentität, um die klinische Aussagekraft des Markers im intraoperativen Kontext zu evaluieren. Hierzu wurden die Ergebnisse der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie den histologisch gesicherten Tumorentitäten gegenübergestellt und deskriptiv ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 151 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 65 weiblich (43 %) und 86 männlich (57 %). Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 72,5 Jahre (Standardabweichung $\pm 9,19$).

Bezüglich der Rauchanamnese lagen Angaben von 117 Patientinnen und Patienten vor. Davon waren 91 Patientinnen und Patienten aktive oder ehemalige Raucher und 26 Nie-Raucher. Die mediane kumulative Rauchbelastung betrug 40 Pack-years (IQR 30-50). Angaben zur Malignomanamnese lagen für 148 der 151 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor; bei 59 (40 %) bestand eine Tumorerkrankung in der Vorgeschichte. Bei positiver Malignomanamnese waren Lungenkarzinome (n=22) am häufigsten vertreten, gefolgt von Prostatakarzinomen (n=15) und Oropharynxkarzinomen (n=7). Darüber hinaus fanden sich Urothel- und Blasenkarzinome (n=5) sowie Mammakarzinome (n=5). Weitere Primärtumoren traten

jeweils nur in geringer Fallzahl auf. Der präoperative ASA-Score (N=144) verteilte sich wie folgt: 51 Patientinnen und Patienten wurden der ASA-Klasse II, 92 Patientinnen und Patienten der ASA-Klasse III und ein Patient der ASA-Klasse IV zugeordnet.

Für 148 Patientinnen und Patienten lagen Angaben zum Body Mass Index vor. Der mittlere BMI betrug $26,8 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$. Als relevante Komorbiditäten zeigten sich insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen bei 104 Patientinnen und Patienten, darunter arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen. Metabolisch endokrine Vorerkrankungen lagen bei 28 Patientinnen und Patienten vor und umfassten vor allem Diabetes mellitus Typ II und Dyslipidämien. Pulmonale Vorerkrankungen wurden bei 67 Patientinnen und Patienten dokumentiert, insbesondere chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und obstruktive Schlafapnoe. Eine chronische Niereninsuffizienz bestand bei 11 Patientinnen und Patienten. Mehrfachkomorbiditäten waren möglich.

4.2 Diagnosen und Tumorstadien

Die Aufnahmediagnose stellte in 76 % der Fälle eine unklare, suspekte bzw. malignomverdächtige Raumforderung dar. Von den 151 Patientinnen und Patienten wurden 92 im Stadium I (61 %), 27 im Stadium II (18 %), 25 im Stadium III (16 %) und 7 im Stadium IV (4,6 %) diagnostiziert. Entsprechend befanden sich 79 % der Patientinnen und Patienten zum Diagnosezeitraum in einem frühen Stadium (I oder II). Die Stadienverteilung gemäß UICC 8 ist in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

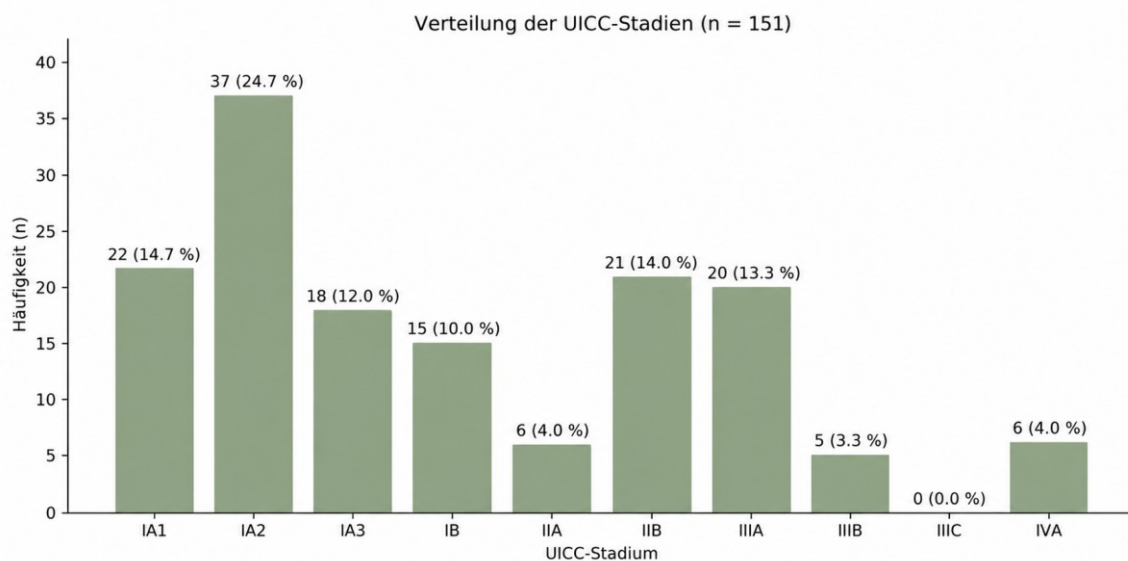


Abbildung 6: Verteilung der UICC-Stadien (8. Edition) der Studienpopulation (N=151). Die Säulen zeigen die absoluten Häufigkeiten, die Prozent Angaben in relativen Anteil am Gesamtkollektiv

4.3 Diagnostische Testgüte und klinische Aussagekraft

Von den insgesamt 72 durchgeführten TTF-1-Rapid-Immunhistochemie-Tests waren 51 in der endgültigen histopathologischen Untersuchung TTF-1 positiv. Von den 20 negativen Rapid-Immunhistochemie- Ergebnissen wurden 19 in der abschließenden histopathologischen Untersuchung ebenfalls als negativ bestätigt. Zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie im Vergleich zum histopathologischen Goldstandard wurden folgende Kennwerte ermittelt. Die Sensitivität der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie betrug 98 % (95 %-Konfidenzintervall (KI): 89,7 %–100,0 %), womit 51 von 52 tatsächlich positiven Fällen korrekt identifiziert wurden. Die Spezifität lag bei 95 % (95 %-KI: 75,1 %–99,9 %), entsprechend einer korrekten Identifikation von 19 der 20 tatsächlich negativen Fälle. Der positive prädiktive Wert (PPV) betrug 98 % (95 %-KI: 88,7 %–100,0%) und zeigte eine hohe Übereinstimmung positiver Schnelltestergebnisse mit dem endgültigen histopathologischen Ergebnis. Der negative prädiktive Wert (NPV) lag bei 95 % (95 % KI: 75,1 %–99,9 %), was darauf hinweist, dass negative Testergebnisse in der Mehrzahl der Fälle mit einem fehlenden TTF-1-Nachweis in der abschließenden Histologie übereinstimmten. Die Accuracy betrug 97,2 % (95 %-KI: 90,3 %–99,7%). Die Rohdaten sowie die daraus berechneten diagnostischen Kennzahlen der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie sind in den folgenden Abbildungen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 2: 2x2-Kontingenztafel zur Übereinstimmung der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie mit der endgültigen Histologie (Histologie=Goldstandard)

	Histologie positiv	Histologie negativ	Summe
TTF1-R-IHC positiv	51	1	52
TTF1-R-IHC negativ	1	19	20
Summe	52	20	72

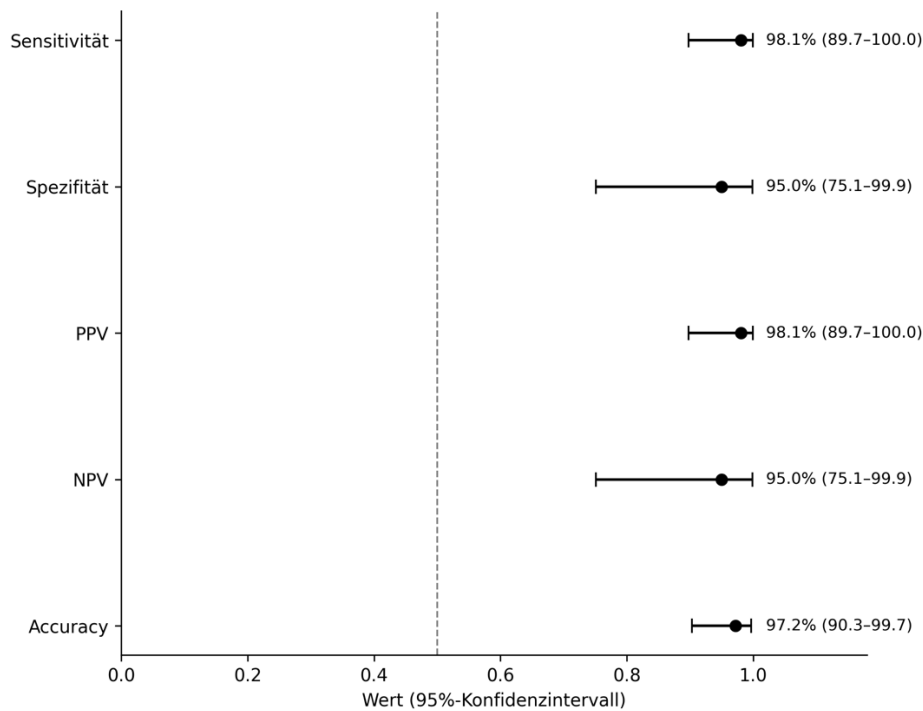


Abbildung 7: Forest Plot zur Übereinstimmung der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie mit dem TTF-1-Ergebnis der endgültigen Histologie (n=72)

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die intraoperative TTF-1-Rapid-Immunhistochemie eine hohe diagnostische Übereinstimmung mit der endgültigen Histologie aufweist und damit eine zuverlässige Grundlage für intraoperative Entscheidung darstellt.

Über die deskriptive Bestimmung der Testgüte hinaus erfolgte eine weiterführende Analyse mit dem Ziel, die diagnostische Aussagekraft zur Identifikation eines Lungenadenokarzinoms zu evaluieren. Hierzu wurde untersucht, inwieweit das intraoperative TTF-1-Rapid-Immunhistochemie-Ergebnis eine zuverlässige Differenzierung von Adenokarzinomen gegenüber anderen Tumorentitäten ermöglicht und somit für die intraoperative Therapieentscheidung von Relevanz sein kann. In diese Auswertung konnten 69 Fälle (n=69) eingeschlossen werden. Fälle ohne eindeutige Zuordnung zu einer definitiven Tumorentität in der abschließenden histologischen Untersuchung wurden ausgeschlossen. In 53 Proben zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen einem positiven TTF-1-Rapid-Immunhistochemie-Ergebnis und der histopathologischen Diagnose eines Adenokarzinoms. In acht Fällen mit negativen Testergebnis ergab die abschließende histopathologische Untersuchung ein Plattenepithelkarzinom oder einen anderen Subtyp. Im Vergleich zur endgültigen

histopathologischen Diagnose eines pulmonalen Adenokarzinoms zeigte der intraoperative TTF-1-Schnelltest eine Sensitivität von 89,8 % (95 % KI: 82,1 %–97,5 %), eine Spezifität von 80,0 % (95 % KI: 55,2 %–100,0 %), einen positiven prädiktiven Wert von 96,4 % (95 % KI: 91,4 %–100,0 %), einen negativen prädiktiven Wert von 57,1 % (95 % KI: 31,2 %–83,1 %) sowie ein Accuracy von 88,4 % (95 % KI: 80,9 %–96,0 %). Damit sagte ein positives intraoperatives TTF-1-Ergebnis das Vorliegen eines pulmonalen Adenokarzinoms mit hoher Wahrscheinlichkeit voraus, während ein negatives Testergebnis ein Adenokarzinom nicht mit gleicher Sicherheit ausschließen konnte. Die Zusammenhänge zwischen dem intraoperativen TTF-1-Ergebnis und der endgültigen histologischen Diagnose eines Adenokarzinoms sind in Abbildung 8 schematisch zusammengefasst.

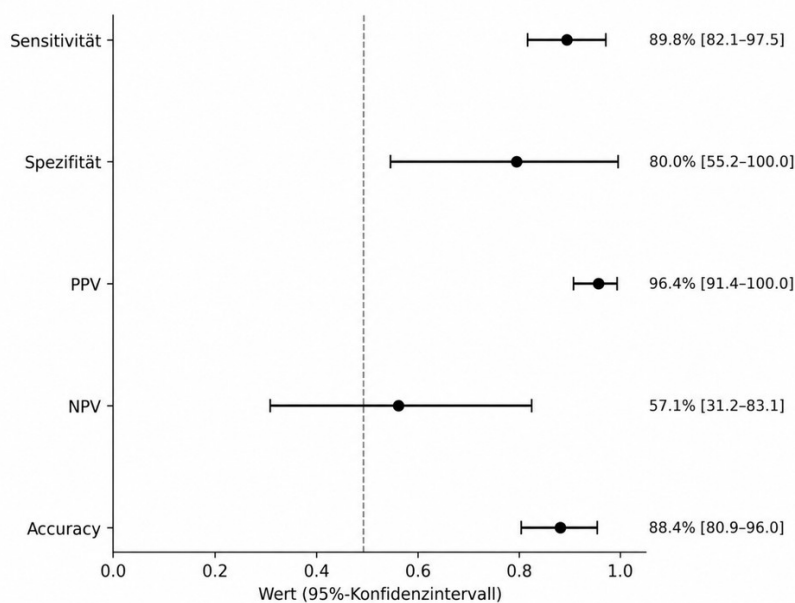


Abbildung 8: Forest Plot der diagnostischen Kennzahlen des intraoperativen TTF-1-Schnelltests zur Vorhersage eines pulmonalen Adenokarzinoms für die Subgruppenanalyse (n=69)

4.4 Bearbeitungszeiten der intraoperativen Diagnostik

Für die Analyse der intraoperativen Prozessdauer lagen für 131 Schnellschnitte und TTF-1-Rapid-Immunhistochemien vollständige Zeitangaben vor. Die Bearbeitungszeit wurde als Zeitintervall zwischen dem dokumentierten Probeneingang bzw. Beginn der Gewebepreparation für die TTF-1-Rapid-Immunhistochemie in der Pathologie und der telefonischen Befundübermittlung an den Operationssaal definiert. Die Bearbeitungszeit

des konventionellen Schnellschnitts betrug median 19 Minuten (IQR 15-24 Minuten). Für die Rapid-Immunhistochemie betrug die Bearbeitungszeit median 22 Minuten (IQR 19-28 Minuten). In Kombination mit dem konventionellen Schnellschnitt verlängerte die zusätzliche TTF-1-Rapid-Immunhistochemie die intraoperative Diagnostik auf ein Gesamtbearbeitungszeit von ungefähr 41 Minuten.

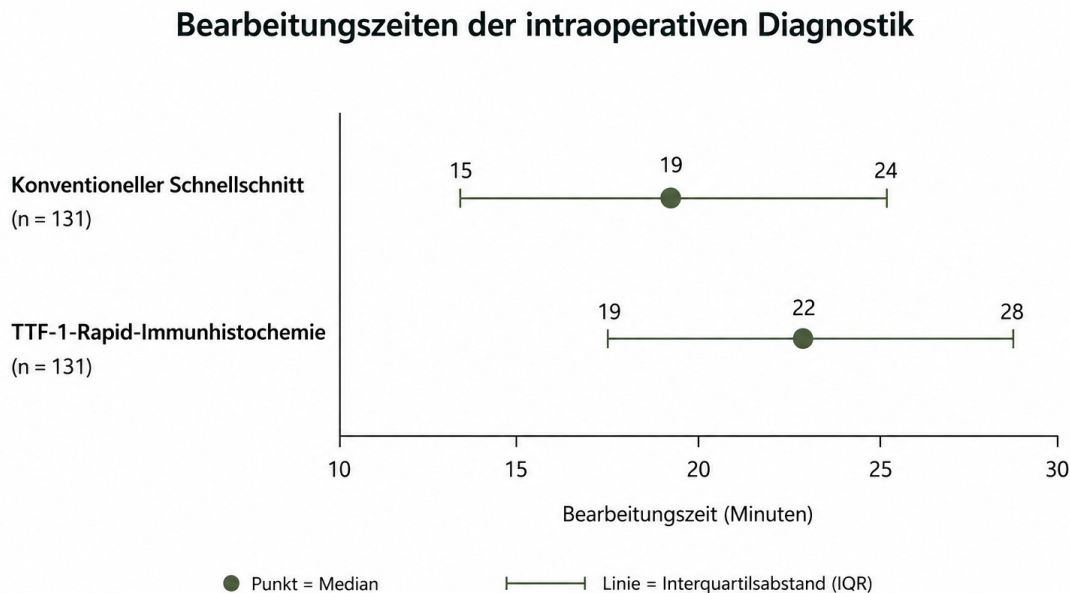


Abbildung 9: Darstellung der intraoperativen Bearbeitungszeiten des konventionellen Schnellschnitts sowie der TTF-1-Rapid-Immunhistochemie

4.5 Operatives Vorgehen und Resektionsausmaß

In diesem Abschnitt werden das operative Vorgehen sowie das Resektionsausmaß dargestellt, zunächst für die Gesamtpopulation mit primärem Lungenkarzinom in der endgültigen Histologie. Entsprechende Angaben lagen für 148 der 151 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Von den 148 chirurgischen Eingriffen wurden 97 (66 %) primär minimal-invasiv als video-assistierte Thorakoskopie (VATS) durchgeführt. Ein primär offenes operatives Vorgehen im Sinne einer anterolateralen Thorakotomie erfolgte bei 24 Eingriffen (16 %). In 26 Fällen (18 %) war intraoperativ eine Konversion von einer VATS zu offener Chirurgie erforderlich.

Das operative Vorgehen sowie das finale Resektionsausmaß sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Operatives Vorgehen und finales Resektionsausmaß der Gesamtpopulation (N=148)

<i>Operativer Vorgehen</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Primär VATS	97	66
Primär Thorakotomie	24	16
VATS mit Konversion	26	18
VAMLA mit Konversion	1	0,6

<i>Finales Resektionsausmaß</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Keilresektion	17	12
Segmentresektion	40	27
Lobektomie	89	60
Pneumektomie	2	1,3

Nach Darstellung des operativen Vorgehens und des finalen Resektionsausmaßes in der Gesamtpopulation erfolgt nun die gesonderte Auswertung der Fälle mit intraoperativer TTF-1-Rapid-Immunhistochemie im Hinblick auf die intraoperative Anpassung des Resektionsausmaßes. Bei 70 Patientinnen und Patienten wurde initial eine Keilresektion durchgeführt und anschließend anhand des intraoperativen Schnelltestbefundes über das definitive Resektionsausmaß entschieden. In der Gruppe TTF-1-positiver Tumoren (n=53) wurde in 49 Fällen (92,5 %) eine Erweiterung der Resektion vorgenommen, während bei vier Patientinnen und Patienten (7,5 %) die Keilresektion als definitive Resektion beibehalten wurde. In der Gruppe mit TTF-1-negativen Tumoren (n=17) erfolgte in 16 Fällen (94,1 %) eine Erweiterung der Resektion; in einem Fall (5,9 %) blieb es bei der Keilresektion. Zwischen TTF-1-positiven und negativen Tumoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit einer Erweiterung des Resektionsausmaßes (Fisher-Exact-Test: p=1,00). Die Odds Ratio für eine Resektionserweiterung bei TTF-1-positiven im Vergleich zu TTF-1-negativen Tumoren betrug 0,77 (95 %-Konfidenzintervalle: 0,08-7,41). Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Rate der intraoperativen Erweiterungen des Resektionsausmaßes nach initialer Keilresektion sich nicht

zwischen TTF-1-positiven und TTF-1-negativen Tumoren unterschied. In beiden Gruppen wurde in über 90 % der Fälle eine Erweiterung der Resektion vorgenommen. Die Ergebnisse zur intraoperativen Anpassung des Resektionsausmaßes in Abhängigkeit vom TTF-1-Status sind in Abbildung 10 zusammenfassend dargestellt.

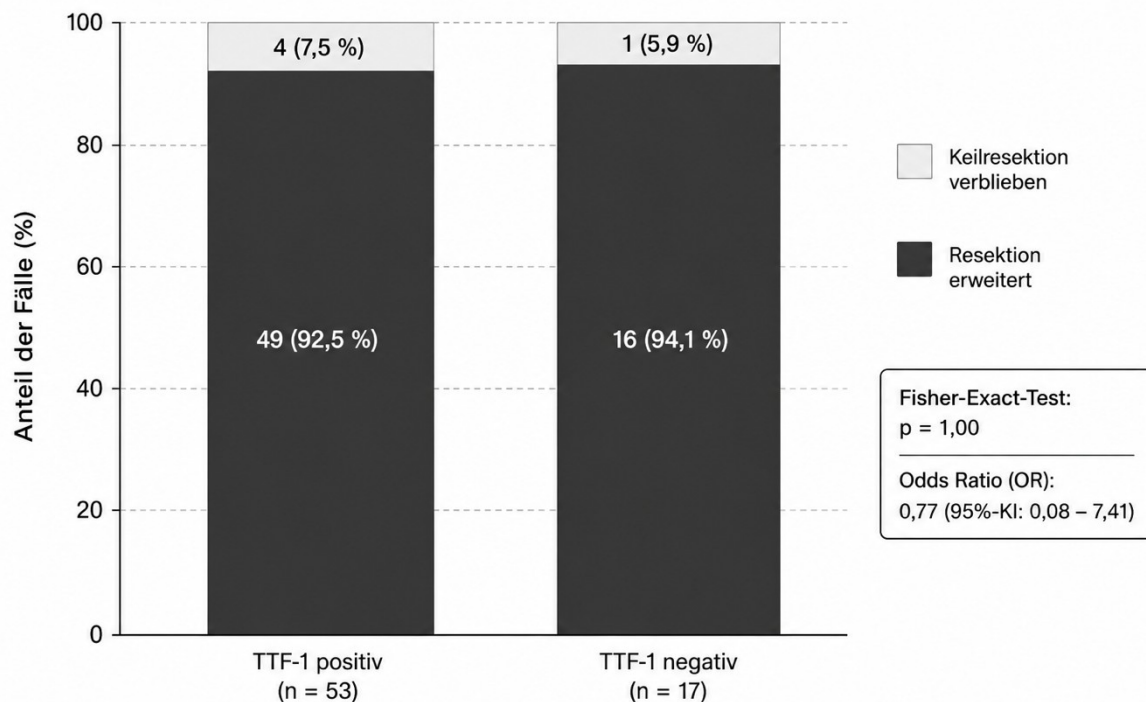


Abbildung 10: intraoperative Anpassung des Resektionsausmaßes nach TTF-1-Rapid-Immunhistochemie-Ergebnis für die Subgruppenanalyse (n=70)

5. Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in den Forschungsstand

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation des Stellenwerts der TTF-1-Rapid Immunhistochemie in der intraoperativen Diagnostik thoraxchirurgischer Eingriffe. In diesem klinischen Kontext ist die rasche differenzialdiagnostische Einordnung pulmonaler Läsionen von zentraler Bedeutung, da das operative Vorgehen und insbesondere das Resektionsausmaß häufig bereits während der laufenden Operation festgelegt werden müssen.

Obwohl die konventionelle histopathologische Aufarbeitung den diagnostischen Goldstandard darstellt, steht ihr Ergebnis intraoperativ nicht zur Verfügung. Dies kann

zu einer verzögerten definitiven Therapie oder zur Notwendigkeit eines Zweiteingriffs führen. Vor diesem Hintergrund kann die intraoperative immunhistochemische Schnelldiagnostik einen wichtigen Beitrag zur unmittelbaren chirurgischen Entscheidungsfindung leisten.

Für die Übertragbarkeit und klinische Einordnung der Ergebnisse ist die Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs von wesentlicher Bedeutung. Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten sowie die Verteilung der ASA-Klassifikation entsprechen dabei weitgehend den in thoraxchirurgischen Studien beschriebenen Kollektiven mit resezierten pulmonalen Rundherden [20,64]. Auch die Häufigkeit relevanter Komorbiditäten spiegelt die klinische Realität wider, in der die Indikationsstellung zur Resektion häufig bei funktionell eingeschränkten Patientinnen und Patienten erfolgt. Gerade in dieser Gruppe ist eine intraoperative Diagnosesicherung von besonderer Bedeutung, da durch die unmittelbare Festlegung des Resektionsausmaßes ein Zweiteingriff mit entsprechend erhöhtem perioperativen Risiko vermieden werden kann.

Die Verteilung der Tumorstadien mit einem hohen Anteil früher Stadien entspricht dem typischen Einsatzgebiet diagnostischer Keilresektionen bei peripheren pulmonalen Läsionen [4,6,22]. Die Differenzierung eines unklaren pulmonalen Rundherds stellt trotz moderner Bildgebung weiterhin eine zentrale therapeutische Entscheidungsfrage dar [5,6,20,65,]. In dieser Situation kann die intraoperative immunhistochemische Charakterisierung wesentlich zur Klärung der Tumorgenese beitragen und damit die Wahl des Resektionsverfahrens beeinflussen.

Die in dieser Arbeit erzielte Sensitivität von 98 % und Spezifität von 95 % belegen eine sehr gute diagnostische Leistungsfähigkeit der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie im Vergleich zur definitiven Histologie. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit publizierten Untersuchungen, in denen TTF-1 als hochsensitiver, jedoch nicht vollständig spezifischer Marker für pulmonale Adenokarzinome beschrieben wird [41,45,50]. Die hohe Übereinstimmung mit der endgültigen Diagnose spricht dafür, dass das Verfahren in einem klinisch relevanten Anteil der Fälle eine zuverlässige intraoperative differenzialdiagnostische Einordnung ermöglicht. Insbesondere die Frage nach einer primär pulmonalen Genese kann frühzeitig beantwortet werden, sodass eine unmittelbare Anpassung des Resektionsausmaßes im Ersteingriff möglich wird. In der Subgruppenanalyse primärer pulmonaler Adenokarzinome zeigte sich ein hoher

positiver Vorhersagewert, während ein negatives Testergebnis ein primäres pulmonales Adenokarzinom nicht mit gleicher Sicherheit ausschloss. Dies entspricht den bekannten biologischen Eigenschaften des Markers, dessen Expression intratumoral heterogen sein kann und der zudem in anderen Tumorentitäten, insbesondere Schilddrüsenkarzinomen, nachweisbar ist [41].

Aufgrund seiner lineagespezifischen Expression ist TTF-1 ein etablierter Bestandteil der immunhistochemischen Routinediagnostik zur Identifikation primärer Lungentumoren, insbesondere von Adenokarzinomen [46]. Auch für die intraoperative Schnelldiagnostik konnte gezeigt werden, dass die TTF-1-Immunhistochemie eine zuverlässige differenzialdiagnostische Einordnung ermöglicht und unmittelbare therapeutische Konsequenzen haben kann [49]. Sie stellt damit eine wertvolle Ergänzung zur konventionellen Histologie dar, ohne diese aufgrund der erforderlichen umfassenden morphologischen und molekularpathologischen Aufarbeitung ersetzen zu können.

Ein wesentlicher Aspekt für die klinische Implementierung intraoperativer Diagnostikverfahren ist die Dauer bis zur Befundübermittlung da sie den Operationsablauf, die Narkosezeit und die intraoperative Entscheidungsfindung unmittelbar beeinflusst. Für den klassischen Schnellschnitt wird in der Literatur eine Befundübermittlungszeit von etwa 15 bis 20 Minuten angegeben, abhängig von Gewebeart, Fragestellung und lokalen logistischen Gegebenheiten [56,57,61].

In der vorliegenden Untersuchung lag die mediane Befundübermittlungszeit lag mit 19 Minuten für den konventionellen Schnellschnitt und bei 22 Minuten für die TTF-1-Rapid-Immunhistochemie. Damit bewegt sich das Verfahren im erwarteten Bereich und lässt sich effizient in den intraoperativen Ablauf integrieren. Die kombinierte Diagnostik aus konventionellem Schnellschnitt und TTF-1-Rapid-Immunhistochemie erforderte insgesamt etwa 40 Minuten. Diese zusätzliche Bearbeitungszeit erscheint angesichts des potenziellen klinischen Nutzens vertretbar. Während die alleinige morphologische Schnellschnittdiagnostik in unklaren Fällen die Dignitäts- oder Ursprungsklärung nicht immer zuverlässig ermöglicht, kann die ergänzende intraoperative Immunhistochemie häufig bereits im Ersteingriff eine definitive Einordnung erlauben. Dadurch lassen sich Folgeeingriffe mit zusätzlicher Narkose, verlängertem Krankenhausaufenthalt und erhöhter perioperativer Belastung vermeiden. Zu berücksichtigen ist, dass die Bearbeitungszeit nicht ausschließlich durch die Färbedauer bestimmt wird, sondern auch von logistischen Faktoren wie Transportwegen, personeller Verfügbarkeit und der

Erfahrung des pathologischen Labors abhängt [56,61]. Limitationen ergeben sich aus der retrospektiven Erfassung der Zeitintervalle sowie möglichen dokumentationsbedingten Ungenauigkeiten hinsichtlich Probenversand und Befundübermittlung. Zudem erfolgte keine separate Analyse nach Tageszeit, personeller Besetzung oder Probenart, die ebenfalls Einfluss auf die Prozessdauer haben könnte.

In der vorliegenden Kohorte ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie und der tatsächlichen Erweiterung des Resektionsausmaßes nach initialer Keilresektion nachweisen. Sowohl bei TTF-1-positiven als auch bei TTF-1-negativen Befunden wurde in über 90 % der Fälle eine anatomische Resektion durchgeführt. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass die intraoperative chirurgische Entscheidungsfindung nicht ausschließlich auf dem immunhistochemischen Befund basiert, sondern stets unter Berücksichtigung weiterer diagnostischer und klinischer Informationen erfolgt. Hierzu zählen insbesondere die morphologische Beurteilung im konventionellen Schnellschnitt, die präoperative Bildgebung, intraoperative makroskopische Befunde, die funktionelle Operabilität sowie patientenindividuelle Faktoren. Der Wert diagnostischer Zusatzverfahren liegt nicht zwingend in einer isoliert messbaren Änderung therapeutischer Entscheidungen. Bereits eine erhöhte diagnostische Sicherheit und eine fundiertere interdisziplinäre Entscheidungsgrundlage können einen relevanten klinischen Mehrwert darstellen. Insbesondere bei unklarer Dignität oder unsicherer Abgrenzung zwischen primärem Lungenkarzinom und pulmonaler Metastase kann ein positives TTF-1-Ergebnis die Verdachtsdiagnose eines primären pulmonalen Adenokarzinoms substantiell stützen und dadurch die Entscheidung für eine onkologisch adäquate anatomische Resektion erleichtern. Die intraoperative TTF-1-Rapid-Immunhistochemie ist daher nicht als alleiniger determinierender Entscheidungsfaktor zu verstehen, sondern als ergänzendes diagnostisches Instrument innerhalb eines multimodalen intraoperativen Bewertungskonzepts.

Die aktuellen evidenzbasierten Leitlinien empfehlen bei unklaren pulmonalen Raumforderungen ein primär diagnostisch-chirurgisches Vorgehen, in der Regel in Form einer VATS-Keilresektion mit intraoperativer Schnellschnitt- und ggf. Zusatzdiagnostik als Grundlage der weiteren operativen Strategie [6,12,30,33,35]. International hat sich der klinische Standard etabliert, bei ausreichender diagnostischer

Sicherheit für ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) die definitive anatomische Resektion im selben Eingriff durchzuführen. Die Limitation der alleinigen Schnellschnittdiagnostik werden durch die retrospektive Analyse von Konno et al. (2022) deutlich, in der trotz einer Diagnosegenauigkeit von 83 % sowohl Unter- als auch Übertherapien beobachtet wurden. In einzelnen Fällen war eine erneute Operation aufgrund unzureichender Resektion erforderlich, während in anderen eine Lobektomie bei letztlich nachgewiesener pulmonaler Metastase durchgeführt wurde. Vor diesem Hintergrund erscheint der ergänzende Einsatz immunhistochemischer Marker, insbesondere TTF-1, als sinnvolle Erweiterung der intraoperativen Diagnostik, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen und eine besser an den histopathologischen Befund angepasste Festlegung des Resektionsausmaßes zu ermöglichen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die TTF-1-Rapid-Immunhistochemie eine hohe diagnostische Genauigkeit bei klinisch praktikabler Bearbeitungszeit erreicht und damit eine wertvolle Ergänzung zur konventionellen Schnellschnittdiagnostik darstellt. Ihr klinischer Nutzen liegt vor allem in der Erhöhung der diagnostischen Sicherheit und in der Unterstützung der intraoperativen Entscheidungsfindung, ohne dass sie als isolierter Prädiktor für das operative Vorgehen verstanden werden sollte.

5.2 Klinische Relevanz der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen primärem Adenokarzinom der Lunge und pulmonaler Metastase ist unmittelbar therapieentscheidend, da beide Entitäten unterschiedliche Anforderungen an das operative Vorgehen stellen. Während beim primären NSCLC in der Regel eine anatomische Resektion mit systematischer Lymphknotendissektion empfohlen wird, kann bei pulmonalen Metastasen häufig eine parenchymsparende Resektion ausreichend sein [6,9,10,30,33]. Entsprechend stellt die intraoperative Einordnung pulmonaler Läsionen einen zentralen Bestandteil der thoraxchirurgischen Entscheidungsfindung dar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die intraoperative TTF-1-Immunhistochemie eine klinisch relevante Ergänzung der konventionellen Schnellschnittdiagnostik darstellen kann. Insbesondere bei TTF-1-positiven Befunden ermöglicht die zusätzliche immunhistochemische Charakterisierung bereits während des Eingriffs eine differenzierte Einschätzung der Tumorentität und unterstützt damit die Festlegung eines onkologisch adäquaten Resektionsausmaßes im Ersteingriff.

Der klinische Stellenwert des Verfahrens ergibt sich jedoch nicht allein aus seiner hohen diagnostischen Testgüte, sondern vor allem aus seinen potentiellen therapeutischen Konsequenzen. Durch eine präzisere intraoperative Einordnung kann in geeigneten Fällen eine definitive operative Strategie unmittelbar umgesetzt werden, wodurch ein zweizeitiges Vorgehen mit erneuter Narkose und zusätzlicher operativer und perioperativer Belastung vermieden werden kann. Von besonderer Bedeutung ist dies bei funktionell eingeschränkten Patientinnen und Patienten, bei denen jede zusätzliche operative Intervention mit einem erhöhten Risiko verbunden sein kann [4,6,21]. In dieser Patientengruppe kann die Vermeidung eines Zweiteingriffs einen wesentlichen klinischen Vorteil darstellen.

Studien zur intraoperativen Schnellschnittdiagnostik zeigen zwar insgesamt eine hohe diagnostische Genauigkeit, weisen jedoch auch auf Limitationen mit der Möglichkeit von Unter- und Übertherapien hin. Dazu zählen ausgedehnte Resektionen bei benignen Läsionen oder pulmonalen Metastasen sowie unzureichende Resektionen bei primären Malignomen [61,62]. Vor diesem Hintergrund erscheint der ergänzende Einsatz organspezifischer immunhistochemischer Marker geeignet, die diagnostische Sicherheit weiter zu erhöhen. Die intraoperative TTF-1-Rapid-Immunhistochemie ist dabei nicht als Ersatz der endgültigen histopathologischen Diagnostik zu verstehen, sondern als ergänzendes Verfahren zur Erweiterung der intraoperativen diagnostischen Sicherheit. Die definitive Therapieplanung muss weiterhin im interdisziplinären Kontext unter Berücksichtigung klinischer, radiologischer, funktioneller und pathologischer Befunde erfolgen [20,21].

Auch wenn in der vorliegenden Kohorte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem TTF-1-Ergebnis und der tatsächlichen Erweiterung des Resektionsausmaßes nachgewiesen werden konnte, spricht dies nicht gegen einen klinischen Nutzen des Verfahrens. Vielmehr unterstreicht dieses Ergebnis, dass operative Entscheidungen in der thoraxchirurgischen Praxis auf einer integrativen Bewertung aller verfügbaren Informationen beruhen. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse den potenziellen klinischen Nutzen der intraoperativen Rapid-Immunhistochemie als praxisnahes Instrument zur Unterstützung einer individualisierten intraoperativen Therapieplanung. Das Verfahren kann die diagnostische Sicherheit erhöhen, die interdisziplinäre Entscheidungsfindung unterstützen und in geeigneten Fällen dazu beitragen, eine definitive operative Strategie bereits im Ersteingriff umzusetzen.

5.3 Methodische Einordnung und Limitationen der Arbeit

Die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse wird durch mehrere methodischen Aspekte gestärkt. Die Untersuchung erfolgte an einer hinsichtlich der zugrundeliegenden Fragestellung klar definierten und homogenen Patientenkohorte, wodurch eine Vergleichbarkeit der Fälle sowie eine Reduktion potenzieller Störgrößen erreicht werden konnte. Gleichzeitig basiert das analysierte Kollektiv auf einem konsekutiven Vorgehen unter klinischen Routinebedingungen und bildet somit das reale Anwendungsszenario des intraoperativen Schnellschnitts ab. Dadurch wird nicht nur die interne Validität der Untersuchung gestärkt, sondern auch eine Übertragbarkeit der erhobenen Daten auf die tägliche klinische Praxis ermöglicht. Ein weiterer wesentlicher methodischer Gesichtspunkt ist die Anwendung eines standardisierten, dem aktuellen diagnostischen Vorgehen entsprechenden Rapid-Immunhistochemie-Protokolls. Die erhobenen Befunde reflektieren somit den gegenwärtigen Stand der intraoperativen immunhistochemischen Diagnostik und besitzen eine unmittelbare klinische Relevanz. Darüber hinaus erfolgte für sämtliche eingeschlossenen Fälle ein direkter Vergleich mit der definitiven paraffineingebetteten Histopathologie als Referenzstandard. Dieses Vorgehen entspricht dem etablierten Design diagnostischer Validierungsstudien und erlaubt eine belastbare Beurteilung der Testgüte. In ihrer Gesamtheit ermöglichen diese Faktoren eine valide Einschätzung der diagnostischen Leistungsfähigkeit des intraoperativen Verfahrens im klinischen Entscheidungsprozess. Trotz der klinischen Relevanz der untersuchten Fragestellung unterliegt die vorliegende Studie mehreren methodischen Einschränkungen, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind. Zunächst ist das retrospektive Studiendesign zu nennen. Da die Datenerhebung auf bereits abgeschlossenen Fällen basiert, konnten weder die Patientenselektion noch die Untersuchungsbedingungen prospektiv standardisiert werden. Die erhobenen histopathologischen Befunde erfolgten somit nicht primär zur Beantwortung der hier untersuchten Fragestellung, sodass einzelne Datensätze unvollständig dokumentiert oder in ihrer Detailtiefe heterogen waren. Darüber hinaus wurden ausschließlich Fälle in die Analyse eingeschlossen, bei denen intraoperativ eine TTF-1-Rapid Immunhistochemie durchgeführt wurde. Die Indikationsstellung zur Durchführung der Zusatzdiagnostik erfolgte dabei im klinischen Routine-Alltag auf Grundlage der jeweiligen intraoperativen Fragestellung und damit nicht randomisiert oder standardisiert.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Indikationsstellung zur intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie im klinischen Alltag nicht standardisiert, sondern auf Grundlage der jeweiligen diagnostischen Fragestellung sowie der Einschätzung durch Pathologinnen und Pathologen sowie Operateurinnen und Operateure erfolgte. Dadurch werden bevorzugt Fälle mit erhöhter diagnostischer Unsicherheit oder klinischen Verdacht auf ein primär pulmonales Malignom untersucht. Dies kann zu einer Verzerrung der untersuchten Population führen und die Übertragbarkeit ermittelten diagnostischen Kennwerte auf ein unselektiertes Patientenkollektiv einschränken. Zudem stand keine systematische Kontrollgruppe ohne intraoperative TTF-1-Rapid-Immunhistochemie zur Verfügung. Der zusätzliche diagnostische und therapeutische Nutzen des Verfahrens lässt sich daher nicht direkt mit einem standardisierten Vergleichskollektiv quantifizieren, sondern nur indirekt anhand der diagnostischen Übereinstimmung mit endgültiger Histopathologie sowie klinische Plausibilität der intraoperativen Entscheidungsfindung beurteilen. Eine weitere Limitation stellt die vergleichsweise geringe Fallzahl eines monozentrischen Patientenkollektivs dar. Während die Ergebnisse eine valide Beurteilung innerhalb des untersuchten Kollektivs erlauben, sind für eine abschließende Bewertung sowie für differenzierte Subgruppenanalysen größere, idealerweise multizentrische Studien erforderlich.

5.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse belegen eine gute bis sehr gute diagnostische Leistungsfähigkeit der intraoperativen TTF-1-Rapid-Immunhistochemie und unterstreichen dessen klinische Relevanz als ergänzendes Verfahren im Rahmen thoraxchirurgischer Eingriffe. Durch die hohe Sensitivität und Spezifität ermöglicht die Methode eine zuverlässige intraoperative Einschätzung pulmonaler Raumforderungen und kann somit zur unmittelbaren Anpassung des operativen Vorgehens beitragen. Gleichzeitig zeigen die Daten, dass die alleinige intraoperative Untersuchung in einzelnen Konstellationen diagnostischen Limitationen unterliegt. Vor diesem Hintergrund erscheint die Weiterentwicklung hin zu intraoperativen Multiplex Immunhistochemie-Protokollen sinnvoll, um auch bei unklaren pulmonalen Läsionen eine differenzierte und zeiteffiziente Diagnostik mit möglichst hoher diagnostischer Sicherheit zu gewährleisten. Zur weiteren Validierung der erhobenen Ergebnisse und zur differenzierten Bewertung sind größere, prospektiven und idealerweise

multizentrische Studien erforderlich. Insgesamt bestätigt die vorliegende Arbeit den Stellenwert der intraoperativen immunhistochemischen Schnelldiagnostik als praxisrelevantes Instrument der unmittelbaren chirurgischen Entscheidungsfindung.

Literaturverzeichnis

1. Tzschope, Therese, et al. "Population based study on the progress in survival of primarily metastatic lung cancer patients in Germany." *Scientific Reports* 14.1 (2024): 16005.
2. Eberle, Andrea, et al. "Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients." *Lung Cancer* 90.3 (2015): 528-533.
3. Onkopedia. Lungenkarzinom- nicht-kleinzelliges (NSCLC)- Leitlinie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html> (abgerufen am 13.01.2026)
4. Riely, Gregory J., et al. "Non–small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 22.4 (2024): 249-274.
5. Detterbeck, Frank C., et al. "The IASLC lung cancer staging project: methodology and validation used in the development of proposals for revision of the stage classification of NSCLC in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer." *Journal of thoracic oncology* 11.9 (2016): 1433-1446.
6. Leitlinienprogramme Onkologie (AWMF S3-Leitlinie Lungenkarzinom) https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf (abgerufen am 13.01.2026)
7. Henschke, C. I., et al. "Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening." *New England Journal of Medicine* 355.17 (2006): 1763-1771.
8. Goeckenjan, G., et al. "Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer." *Pneumologie* 65.01 (2011): 39-59.
9. Rivera, M. Patricia, and Atul C. Mehta. "Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines." *Chest* 132.3 (2007): 131S-148S.
10. Callister, M. E. J., et al. "British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules: accredited by NICE." *Thorax* 70.Suppl 2 (2015): ii1-ii54.
11. Whithaus, Kenneth, et al. "Evaluation of napsin A, cytokeratin 5/6, p63, and thyroid transcription factor 1 in adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma of the lung." *Archives of pathology & laboratory medicine* 136.2 (2012): 155-162.
12. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH). *S3 Leitlinie Prävention/diagnostik Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinom*. Langversion 4.0 April 2025. AWMF Register Nummer 020 – 007OL

13. Thun, Michael J., et al. "Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies." *PLoS medicine* 5.9 (2008): e185.
14. Puglisi, Fabio, et al. "Prognostic value of thyroid transcription factor-1 in primary, resected, non-small cell lung carcinoma." *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 12.3 (1999): 318-324.
15. Travis, William D., et al. "Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart." *Journal of Thoracic Oncology* 10.9 (2015): 1240-1242.
16. Heerink, Wouter J., et al. "Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis." *European radiology* 27.1 (2017): 138-148.
17. Kim, Junghoon, et al. "Diagnostic accuracy and complication rate of image-guided percutaneous transthoracic needle lung biopsy for subsolid pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis." *The British Journal of Radiology* 94.1127 (2021): 20210065.
18. Van Tinteren, Harm, et al. "Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial." *The Lancet* 359.9315 (2002): 1388-1392.
19. Fischer, Barbara, et al. "Preoperative staging of lung cancer with combined PET–CT." *New England Journal of Medicine* 361.1 (2009): 32-39.
20. Brunelli, Alessandro, et al. "Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." *Chest* 143.5 (2013): e166S-e190S.
21. Olsen, Gerald N., et al. "Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study." *American Review of Respiratory Disease* 111.4 (1975): 379-387.
22. European Society for Medical Oncology (ESMO). Lung Cancer Guideline (2021) <https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreald=1> (abgerufen am 14.01.2026)
23. Rivero, Lisa, and Becky Bunn. "NELSON study shows CT screening for nodule volume management reduces lung cancer mortality by 26 percent in men." 2019.
24. Smeltzer, M., et al. "P1. 11-11 Comparing Lung Cancer Diagnosed by Low Dose CT (LDCT), Incidental Lung Nodule Program (ILNP), and Non-Program-Based Detection." *Journal of Thoracic Oncology* 13.10 (2018): S569.

25. Becker, Nikolaus, et al. "Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—results from the randomized German LUSI trial." *International journal of cancer* 146.6 (2020): 1503-1513.
26. Vogel-Claussen, Jens, et al. "Effectiveness of NELSON versus PLCOm2012 lung cancer screening eligibility criteria in Germany (HANSE): a prospective cohort study." *The Lancet Oncology* 26.12 (2025): 1541-1551.
27. Travis, William D., et al. *Histological typing of lung and pleural tumours*. Springer Science & Business Media, 2012.
28. Pastorino, Ugo. "Lung metastasectomy: why, when, how." *Critical reviews in oncology/hematology* 26.3 (1997): 137-145.
29. Hansell, David M., et al. "Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging." *Radiology* 246.3 (2008): 697-722.
30. Gould, Michael K., et al. "Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." *Chest* 143.5 (2013): e93S-e120S.
31. Daher, Ayham. "Der Lungenrundherd: Vom Zufallsbefund zur histologischen Diagnosesicherung." *Geriatric up2date* 7.02 (2025): 133-146.
32. Hoffmann, Hans, and Hendrik Dienemann. "Der pulmonale Rundherd-Prinzipien der Diagnostik." *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A* 97.16 (2000): 1065-1070.
33. Glandorf, Julian, and Jens Vogel-Claussen. "Incidental pulmonary nodules—current guidelines and management." *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. Vol. 196. No. 06. Georg Thieme Verlag KG, 2024.
34. Mazzone, Peter J., and Louis Lam. "Evaluating the patient with a pulmonary nodule: a review." *Jama* 327.3 (2022): 264-273.
35. Bergmann, T., et al. "Diagnostische videoassistierte Thorakoskopie." *Der Chirurg* 77.11 (2006): 998-1006.
36. Bergmann, T., et al. "Der solitäre Lungenrundherd." *Der Chirurg* 78.8 (2007): 687-697.
37. Yang, Wen, et al. "Diagnostic accuracy of CT-guided transthoracic needle biopsy for solitary pulmonary nodules." *PloS one* 10.6 (2015): e0131373.
38. Lancaster, Harriet L., Marjolein A. Heuvelmans, and Matthijs Oudkerk. "Low-dose computed tomography lung cancer screening: Clinical evidence and implementation research." *Journal of internal medicine* 292.1 (2022): 68-80.

39. Aerts, Joachim G. "Transthoracic needle biopsies: it's more than just hitting the bull's-eye." *Clinical Cancer Research* 22.2 (2016): 273-274.
40. Guan, Lian, et al. "Thyroid transcription factor-1: Structure, expression, function and its relationship with disease." *BioMed research international* 2021.1 (2021): 9957209.
41. Möller, Katharina, et al. "TTF-1 is a highly sensitive but not fully specific marker for pulmonary and thyroidal cancer: a tissue microarray study evaluating more than 17,000 tumors from 152 different tumor entities." *Virchows Archiv* 485.5 (2024): 815-828.
42. Kimura, Shioko, Jerrold M. Ward, and Parviz Minoo. "Thyroid-specific enhancer-binding protein/thyroid transcription factor 1 is not required for the initial specification of the thyroid and lung primordia." *Biochimie* 81.4 (1999): 321-327.
43. Kwei, K. A., et al. "Genomic profiling identifies TTF1 as a lineage-specific oncogene amplified in lung cancer." *Oncogene* 27.25 (2008): 3635-3640.
44. Berghmans, Thierry, et al. "Thyroid transcription factor 1—a new prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis." *Annals of oncology* 17.11 (2006): 1673-1676.
45. Pelosi, Giuseppe, et al. "Immunoreactivity for thyroid transcription factor-1 in stage I non–small cell carcinomas of the lung." *The American journal of surgical pathology* 25.3 (2001): 363-372.
46. Travis, William D., et al. "Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification." *Archives of pathology & laboratory medicine* 137.5 (2013): 668-684.
47. Weir, Barbara A., et al. "Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma." *Nature* 450.7171 (2007): 893-898.
48. Ma, Yunfan, et al. "The expression of TTF-1 and Napsin A in early-stage lung adenocarcinoma correlates with the results of surgical treatment." *Tumor Biology* 36.10 (2015): 8085-8092.
49. Konno, Hayato, et al. "Rapid immunohistochemistry with thyroid transcription factor-1 for pulmonary adenocarcinoma." *The Annals of Thoracic Surgery* 104.2 (2017): 471-476.
50. Ordóñez, Nelson G. "Thyroid Transcription Factor-1 is a Marker of Lung and Thyroid Carcinomas." *Anatomic Pathology* 2000;7(2):123- 27.
51. Ibrahim, H., and Al Zahrani. "< The> value of immunohistochemical expression of TTF-1, CK7 and CK20 in the diagnosis of primary and secondary lung carcinomas." (2008): 957-961.

52. Bejarano, Pablo A., et al. "Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas." *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 9.4 (1996): 445-452.
53. Ao, Ming-Hui, et al. "The utility of a novel triple marker (combination of TTF1, napsin A, and p40) in the subclassification of non-small cell lung cancer." *Human pathology* 45.5 (2014): 926-934.
54. Rekhtman, Natasha, et al. "Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens." *Modern Pathology* 24.10 (2011): 1348-1359.
55. Konno, Hayato, et al. "P3. 01-003 Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) Expression for Intraoperative Diagnosis Using the Rapid-Immunohistochemistry (IHC) in Lung Tumors: Topic: Morphology." *Journal of Thoracic Oncology* 12.1 (2017): S1120.
56. Švajdler, Marián, and Peter Švajdler. "Frozen section: history, indications, contraindications and quality assurance." *Ceskoslovenska patologie* 54.2 (2018): 58-62.
57. C. Cohen, JF Cangiarella Frozen section: history, indications, contraindications and quality assurance. *Adv Anat. Pathol.* 2019;26(5):279-288
58. D. Lazzaro et. al. Structure and expression of the thyroid transcription factor-1 gene. *EMBO J.* 1988; 7:2325-2332
59. Camilleri-Broet, S., et al. "Peroperative frozen section analysis of TTF-1 antigen expression." *Journal of clinical pathology* 57.1 (2004): 98-100.
60. Matej, R., J. Vedralová, and F. Koukolík. "Immunohistochemical detection of TTF-1 in intraoperative bioptic samples of adenocarcinoma of the lung: a year-long experience." *Ceskoslovenska Patologie* 44.2 (2008): 41-44.
61. Han, Yuchen, and Guoping Cai. "Intraoperative frozen section diagnosis of lung specimens: An updated review." *Seminars in Diagnostic Pathology*. WB Saunders, 2025.
62. Kuriyama, Shoji, et al. "Multiplex intraoperative rapid immunohistochemistry with noncontact antibody mixing for distinguishing the histologic phenotype of lung cancer." *Pathobiology* 91.6 (2024): 383-392.
63. Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch Institut
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungen_krebs_node.html (abgerufen am 06.10.2025)

- 64.** Kozower, Benjamin D., et al. "STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection." *The Annals of thoracic surgery* 90.3 (2010): 875-883.
- 65.** Colice, G. L., Shafazand, S., Griffin, J. P., Keenan, R., & Bolliger, C. T. (2007). Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest*, 132(3), 161S-177S.
- 66.** Krebs in Deutschland
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2025/kid_2025_c33_c34_lunge.pdf?__blob=publicationFile
 (abgerufen am 09.01.2026)
- 67.** MedCalc Software Ltd (2025)
https://www.medcalc.org/en/calc/diagnostic_test.php
 (abgerufen am 06.10.2025)
- 68.** Link and Learn (2025)
<https://linkandlearn.auf.bundeswehr.de/e-campus>
 (abgerufen am 06.10.2025)
- 69.** Krebsdaten
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfragestufe1_node.html
 (abgerufen am 19.04.2026)

KI- Tool	Genutzt für	Warum	Wann
ChatGPT	Anpassung der Grammatik- und Rechtschreibfehler meiner Textentwürfe	Bessere Lesbarkeit	Über die gesamte Arbeit hinweg
ChatGPT	Übersetzung englischer Literaturquellen	Entscheidung, ob Paper geeignet sind zur Nutzung	Während Literaturrecherche und- auswahl
ChatGPT	Erstellen von Flowcharts, Flussdiagrammen, Abbildungen	Veranschaulichen der nicht standardisierten Vorgänge zum besseren Verständnis	Abbildungen

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Professor Dr. Arnulf Willms möchte ich für die bereitwillige Übernahme der Betreuung dieser Arbeit danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. Christoph Schreyer, der mich mit wertvollen Anregungen sowie mit Rat und Tat unterstützt hat.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Sebastian Schaaf und Frau Dr. Aliona Wöhler, die trotz des stressigen klinischen Alltags jederzeit ansprechbar waren und mich unterstützten, wenn Probleme auftraten. Ihre kreativen Ideen waren für die Durchführung und Erstellung meiner Arbeit sehr hilfreich.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die viele Stunden auf mich verzichten mussten, mir durch Geduld, Verständnis und Zuspruch während der Zeit eine große Stütze waren und mir bei den Formulierungen und Korrekturen hilfreich zur Seite standen.

Lebenslauf

Name: Stephanie Behlen
Geburtstag und –ort: 04.06.1987 Magdeburg
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1993 bis 1997 Grundschule „Roggengrund“ Magdeburg
1997 bis 1999 Sekundarschule „Freiherr vom Stein“ Magdeburg
1999 bis 2006 Albert-Einstein- Gymnasium Magdeburg

Bundeswehr

Seit 2006 Einstellung in die Bundeswehr und seitdem an verschiedenen Standorten tätig gewesen

Ausbildung

2007 bis 2010 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin am Carl-von-Basedow- Klinikum Merseburg

Berufliche Tätigkeit

2010 bis 2013 Einsatz als Gesundheits- und Krankenpflegerin im Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Studium

2013 bis 2021 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover

Ärztliche Tätigkeit

Seit Mai 2021 Assistenzärztin im Bundeswehrzentral Krankenhaus in Koblenz