

Lungenfunktionserhalt sublobärer Resektionen in der onkologischen Thoraxchirurgie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Béla Yannick Stewen

aus Marburg a.d. Lahn

Gießen

2026

Aus dem
Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie

Sektion Thoraxchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Hecker

Gutachter: Prof. Dr. Dr. István Vadász

Tag der Disputation: 03. März 2026

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Lunge	1
1.1.1	Anatomischer Aufbau	1
1.1.2	Physiologische Prinzipien	2
1.1.3	Lungenfunktionsparameter	3
1.2	Das Lungenkarzinom.....	4
1.2.1	Epidemiologie	4
1.2.2	Ätiologie	5
1.2.3	Histologie.....	5
1.2.4	TNM-Klassifikation & Stadieneinteilung nach UICC.....	7
1.3	Therapie	8
1.3.1	Therapie von NSCLC im Frühstadium	9
1.3.2	Resektionsverfahren des Frühstadiums im Vergleich.....	9
1.3.3	Operativer Zugangsweg	11
2	ZIEL DER ARBEIT	12
3	MATERIAL UND METHODEN	13
3.1	Studiendesign.....	13
3.1.1	Datenquellen	13
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.1.3	Messgrößen	15
3.2	Methodik.....	15
3.2.1	Datenerhebung- und Verarbeitung.....	15
3.3	Statistische Analyse	17

4	ERGEBNISSE	18
4.1	Soziodemografische und klinische Daten.....	18
4.1.1	Alter und Geschlecht.....	18
4.1.2	Tabakkonsum.....	19
4.1.3	COPD.....	20
4.1.4	ASA-Klassifikation.....	21
4.2	Tumordaten.....	21
4.2.1	Tumorlokalisation.....	21
4.2.2	Tumorgröße.....	23
4.2.3	TNM-Klassifizierung.....	24
4.2.4	UICC Stadium.....	24
4.2.5	Histologie.....	25
4.2.6	Differenzierungsgrad des Tumorgewebes	26
4.3	Operative Therapie	27
4.3.1	Voroperationen	27
4.3.2	Resektionstyp.....	28
4.3.3	Operativer Zugang	29
4.3.4	Resektionsrand.....	31
4.4	Klinische Daten	31
4.4.1	Postoperative Komplikationen.....	31
4.4.2	Revisionsoperation.....	34
4.4.3	Stationäre Liegedauer	34
4.4.4	Verweildauer der Thoraxdrainage	35
4.5	Lungenfunktionsdaten	37
4.5.1	Forcierte Einsekundenkapazität.....	37

4.5.2	Forcierte Einsekundenkapazität - Subgruppenanalyse	39
4.5.3	Diffusionskapazität	42
4.5.4	Diffusionskapazität - Subgruppenanalyse.....	44
5	DISKUSSION	47
5.1	Ergebnisdiskussion	47
5.1.1	Lungenfunktionsparameter	47
5.1.2	Klinischer Verlauf.....	50
5.2	Methodendiskussion	52
5.3	Fazit und Konsequenzen.....	54
6	ZUSAMMENFASSUNG	56
7	SUMMARY	58
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	60
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	61
10	TABELLENVERZEICHNIS	63
11	LITERATURVERZEICHNIS	65
12	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	72
13	DANKSAGUNG	73

1 Einleitung

1.1 Die Lunge

1.1.1 Anatomischer Aufbau

Die Lunge ist als paarig angelegtes Organ im Brustkorb der Mittelpunkt des lebensnotwendigen Gasaustausches zwischen Atemluft und Blut. Makroskopisch unterscheiden sich linke und rechte Lunge anhand der Anzahl ihrer Lappen. Die linke Lunge besteht aus zwei, die rechte Lunge aus drei Lappen. Das Volumen der linken Lunge ist im Vergleich zur rechten Lunge etwa 20% kleiner. Anhand ihres dichotomen Verzweigungsmuster werden Lungenlappen in Lungensegmente unterteilt. Die rechte Lunge besteht aus zehn Segmenten. Typischerweise besteht die linke Lunge aus neun Segmenten, da Segment 7 nicht ausgebildet wird. Segmentbronchus 4 und 5 der linken Lunge bilden einen gemeinsamen Stamm, der allgemein als Lingula bezeichnet wird. Jedes Segment stellt eine eigenständige Funktionseinheit dar, die im Zentrum aus einem Segmentbronchus und Ast der Arteria pulmonalis besteht. Die Venen verlaufen an der Segmentoberfläche und fließen in Nähe der Lungenhili zusammen (5) (20) (65).

Die Oberfläche von Brusthöhle und Lunge sind jeweils von Pleura umhüllt. Als Gleitlager ermöglichen Pleura visceralis der Lunge und Pleura parietalis der Brusthöhle die Atemmechanik während der Respiration (5).

Über die oberen und unteren Atemwege steht die Lunge in direktem Kontakt zur Umwelt. Die Primäraufgaben der Atemwege umfassen verschiedene Funktionen. Die Atemwege sind verantwortlich für den Transport und die Aufbereitung der Atemluft. In den Atemwegen wird die Atemluft an die Körpertemperatur und -feuchtigkeit angepasst. Zusätzlich reinigen Atemwege die Luft, indem Partikel, Staub und andere Schadstoffe herausgefiltert werden. Fremdkörper können so frühzeitig unschädlich gemacht werden. Um die Funktionen der Atemwege zu gewährleisten, stellen sie eigenständig Sekret und Surfactant her. Darüber hinaus agieren sie als Schutzsystem gegen eindringende Mikroorganismen. Mit Hilfe spezialisierter Abwehrzellen und -strukturen verhindern die Atemwege Infektionen und Erkrankungen der Lunge (5).

Die aufgearbeitete Luft gelangt schließlich in die Peripherie der Lunge zu den Alveolen, die für den Austausch von Sauerstoff (O_2) und Kohlendioxid (CO_2) zuständig sind (5) (20) (66).

1.1.2 Physiologische Prinzipien

Der Prozess des pulmonalen Gasaustausches wird auch als *äußere Atmung* oder *Respiration* bezeichnet und kann in mehrere Teilschritte gegliedert werden (5).

Die *Ventilation* bezeichnet den Transport und die Aufbereitung der Atemluft auf dem Weg zu den Alveolen sowie den Abtransport der CO₂-reichen Luft.

Die *Perfusion* bezeichnet den Blutfluss im Lungenkreislauf. Das desoxygenierte Blut fließt, im Gegensatz zum Körperkreislauf, in den Lungenarterien zur Lunge. Im Nachgang zum Gasaustausch gelangt das oxygenierte Blut über die venösen Gefäße der Lunge in den Körperkreislauf.

Die *Diffusion* bezeichnet den Gasaustausch zwischen O₂ und CO₂ an der Blut-Luft-Grenze der Pneumozyten-Typ 1 in den Alveolen (5) (18) (30) (48) (66).

Die beschriebenen Prozesse beruhen auf physikalischen Grundlagen und können mittels diverser Regulationsmechanismen, wie z.B. den Euler-Liljestrand-Reflex, an die akuten Bedürfnisse des Körpers angepasst werden (59). Wichtige Grundlage zum Verständnis eines suffizienten Gasaustausches sind die physiologischen Unterschiede regionaler, lage- und belastungsabhängiger Ventilation und Perfusion (18).

Während beim liegenden Menschen die regionale Lungendurchblutung weitestgehend ausgeglichen ist, verändert sich die Perfusion beim aufrechten Menschen deutlich. Die basalen Anteile der Lunge liegen kaudal der Herzebene, die apikalen hingegen kranial. Hieraus resultiert ein hydrostatischer Druckgradient, der eine Weitstellung der basalen Lungengefäße bewirkt. Die Gefäßweitstellung bewirkt eine verstärkte Perfusion, sowie eine langsamere Blutflussgeschwindigkeit. Der langsamere Blutfluss bedingt eine längere Kontaktzeit von Blut und Luft an der Blut-Luft-Schranke. Es erfolgt eine verstärkte Diffusion (7) (65) (67).

Die kranialen Lungenanteile werden in aufrechter Körperposition deutlich weniger perfundiert, sodass der alveoläre Druck zusätzlich komprimierend auf die kranialen Gefäße einwirken kann. Es zeigen sich erhebliche Differenzen im Ventilations-Perfusions-Verhältnis, die wiederum direkten Einfluss auf die Gaskonzentration im alveolären Blutsystem besitzen (67).

1.1.3 Lungenfunktionsparameter

In der Therapieentscheidung und Risikoabschätzung zur chirurgischen Behandlung des Lungenkarzinoms orientieren sich nationale und internationale Leitlinien an den Lungenfunktionsparametern des *forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde* (FEV1 oder auch Einsekundenkapazität) und an der *Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid* (DLCO). Falls FEV1 und DLCO keine eindeutige Aussage zur Operabilität zulassen, sollte zusätzlich die *maximale Sauerstoffaufnahme* (VO₂max) zur Risikostratifizierung herangezogen werden (47) (73).

Die FEV1 wird mittels Spirometrie gemessen. Die Spirometrie ist eine weit verbreitete Routineuntersuchung zur Messung von Atemstromvolumina während der Ein- und Ausatmung (32). Die Einsekundenkapazität hat sich als zu bevorzugender Prädiktor für postoperative Komplikationen, als auch für funktionelle Inoperabilität durchgesetzt (9) (51). Als direkter Parameter zur Überprüfung der suffizienten Atemmechanik wird die FEV1 zur Einstufung obstruktiver Atemwegserkrankungen herangezogen (16). Zur Verbesserung der Risikovorhersage sollte die FEV1 durch die DLCO ergänzt werden. Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass beide Parameter als relative Sollwerte angegeben werden sollten. Infolgedessen werden Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht bei der Interpretation der Lungenfunktionswerte miteinbezogen (9) (34).

Die Diffusionskapazität ist ein adäquater Parameter, um die individuelle Qualität des Gasaustausches in den Alveolen zu bewerten. Diese Eigenschaft ermöglicht Rückschlüsse zur Detektion und Graduierung von Erkrankungen des Lungenparenchyms oder Perfusionsdefiziten (30) (34). FEV1 und DLCO basieren auf unterschiedlichen Funktionen der Lunge. Die DLCO ist losgelöst von der reinen Atemmechanik. Daher können bei einzelnen Individuen deutliche Unterschiede zwischen FEV1 und DLCO bestehen (26).

Die Auswertung und Einbeziehung der *prädiktiven postoperativen* (ppo) Lungenfunktionswerte für FEV1 und DLCO können wichtige Bestandteile in der Evaluation potentieller postoperativer Komplikationen nach Lungenresektionen liefern und sollten daher ebenfalls zur Risikostratifizierung miteinbezogen werden.

Das geplante Resektionsausmaß wird anhand folgender Formel mit den präoperativen Lungenfunktionsparametern FEV1 und DLCO verrechnet (34):

$$ppoFEV1\% = \text{präoperative FEV1\%} \times (1 - \text{Funktionsanteil der zu resezierenden Lunge})$$

Unter der Annahme, dass jedes Lungensegment gleichmäßig zur Lungenfunktion beiträgt, kann der Funktionsanteil der zu resezierenden Segmente durch einfache Summation definiert werden. Der Funktionsanteil pro Segment liegt bei: $100\% / 19 \text{ Lungensegmente} = 5,26\%$ (26). Alternativ können Ventilation und Perfusion verschiedener Lungenabschnitte ermittelt werden und den einzelnen Lungensegmenten spezifische Funktionsanteile zugeteilt werden (25) (34).

Bolliger und Perruchoud (9) präsentierten bereits 1998 einen Algorithmus zur Bewertung der funktionellen Operabilität bei Lungenresektionen. Dieser Algorithmus ist mit geringen Anpassungen der Cut-off-Werte weiterhin Grundlage der Handlungsempfehlungen in der nationalen Leitlinie (73). Präoperative Werte der FEV1 von mehr als 80% des Solls, bzw. von über 2L, und über 60% des Solls der DLCO detektieren eine Operabilität bis hin zur Pneumonektomie. Sollten die prädiktiven postoperativen Lungenfunktionswerte für FEV1 und DLCO unter 30% des Solls liegen, besteht eine allgemeine Inoperabilität. Liegen die Funktionswerte zwischen den genannten Cut-off-Werten entscheidet die $VO_2\text{max}$ den Grad der Operabilität. Liegt eine $VO_2\text{max}$ von über 75% des Solls, bzw. von mehr als 20ml/kg/min vor, besteht ebenfalls eine uneingeschränkte Operabilität. Bei einer $VO_2\text{max}$ zwischen 10-20ml/kg/min, bzw. zwischen 35-75% des Solls, besteht eine eingeschränkte Operabilität und eine $VO_2\text{max}$ unter 35% oder 10ml/kg/min weist auf eine Inoperabilität hin (73).

1.2 Das Lungenkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung und die häufigste krebsbedingte Todesursache. Insgesamt wurden im Jahr 2018 bei 21.900 Frauen und 35.300 Männern Lungenkrebs neu diagnostiziert. Im selben Jahr verstarben 16.382 Frauen und 28.692 Männer an der Erkrankung (27). Im Trend zeigt sich jedoch national und international ein Anstieg der Neudiagnosen, sowie der lungenkrebsbedingten Todesfälle bei Frauen und eine Abnahme bei Männern (1) (15) (27).

Die Inzidenz der Erkrankung steigt ab der sechsten Lebensdekade deutlich an und hat ihren Häufigkeitsgipfel in der achten Dekade (15) (27). Die Inzidenz- und Mortalitätsraten für Lungenkrebs sind in den Industriestaaten auf Grund des erhöhten Tabakkonsums im Vergleich zu Entwicklungsländern deutlich erhöht (1) (15).

Etwa 85% der Neuerkrankungen gehen auf *Nicht-Kleinzellige Lungenkarzinome* (NSCLC) und 15% auf *Kleinzellige Lungenkarzinome* (SCLC) zurück (27).

1.2.2 Ätiologie

Die Entstehung von Lungenkrebs ist mit endogenen und exogenen Risikofaktoren assoziiert. Weiterhin ist Tabakkonsum der bedeutendste exogene Faktor in der Entstehung des Lungenkarzinoms und hat zusätzlichen Einfluss auf die Prognose (1) (3) (19). Darüber hinaus stellen die Exposition von Radon, Arsen, Nickel, Asbest und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, sowie die Inhalation von Feinstaub, Zigarettenrauch (Passivrauchen) oder Verkehrsabgasen weitere Risikofaktoren dar (1) (12) (45). Auf Grund der hohen Asbestbelastung in einigen Berufsgruppen, kann Lungenkrebs als Berufskrankheit anerkannt werden (14).

Weitere Risikoquellen in der Entstehung von Lungenkarzinomen bei lebenslangen Nichtrauchern sind etwa genetische Dispositionen, erworbene Keimbahnveränderungen oder Lungenkrankheiten, die zu chronisch-entzündlichen Prozessen führen können (z.B. Tuberkulose) (45). Allerdings stehen auch Virusinfektionen im Verdacht an der Entstehung von Lungenkarzinomen beteiligt zu sein (54). Die Keimbahnveränderungen sind vorrangig mit Adenokarzinomen assoziiert und werden bereits leitliniengerecht in der multimodalen Therapiefindung berücksichtigt. Im Fokus stehen vor allem Mutationen des *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2), *ROS Protoonkogen 1* (ROS1)-Fusionsgene und der *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) (45) (73).

1.2.3 Histologie

Die histologische Typisierung von Lungenkarzinomen basiert auf der aktuellen Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) (44). Die Typisierung findet primär anhand der Morphologie statt. Unterstützt wird der Prozess mit Hilfe immunhistochemischer und molekularer Techniken, wobei die molekularen Techniken immer größere Bedeutung erlangen (39).

Klinisch werden Lungenkarzinome auf Grund der eindeutigen Unterschiede von Therapie und Prognose häufig in SCLC und NSCLC unterteilt. Die SCLC gehören nach WHO-Klassifikation in die Gruppe der neuroendokrinen Tumore (39) (44). Die NSCLC werden weiter in Gruppen klassifiziert und beinhalten alle Lungentumore außer den SCLC. In absteigender Häufigkeit werden Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, neuroendokrine Tumore (Großzelliges neuroendokrines Karzinom und Karzinoide) sowie adenosquamatöse Karzinome als NSCLC diagnostiziert (27) (29). In der Häufigkeit zeigen sich je nach Tumorentität geschlechtsspezifische Unterschiede (Tabelle 1) (1) (29). Pesch et al. (46) konnten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und der Anzahl der konsumierten Pack Years zeigen. In der Gruppe der Nichtraucher ist das Adenokarzinom das häufigste Karzinom (46). Der unterschiedlich hohe Tabakkonsum von Männern und Frauen erklärt die hohen Erkrankungsraten für Plattenepithelkarzinome bei Männern und von Adenokarzinomen bei Frauen. Allerdings nähern sich die Häufigkeiten der Histologien vor allem in den Industrienationen weiter an, was auf einen historisch späteren Beginn des Zigarettenrauchens in der weiblichen Bevölkerung zurückzuführen ist (1).

Die Gruppen der NSCLC beinhalten weitere seltenere Karzinome und können anhand ihrer Eigenschaften darüber hinaus spezifiziert werden (44).

Karzinom	weiblich (%)	männlich (%)
Adenokarzinome	46,1	36,6
Plattenepithelkarzinome	15,1	28,6
Kleinzellige Karzinome	18,2	15,7
Neuroendokrine Karzinome	5,1	3,0
Großzellige Karzinome	5,0	4,9
Sonstige	10,5	11,2

Tabelle 1: Altersstandardisierte und geschlechtsspezifische Neuerkrankungen von Lungenkarzinomen in Deutschland 2013-2014 (modifiziert nach (29))

1.2.4 TNM-Klassifikation & Stadieneinteilung nach UICC

Die Stadieneinteilung nach der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) wird anhand der TNM-Klassifikation festgelegt und ist essentiell, um standardisierte Prognosen und Therapieentscheidungen zu treffen. Die stadienrelevante TNM-Klassifikation besteht aus drei Parametern und resultiert in einem UICC Stadium von Stadium I bis Stadium IV. Hierbei werden NSCLC und SCLC mit Ausnahme des Stadiums IV identisch klassifiziert (38) (68) (73). SCLC können im klinischen Kontext anhand ihrer Ausbreitung ebenfalls nach der *Veterans Administration Lung Study Group* (VALG) in drei Stadien eingeteilt werden (36). Die TNM-Klassifikation besteht aus den folgenden Parametern:

Parameter *T* beinhaltet die Tumorgroße, Infiltration und Invasion umgebender Strukturen, zusätzliche ipsilaterale Tumorknoten und die Ausbildung von Atelektasen oder obstruktiver Pneumonien (68).

Parameter *N* beschreibt das Auftreten von befallenen Lymphknoten. Entscheidend für das N-Stadium sind die befallenen Lymphknotenstationen. In der Mehrzahl sind bei Neudiagnose des Lungenkarzinoms bereits Lymphknoten befallen (29) (68).

Die *M* Variable beschreibt das Auftreten von Fernmetastasen. Das M-Stadium wird zum einen durch den Ort der Fernmetastase und zum anderen durch das Auftreten einzelner oder mehrerer Metastasen klassifiziert (22) (64) (68).

Im Folgenden sollen die Kriterien des Stadiums I für Lungenkarzinome nach UICC 8 näher beleuchtet werden, da im Kontext der vorliegenden Dissertationsschrift einzig Therapiedaten für das Stadium I sowie Fremdmetastasen in die Auswertung und Diskussion einfließen.

Das Stadium I wird unterteilt in Stadium IA1-IA3 und Stadium IB. In Stadium I tritt einzig ein positives T-Stadium auf. Es sind weder Lymphknoten befallen, noch treten Fernmetastasen auf. Das T-Merkmal im Stadium I hat Ausprägungen von Ia bis IIa und ist abhängig von Tumorgroße, Umgebungsinfiltration und tumorbedingten Atelektasen, bzw. obstruktiver Pneumonien (Tabelle 2) (39) (62) (64) (68). Die Stadien IA1-IA3 sind jeweils abhängig von T1a-c, während T2a das Stadium IB kategorisiert. Die Stadien II-III sind geprägt durch zusätzlichen Lymphknotenbefall oder höherrangige T-Merkmale. Im Stadium IV sind jegliche Ausprägungen der T- und N-Merkmale möglich. Es besteht jedoch immer eine Fernmetastasierung (39) (64) (68).

T-Stadium	Charakterisierung
I	max. \leq 3cm Tumordurchmesser, umgeben von Lungengewebe ohne Invasion der visceralen Pleura oder Hauptbronchusbeteiligung
Ia	max. \leq 1cm Tumordurchmesser
Ib	max. $>$ 1cm aber \leq 2cm Tumordurchmesser
Ic	max. $>$ 2cm aber \leq 3cm Tumordurchmesser
IIa	max. $>$ 3cm aber \leq 4cm Tumordurchmesser oder: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration der visceralen Pleura • Infiltration des Hauptbronchus ohne Befall der Karina • tumorbedingte Atelektase oder obstruktive Pneumonie

Tabelle 2: T-Klassifikation im Stadium I nach UICC 8 des Lungenkarzinoms (62) (68)

1.3 Therapie

Die Behandlung des Lungenkarzinoms basiert leitliniengerecht auf einer stadienspezifischen Therapie und besteht meist aus multimodalen Therapiekonzepten. Das individuelle Therapiekonzept soll prätherapeutisch in einem Votum durch die zentrumseigene Tumorkonferenz festgelegt werden (73).

Während die Stadiierung von NSCLC und SCLC weitestgehend kongruent verlaufen kann (siehe Kapitel 1.2.4), unterscheidet sich das Therapiekonzept in der Regel deutlich. Die alleinige chirurgische Behandlung für SCLC ist nicht empfehlenswert (17) (73). Der therapeutische Ansatz bei NSCLC kann hingegen rein chirurgisch, chirurgisch multimodal oder multimodal ohne den Einsatz chirurgischer Maßnahmen erfolgen (47). Die Eckpfeiler der multimodalen Therapie sind neben der Chirurgie, die Chemo-, Radio-, und Immuntherapie (6) (47) (73). Stadienspezifisch kommen bei allgemeiner Operabilität sowohl adjuvante, als auch neoadjuvante Verfahren zur Komplementierung der Therapie in Frage (47) (73).

Etwa 70% der Lungenkarzinome werden erst im nicht resektablen Spätstadium diagnostiziert (63). Aus diesem Grund sollte bereits bei Diagnosestellung die Sinnhaftigkeit einer palliativen Therapie überprüft werden (75).

1.3.1 Therapie von NSCLC im Frühstadium

Der aktuelle (2023) Goldstandard in der kurativen Behandlung des NSCLC im Stadium I ist die alleinige chirurgische Resektion mittels Lobektomie. In Ausnahmefällen, etwa bei zentralen hilusnahen Tumoren, kann eine Pneumonektomie notwendig sein. Grundvoraussetzung ist eine ausreichende kardiopulmonale Reserve. Das reine Alter sollte hingegen nicht als Ausschlusskriterium angesehen werden. Bevorzugt sollten Komorbiditäten berücksichtigt und als prädiktive Faktoren bewertet werden (47) (52) (73). Grundsätzlich ist eine radikale Tumorentfernung mit ausreichendem Resektionsrand und Lymphknotendissektion anzustreben, um ein vollständiges Staging zu gewährleisten (24) (47) (73). Der zusätzliche Nutzen adjuvanter Chemotherapien auf Cisplatin-Basis im Stadium I ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch Hinweise, dass im Stadium IB positive Effekte, wie ein verbessertes absolutes 5-Jahresüberleben, auftreten können (10).

Bei funktionell eingeschränkter Operabilität stellen parenchymsparende sublobäre Resektionen (anatomische Segmentektomien und Keil-/ Wedgeresektionen) eine Alternative zur Lobektomie dar (9) (21).

In Folge des hohen durchschnittlichen Diagnosealters und den damit vergesellschafteten Komorbiditäten entwickeln einige Patienten eine funktionelle Inoperabilität. Alternativ zur chirurgischen Therapie stellt die stereotaktische Radiotherapie einen kurativen Behandlungsansatz dar. Die stereotaktische Radiotherapie scheint der chirurgischen Therapie jedoch in der rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensrate unterlegen zu sein (13) (31) (50).

1.3.2 Resektionsverfahren des Frühstadiums im Vergleich

Chirurgische Resektionsmöglichkeiten für Lungenkarzinome reichen von sublobären Segment- oder Keilexzisionen bis zur Pneumonektomie. Die Lobektomie gilt als sicheres Standardverfahren seit den 1960er Jahren (52), jedoch werden Lobektomie und Segmentektomie als Operationsverfahren im Frühstadium seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert (2) (21) (50) (57).

Die Intention der Segmentektomie im Vergleich zur Lobektomie ist ein verbesserter postoperativer Lungenfunktionserhalt durch parenchymsparende Tumorsektionen bei gleichwertiger Überlebens- und Rezidivrate.

Ginsberg und Rubinstein präsentierten 1995 (21) die erste kontrolliert-randomisierte Studie zum Vergleich von Lobektomien und sublobären Resektionen bei Tumoren ≤ 3 cm. Perioperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Morbidität und Mortalität. Allerdings zeigten sich signifikant höhere 5-Jahres-Rezidiv- und Mortalitätsraten in der sublobären Gruppe. Die Rezidivraten in der Sublobärgruppe waren für Keilexzisionen höher als bei anatomischen Segmentresektionen. Funktionell wies die sublobäre Resektionsgruppe sowohl 6 Monate, als auch 12-18 Monate postoperativ signifikant bessere FEV1-Werte auf (21).

Beinahe drei Jahrzehnte später sind zwei neue multizentrische Studien (UMIN000002317 (50) und NCT00499330 (2)) mit wichtigen Erkenntnissen erschienen. Der Umfang des Datenkollektivs ist in beiden Studien deutlich größer als das Kollektiv von Ginsberg und Rubinstein und bezieht sich auf die Behandlung nodalnegativer Tumore ≤ 2 cm (2) (21) (50).

Die japanische Studie UMIN000002317 von Saji et al. (50) ist die erste kontrolliert-randomisierte Studie, die eine signifikant bessere 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für sublobäre Resektionen im Vergleich zu Lobektomien zeigte (94,3% vs. 91,1%). Im Gegensatz zu Ginsberg und Rubinstein (21) wurden jedoch ausschließlich anatomische Segmentektomien und keine Keilexzisionen eingeschlossen (mit Ausnahme einer weiten Keilexzision) (50). Auch Altorki et al. konnten beweisen, dass sublobäre Resektionen der Lobektomie weder im 5-Jahres-Gesamtüberleben, noch im rezidivfreien 5-Jahres-Überleben signifikant unterlegen sind. In der Studie von Altorki et al. konnte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 80,3% für sublobäre und 78,9% für lobäre Resektionen gezeigt werden. Es wurden sowohl anatomische-, als auch Keilresektionen eingeschlossen (2).

Trotz des Fehlens statistischer Signifikanz zeigt sich sowohl bei Saji et al. (50), als auch bei Altorki et al. (2) im Trend ein geringerer Lungenfunktionsverlust für sublobäre Resektionen. Ob eine klinische Relevanz besteht, muss jedoch abhängig von der Ausgangslungenfunktion weiter überprüft werden.

Die bestehende Kontroverse und die Ergebnisse neuer Studien spiegeln sich ebenfalls in Form von Änderungen in den Empfehlungen der nationalen Leitlinie wider. Während in der vorherigen Leitlinie von 2018 sublobäre Resektionstypen einzig Patienten mit eingeschränkter kardiopulmonaler Funktion empfohlen wurden (74), ermöglicht die neue Leitlinie von 2022 (73) generell die Behandlung kleiner Tumore ≤ 2 cm mittels anatomischer Segmentresektion.

1.3.3 Operativer Zugangsweg

Operative Therapieverfahren der onkologischen Lungenchirurgie basieren auf offenen oder minimalinvasiven Techniken. Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts wurden die meisten Operationen in offener Technik über eine anterolaterale Thorakotomie durchgeführt (35). Seit den 1990er-Jahren werden Lungenresektionen zunehmend häufiger mittels *videoassistierter thorakoskopischer Chirurgie* (VATS) durchgeführt (8) (23) (35). Zunächst konnte bewiesen werden, dass VATS eine chirurgisch und onkologisch sichere Alternative zur konventionellen offenen Chirurgie darstellt (23) (43) (49). Zusätzlich zeigen Long et al. (33) Hinweise für einen signifikant niedrigeren perioperativen Blutverlust und signifikant niedrigere Operationszeiten. Benedixen et al. (8) konnten darüber hinaus signifikant bessere Ergebnisse für postoperative Schmerzen und Lebensqualität in der VATS-Kohorte nachweisen. Das geringere Auftreten postoperativer Schmerzen kann mit den niedrigeren Werten inflammatorischer Labormarker nach VATS assoziiert sein (49).

In der Metaanalyse von Cao et al. (11) wurde außerdem bewiesen, dass VATS-Patienten eine signifikant niedrigere postoperative Komplikationsrate und Hospitalisierungsdauer aufweisen.

Bei jeder VATS besteht das Risiko intraoperativ auf ein offenes Verfahren umstellen zu müssen. Die Gründe für eine Konversion sind in absteigender Häufigkeitsreihenfolge eine nicht kontrollierbare Gefäßverletzung, Verwachsungen im Thorax, Lymphknotensklerose oder anatomische Besonderheiten. Seltener können auch eine schlechte Oxygenierung, ein unvollständiger Resektionsrand oder die Lokalisation des Tumors eine Konversion notwendig machen (61). Die Konversionsrate sollte möglichst niedrig gehalten werden, da sowohl Tong et al. (61), als auch Muslim et al. (37) eine signifikant höhere Komplikationsrate und Hospitalisierungsdauer nach Konversion beobachten konnten.

Bedingt durch eine geringe Evidenz hat die Skepsis gegenüber der onkologischen Sicherheit von VATS im Vergleich zur offenen Thorakotomie lange angehalten. Resultierend aus den Ergebnissen und Hinweisen der aktuellen Studienlage wird die minimalinvasive Lungenchirurgie im Stadium I und II jedoch leitliniengerecht seit 2022 als Standardverfahren der offenen Technik vorgezogen. Dabei können sowohl VATS, als auch *roboterassoziierte thorakoskopische Chirurgie* (RATS) eingesetzt werden (73).

2 Ziel der Arbeit

Die Lobektomie gilt als Standardoperationsverfahren in der chirurgischen Behandlung des Lungenkarzinoms (73). Parenchym sparende Resektionsverfahren nehmen jedoch immer mehr an Bedeutung zu, mit dem Ziel Lungengewebe und Lungenfunktion zu erhalten. Zur Behandlung von Lungentumoren im klinischen Stadium I nach UICC 8 werden daher gehäuft anatomische Segmentektomien eingesetzt. Die Datenlage zu Rezidiv- und Mortalitätsraten, sowie zum Erhalt der Lungenfunktion, kann jedoch kontrovers diskutiert werden (2) (21) (50) (55) (58).

1: Ist generell der Einsatz parenchym sparender Segmentektomien gemessen in FEV1 und DLCO im Hinblick auf die postoperative Lungenfunktion, komparativ zum Goldstandard der Lobektomie, gerechtfertigt oder sogar überlegen?

2: Gibt es Unterschiede in der postoperativen Lungenfunktion bei verschiedenen Resektionsbereichen der beiden Lungenflügel und sollte der Resektionsort daher ein Kriterium in der Entscheidungsfindung für das individuelle operative Verfahren bei Lungenkarzinomen im Frühstadium sein?

Um diese Fragestellungen zu überprüfen umfasst die vorliegende Studie zum einen den Hauptgruppenvergleich zwischen Studiengruppe (sublobäre Resektionen) und Vergleichsgruppe (einfache Lobektomien). Zum anderen wird ein Subgruppenvergleich als detaillierte Aufschlüsselung der Lungenfunktionswerte bei korrespondierenden Lungensegmenten- und lappen durchgeführt. Folgende Resektionstypen sollen als Subgruppen zusammengefasst und vergleichend analysiert werden:

- Segmentektomie S2+S3 vs. Oberlappenektomie links
- Segmentektomie S1+S2 vs. Oberlappenektomie rechts
- Segmentektomie S6 vs. Unterlappenektomie (seitenstratifiziert)
- Trisegmentektomie S 1-3 vs. Oberlappenektomie links
- Basale Segmentgruppe S7/8-10 vs. Unterlappenektomie (seitenstratifiziert)

Zusätzlich sollen weitere sekundäre Zielparameter den klinischen Verlauf beider Verfahren vergleichen und analysieren. Die Ergebnisse der Studie sollen gegebenenfalls in die Therapieentscheidung zukünftiger Patienten in der Sektion für Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Gießen integriert werden.

3 Material und Methoden

Die Genehmigung der Studie erfolgte unter dem Vorsitz von Prof. Dr. H. Tillmanns durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen. Das Votum vom 12. Januar 2022 ist vermerkt unter dem Aktenzeichen 266/21.

Sämtliche Nutzung der Daten findet in pseudonymisierter Form statt.

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie „Lungenfunktionserhalt sublobärer Resektionen in der onkologischen Thoraxchirurgie“ entspricht einer retrospektiven komparativen monozentrischen Kohortenstudie. Die Kohorte wurde nach Resektionstyp der Studiengruppe (sublobäre Resektion) oder der Vergleichsgruppe (einfache Lobektomie) zugeordnet.

3.1.1 Datenquellen

Die Selektion des Studienkollektivs konnte mittels abteilungsinterner analoger Archivierungen initiiert werden. Dieses Archiv beruht auf den Daten des Gießener Tumordokumentationssystems und der Tumordatenbank C37. Die Sammlung der Daten umfasste alle chirurgisch behandelten Patienten der Thoraxchirurgie inklusive der Daten des Gießener Tumordokumentationssystems und der Tumordatenbank C37 des Universitätsklinikums Gießen von 01/2016-07/2022.

Für die vorliegende Studie wurde das Kollektiv auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Erhebung der geplanten Messgrößen konnte mit Hilfe der elektronischen Krankenakten durchgeführt werden. Die klinikinterne Software *MEONA* diente als Standardprogramm bei der Datenrecherche. Bis einschließlich 2016 verwendete das Universitätsklinikum Gießen die Software *CHAOS* zur elektronischen Datensicherung. Die bis dato gesicherten Daten wurden in *MEONA* übertragen.

Im Zuge der Datenerhebung aus *MEONA* wurden folgende Quellen verwendet:

- Arztbriefe nach Entlassung, sowie zur 30-Tage-Kontrolluntersuchung
- Operationsberichte
- Histopathologische Untersuchungsbefunde
- Lungenfunktionstestungen
- Radiologische Untersuchungsbefunde
- Thoraxonkologische Datenbank c37 (Voten des Tumorboards, etc.)
- Kurvoneinträge
- Externe Befunde (Arztbriefe, Lungenfunktionsuntersuchungen, etc.)

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Studienkollektiv setzt sich aus allen an Lungenkrebs im Frühstadium erkrankten Patienten zusammen, die zwischen 01/2016-07/2022 in der Abteilung für Thoraxchirurgie an der Universitätsklinik Gießen operativ behandelt wurden.

Eingeschlossen wurden anatomische Resektionen (anatomische Segmentresektionen oder einfache Lobektomien) von klinisch diagnostizierten NSCLC im Stadium I nach UICC 8 oder Fremddmetastasen in der Lunge.

Bronchio- oder angioplastisch erweiterte Resektionen wurden von dem Studienkollektiv ausgeschlossen. Das gilt ebenfalls für Bilobektomien, Pneumonektomien und Patienten mit vollständig fehlenden Lungenfunktionsdatensätzen. Des Weiteren wurden alle Tumore des rechten Mittellappens von der Studie ausgeschlossen.

3.1.3 Messgrößen

Die folgenden Variablen wurden für die spätere Auswertung erfasst und ausgewertet:

- Soziodemografische Attribute: Geschlecht, Alter am Operationstag, Rauchstatus, Pack Years, präoperative ASA-Klassifizierung
- Onkologische Merkmale: Histologie, Tumorlokalisierung, Grading, Tumordurchmesser in cm, pTNM, Tumorstadium nach UICC 8
- Chirurgische Merkmale: Körperseite, operative Zugangstechnik, Resektionstyp, Resektionsrand, diagnostischer Keilschnitt, vorherige Lungenoperationen mit Ausmaß der Gewebeentfernung
- Klinischer Verlauf: postoperative Komplikationen, stationäre Aufenthaltsdauer, Verweildauer der Thoraxdrainage, Revisionsoperationen
- Lungenfunktionsdaten präoperativ und 30-Tage postoperativ: FEV1 und DLCO als relativer Sollwert in %

3.2 Methodik

3.2.1 Datenerhebung- und Verarbeitung

Der Prozess der Datensammlung- und Verarbeitung wurde durch das *Institut für Medizinische Informatik* der Justus-Liebig-Universität Gießen unterstützend begleitet. Zu Beginn wurde eine kodierte Datentabelle in *Microsoft Excel* erstellt. In dieser Tabelle wurden 184 Datensätze gesammelt, verarbeitet und pseudonymisiert.

Alle Patienten befanden sich im Rahmen Ihrer Lungenkrebserkrankung im klinischen Stadium I. Der pTNM Status wurde gemäß der seit 2017 gültigen UICC 8 Klassifikation anhand des Tumordurchmessers und einer möglichen Pleurainvasion stratifiziert. Zur einheitlichen Darstellung wurden auch die Datensätze vor 2017 gemäß UICC 8 klassifiziert.

Wichtiger Bestandteil der Datenerhebung ist die seitenbasierte Erhebung der Resektionstypen, um eine spätere Subgruppenanalyse nach Resektionsort gewährleisten zu können.

Anhand der in *MEONA* zur Verfügung stehenden Daten wurde die Kohorte gemäß der *ASA-Klassifikation* nach Ihrem präoperativen Risiko stratifiziert. Postoperative Komplikationen wurden nach *Clavien Dindo* klassifiziert. Zusätzlich wurden die Komplikationen nach Typ und Anzahl tabellarisch dargestellt.

Präoperativ und postoperativ wurden FEV1 und DLCO als Lungenfunktionsparameter bestimmt. Anhand der präoperativen Werte wurden für FEV1 und DLCO die prädiktiven postoperativen Werte ermittelt. Zur korrekten Bestimmung der prädiktiven Werte, wurden vorherige Lungenresektionen erfasst und in die Formel zur Berechnung inkludiert. Zusätzlich wurde mittels *Microsoft Excel* die Ratio von postoperativen und präoperativen Lungenfunktionsdaten erhoben.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte unter Beratung des *Instituts für Medizinische Informatik* der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die Datentabelle aus *Microsoft Excel* wurde hierzu in das Statistikprogramm *RStudio 2022.12.0* überführt und weiterverarbeitet. Zu Beginn der statistischen Auswertung wurde die Datensammlung explorativ mit Hilfe deskriptiver Methoden beschrieben. Die exploratorische Darstellung der Daten erlaubt keine Aussage über die Signifikanz der Zusammenhänge.

Zum Vergleich von Studien- und Vergleichsgruppe wurde der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Merkmale verwendet. Falls die Häufigkeit einzelner Merkmalsausprägungen < 5 gewesen ist, wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher angewendet. Kontinuierliche Merkmale wurden hingegen bei gegebener Normalverteilung mittels t-Testung und ansonsten mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

Für die Beschreibung der Daten wurden metrische Messgrößen (Pack Years, Tumorgröße, stationäre Liegedauer, Drainagedauer und Lungenfunktionswerte) durch graphische Methoden (Q-Q-Plots, Q-Q-Diagramme) auf Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Parameter wurden anhand von Mittelwerten und Standardabweichung dargestellt. Parameter die nicht normalverteilt waren, wurden durch Median, Quartilsabstände, Minimum und Maximum beschrieben. Die graphische Darstellung erfolgte mittels *RStudio* anhand von Boxplots und zusätzlicher tabellarischer Auflistung der relevanten Lage- und Streumaße.

Die restlichen nominalskalierten Daten wurden mittels Tabellen und gruppierter Balkendiagramme dargestellt. Die Tabellen wurden mit *Microsoft Word* und die Balkendiagramme mit *RStudio* visualisiert. Wegen der ungleichen Verteilung der Datensätze auf Studien- und Vergleichsgruppe wurde für die Darstellung mit Relativwerten gearbeitet. Die Auswertung der primären Zielgrößen erfolgte confirmatorisch durch multiples Testen mit Hilfe von SAS *PROC MIXED* Analysen zwischen Studien- und Vergleichsgruppe. Der operative Zugang wurde in das Modell als Confounder integriert. Um eine Normalverteilung der Daten zu gewährleisten, wurde die statistische Analyse anhand von logarithmierten Werten durchgeführt. Die Darstellung erfolgte als Liniendiagramm. Zusätzlich wurden die definierten Subgruppen analysiert. Auf Grund der kleineren Datensätze in den Subgruppen muss hier von einer geringeren statistischen Power ausgegangen werden.

4 Ergebnisse

Zwischen dem 01. Januar 2016 und dem 31. Juli 2022 wurde in der Sektion für Thoraxchirurgie an der Universitätsklinik Gießen insgesamt ein großes Patientenkollektiv infolge eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms oder einer Lungenfremdmetastase operativ behandelt. Auf Grund der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 184 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Hauptgründe für den Ausschluss aus der Studie waren ein Tumorstadium ≥ 2 nach UICC 8, erweiterte Resektionsformen und vollständig fehlende Lungenfunktionsdaten. Das Kollektiv wurde mittels Operationsverfahren in eine Studien- (Segmentektomie, n=87) und eine Vergleichsgruppe (Lobektomie, n=97) unterteilt.

4.1 Soziodemografische und klinische Daten

4.1.1 Alter und Geschlecht

Die demografischen Daten der Studien- und Vergleichsgruppe zeigten im Verhältnis leichte Unterschiede (Tabelle 3). In der Studiengruppe waren 59,8% (n=52) der Patienten männlich, in der Vergleichsgruppe 53,6% (n=52). Am Operationstag waren in der Segmentgruppe 43,7% (n=38) und 36,1% (n=35) in der Vergleichsgruppe älter als 70 Jahre. Die Studiengruppe ist im Schnitt etwas älter gewesen und beinhaltete mehr Männer als die Vergleichsgruppe.

Demografie	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97	p-Wert
Geschlecht			0,488
weiblich	35 (40,2%)	45 (46,4%)	
männlich	52 (59,8%)	52 (53,6%)	
Alter in Jahren	68 (36-90)	66 (21-81)	0,314

Tabelle 3: Demographische Daten im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe -
kategorische Variablen: n (%); kontinuierliche Variablen: Median (Spannweite)

4.1.2 Tabakkonsum

Zum Zeitpunkt der Operation gaben 17 Patienten in der Studien- und 27 Patienten in der Vergleichsgruppe an, aktiv Tabak zu konsumieren (Tabelle 4). In der Studiengruppe gaben 31 Patienten an, zu einem früheren Zeitpunkt Tabak konsumiert zu haben. In der Vergleichsgruppe waren es 29. Während in der Segmentgruppe kein Patient dauerhaft als Nichtraucher eingeordnet werden konnte, waren es in der Lobektomiegruppe immerhin 2. In beiden Gruppen konnte anhand der vorliegenden Daten jeweils für 39 Patienten kein Rauchstatus erhoben werden.

Rauchstatus	Segmentektomie n=48	Lobektomie n=58
Raucher	17	27
Ex-Raucher	31	29
Nie-Raucher	0	2

Tabelle 4: Rauchstatus in Abhängigkeit der Studien- und Vergleichsgruppe - n, keine Daten für jeweils 39 Patienten aus beiden Gruppen verfügbar

Im Mittel betrug die Anzahl der Pack Years in der Studiengruppe $44,7 \pm 21,8$ und $47,1 \pm 27,2$ in der Vergleichsgruppe (Tabelle 5). In beiden Gruppen zeigte die Hälfte der Patienten ≥ 40 Pack Years an Tabakkonsum (Abbildung 1), sodass insgesamt kein deutlicher Unterschied ($p=0,862$) zwischen beiden Gruppen erkennbar war. Auf Grund fehlender Daten zum quantitativen Tabakkonsum verringerten sich die Gruppengrößen im Vergleich zum Rauchstatus.

	Segmentektomie n=47	Lobektomie n=50
Minimum	5	5
unteres Quartil	30	30
Median	40	40
oberes Quartil	55	60
Maximum	100	150
Mittelwert	44,7	47,1
Standardabweichung	21,8	27,2

Tabelle 5: Tabakkonsum quantifiziert in Pack Years in Abhängigkeit der Studien- und Vergleichsgruppe - in Pack Years

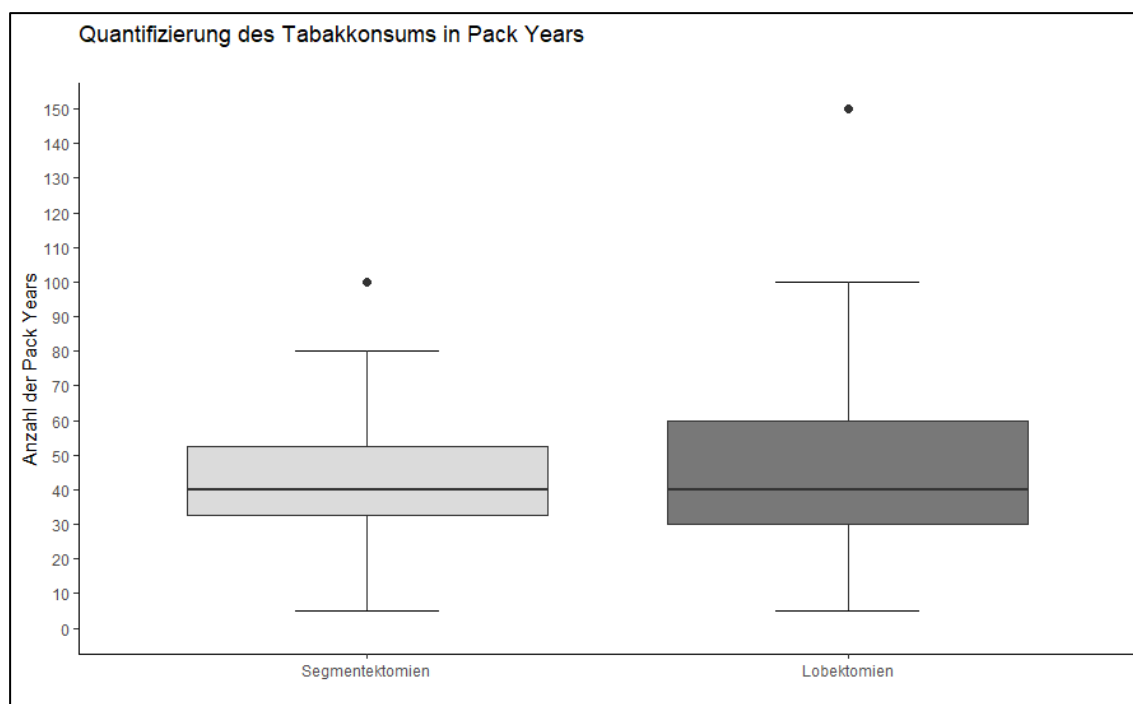


Abbildung 1: Tabakkonsum quantifiziert in Pack Years in Abhängigkeit von Studien- und Vergleichsgruppe - Segmentektomie (n=47), Lobektomie (n=50)

4.1.3 COPD

In der Studiengruppe (n=87) wurde bei 35,6% (n=31) der Patienten eine COPD-Erkrankung nachgewiesen. In der Vergleichsgruppe (n=97) waren es 39,2% (n=38). Während in beiden Kohorten der Schweregrad GOLD II die häufigste Merkmalsausprägung darstellte (Tabelle 6), waren in der Studiengruppe anteilmäßig mehr Patienten an einer schweren (GOLD III) oder sehr schweren (GOLD IV) COPD erkrankt. Insgesamt zeigten sich jedoch keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen (p=0,593).

COPD Stadium	Segmentektomie n=31	Lobektomie n=38
GOLD I	4 (12,9%)	9 (23,7%)
GOLD II	18 (58,1%)	22 (57,9%)
GOLD III	8 (25,8%)	7 (18,4%)
GOLD IV	1 (3,2%)	0 (0%)

Tabelle 6: COPD Stadium im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - n (%)

4.1.4 ASA-Klassifikation

Die erhobenen Daten zeigten eine geringe Variation ($p=0,908$) in beiden Gruppen für die präoperative Risikostratifizierung nach ASA, wobei die Mehrheit aller Patienten in die ASA-Risikoklasse 3 (Abbildung 2) eingestuft wurden. In der Studiengruppe wurden 13,8% ($n=12$) der Patienten in die ASA-Risikoklasse 2 eingestuft, 77% ($n=67$) in die ASA-Risikoklasse 3 und 9,2% ($n=8$) in die ASA-Risikoklasse 4. In der Vergleichsgruppe wurden 15,5% ($n=15$) der Patienten in die ASA-Risikoklasse 2 eingestuft, 74,2% ($n=72$) in die ASA-Risikoklasse 3 und 10,3% ($n=10$) in die ASA-Risikoklasse 4. Kein Patient erfüllte die ASA-Kriterien für Klasse 1 (gesunder Patient) oder höhergradige ASA-Klassen.

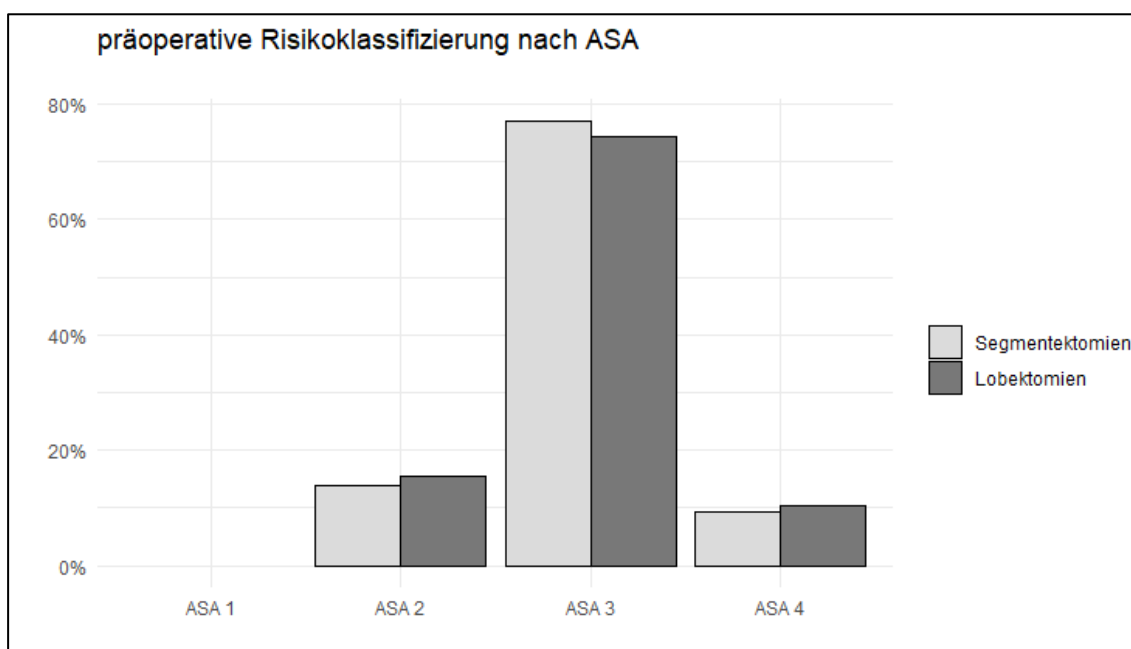


Abbildung 2: Relative Häufigkeit der ASA-Risikostratifizierung im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - Segmentektomie ($n=87$), Lobektomie ($n=97$)

4.2 Tumordaten

4.2.1 Tumorlokalisation

Die Daten zeigten deutliche Unterschiede ($p < 0,001$) in Bezug auf die betroffene Körperseite zwischen Segment- und Lobektomiegruppe (Abbildung 3). In der

Studiengruppe war die linke Körperseite mit 55,2% (n=48) häufiger betroffen, während in der Vergleichsgruppe die rechte Körperseite deutlich mit 79,4% (n=77) überwog. Besonders häufig war der Befall des rechten Oberlappens. Mehr als ein Drittel aller Tumore (n=63) befand sich im rechten Oberlappen (Tabelle 7). Hiervon wurden 50 mittels Lobektomie und 12 per Segmentektomie therapiert.

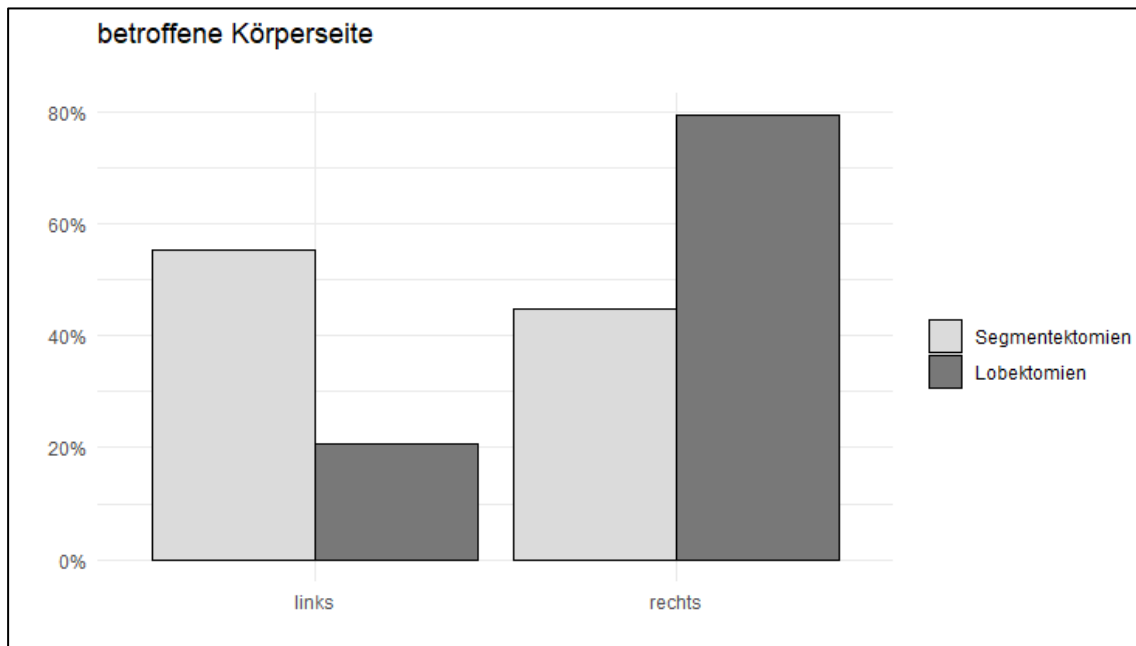


Abbildung 3: Relative Häufigkeit der Körperseite, die durch einen Tumor betroffen ist - Segmentektomie (n=87) und Lobektomie (n=97)

Lokalisation	Segmentektomie n=67	Lobektomie n=89
linker Oberlappen	26 (29,9%)	10 (10,3%)
linker Unterlappen	22 (25,3%)	10 (10,3%)
rechter Oberlappen	12 (13,8%)	50 (51,6%)
rechter Unterlappen	26 (29,9%)	27 (27,8%)
re. Ober- & Unterlappen	1 (1,2%)	0 (0%)

Tabelle 7: Tumorlokalisierung im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - n (%)

4.2.2 Tumorgröße

Die Ergebnisse zeigten im Mittel kleinere Tumore ($p < 0,001$), bzw. Metastasen in der Studiengruppe $1,7 \pm 0,8\text{cm}$ (Tabelle 8), als in der Vergleichsgruppe ($2,4 \pm 1,0\text{cm}$). Die Hälfte der Tumore in der Segmentgruppe war $\leq 1,5\text{cm}$, während in der Lobektomiegruppe weniger als ein Viertel der Tumore $\leq 1,5\text{cm}$ gewesen ist (Abbildung 4).

	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
Minimum	0,6	0,3
unteres Quartil	1,1	1,6
Median	1,5	2,3
oberes Quartil	2,2	3,1
Maximum	4,2	5,2
Mittelwert	1,7	2,4
Standardabweichung	0,8	1,0

Tabelle 8: Tumorgröße in Abhängigkeit von Studien- und Vergleichsgruppe - in cm

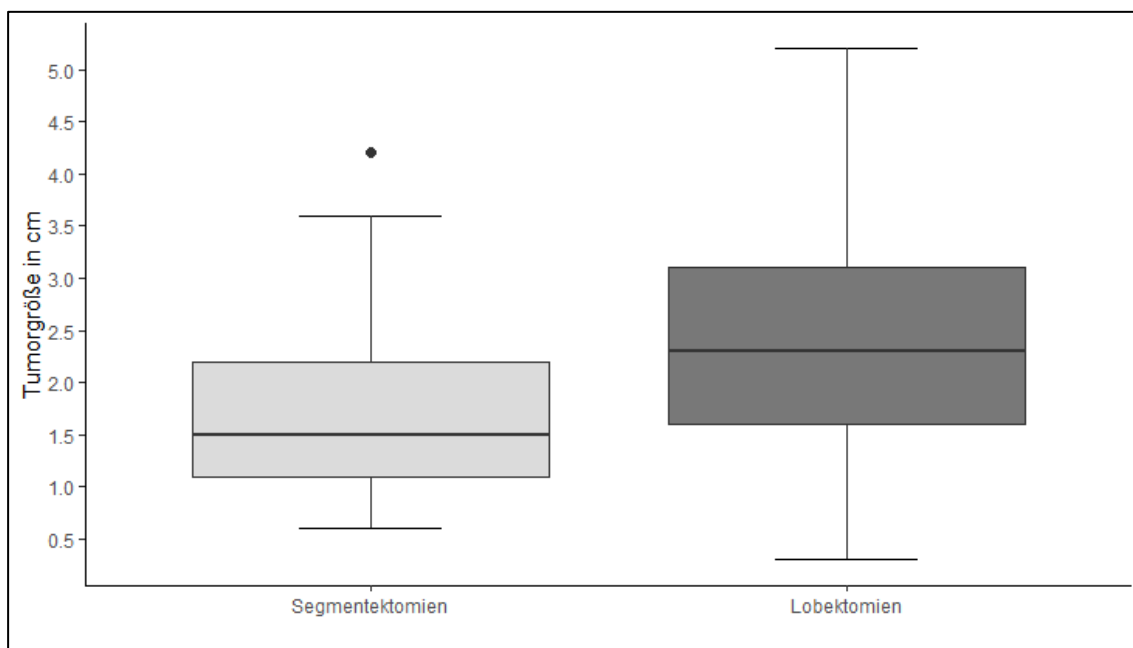


Abbildung 4: Tumorgröße in Abhängigkeit des Operationsverfahrens – Segmentektomie n=87, Lobektomie n=97

4.2.3 TNM-Klassifizierung

In das Patientenkollektiv wurden ausschließlich Patienten im Stadium I eingeschlossen. Daher unterscheidet sich das Patientenkollektiv einzig im T-Stadium. Die Zuordnung zu den T-Stadien sind in Tabelle 9 dargestellt. Das pathologische TNM-Stadium ist in der Studiengruppe kleiner als in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$). Auf Grund von operierten Fremdmetastasen und inflammatorischen Pseudotumoren der Lunge wurden 20 Patienten in der Studien- und 8 Patienten in der Vergleichsgruppe kein TNM-Stadium für Lungenkarzinome zugeordnet.

T-Stadium	Segmentektomie n=67	Lobektomie n=89
Ia	17 (25,4%)	5 (5,6%)
Ib	24 (35,8%)	24 (27%)
Ic	8 (11,9%)	22 (24,7%)
IIa	18 (26,9%)	38 (42,7%)

Tabelle 9: T-Stadium der behandelten Tumore im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - n (%)

4.2.4 UICC Stadium

Die Auswertung der Stadieneinteilung zeigt fortgeschrittenere Tumorstadien in der Lobektomiegruppe (Tabelle 10) ($p < 0,001$). Auf Grund von operierten Metastasen und inflammatorischen Pseudotumoren der Lunge wurde 20 Patienten in der Studien- und 8 Patienten in der Vergleichsgruppe kein Tumorstadium nach UICC 8 für Lungenkarzinome zugeordnet. In der Segmentgruppe wiesen mehr als die Hälfte der Patienten (61,2%; n=41) ein UICC-Stadium IA1 oder IA2 auf. Im Vergleich dazu waren nur 32,6% (n=29) der Lobektomiepatienten im Stadium IA1 oder IA2. Während 67,4% (n=60) der Patienten bereits in Stadium IA3 oder IB klassifiziert wurden.

UICC Stadium	Segmentektomie n=67	Lobektomie n=89
IA1	17 (25,4%)	5 (5,6%)
IA2	24 (35,8%)	24 (27%)
IA3	8 (11,9%)	22 (24,7%)
IB	18 (26,9%)	38 (42,7%)

Tabelle 10: Pathologisches Tumorstadium nach UICC 8 im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe – n (%)

4.2.5 Histologie

Die Ergebnisse zeigten in beiden Gruppen das Adenokarzinom als häufigsten Tumortyp (Tabelle 11), wobei der Anteil in der Lobektomiegruppe im Vergleich zur Segmentektomiegruppe größer war (58,8%, n=57 vs. 51,7%, n=45). Der Anteil der Plattenepithelkarzinome war in beiden Gruppen nahezu identisch. Die Häufigkeit der operierten Metastasen in der Lunge variierte allerdings deutlich. In der Studiengruppe waren 21,8% (n=19) der behandelten Tumore Metastasen, jedoch nur 6,2% (n=6) in der Vergleichsgruppe (p=0,027). Darüber hinaus wurden in beiden Gruppen einige seltenere Tumore identifiziert.

Histologie	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
Adenokarzinom	45 (51,7%)	57 (58,8%)
Plattenepithelkarzinom	18 (20,7%)	20 (20,6%)
Metastase	19 (21,8%)	6 (6,2%)
Neuroendokriner Tumor	3 (3,5%)	6 (6,2)
Großzelliges Karzinom	2 (2,3%)	4 (4,1%)
Adenosquamatöses Karzinom	0 (0%)	2 (2,1%)
Inflamm. Pseudotumor	0 (0%)	2 (2,1%)

Tabelle 11: Histologische Differenzierung im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe – n (%)

4.2.6 Differenzierungsgrad des Tumorgewebes

Die Differenzierung, bzw. das Grading zeigte Häufigkeitsunterschiede ($p=0,169$) für mäßig (G2) und schlecht differenzierte (G3) Tumore zwischen Segment- und Lobektomiegruppe (Abbildung 5). In der Lobektomiegruppe waren 25,3% ($n=24$) der Tumore schlecht differenziert, während es in der Segmentektomiegruppe nur 15,1% ($n=13$) waren. Das Grading hat einen Einfluss auf die Prognose und Therapie von malignen Erkrankungen.

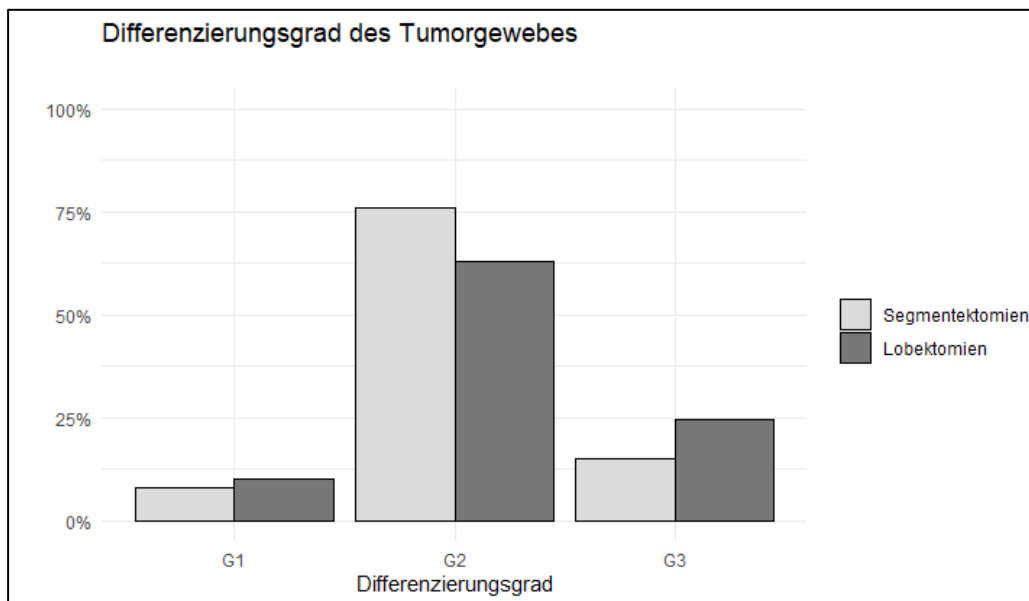


Abbildung 5: Relative Häufigkeit des Differenzierungsgrades der Tumore im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - Segmentektomie ($n=86$), Lobektomie ($n=95$)

4.3 Operative Therapie

4.3.1 Voroperationen

Insgesamt waren 13% (n=24) aller Patienten auf Grund diagnostischer oder onkologischer Ereignisse an der Lunge voroperiert. Der Anteil der voroperierten Patienten in der Segmentektomiegruppe war mit 21,8% (n=19) deutlich höher (p=0,002), als in der Lobektomiegruppe mit 5,2% (n=5). Teilweise wurde vorrausgehend zur therapeutischen Operation ein diagnostischer Eingriff durchgeführt, wodurch sich die Differenz von voroperierten Patienten zu denen mit bereits präoperativ entfernten Segmenten erklärt. Das Resektionsausmaß der voroperierten Patienten unterschied sich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe (Tabelle 12) und wurde in der späteren Berechnung prädiktiver postoperativer Lungenfunktionswerte berücksichtigt.

Anzahl entf. Segmente	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
0	70 (80,5%)	93 (95,9%)
1	3 (3,5%)	1 (1%)
2	2 (2,3%)	2 (2,1%)
3	3 (3,5%)	0 (0%)
4	3 (3,5%)	0 (0%)
5	6 (6,9%)	0 (0%)
6	0 (0%)	1 (1%)

Tabelle 12: Anzahl der bereits präoperativ entfernten Lungensegmente in Studien- und Vergleichsgruppe- n (%)

4.3.2 Resektionstyp

Der Resektionstyp bestimmt das Resektionsausmaß und dadurch die prädiktive postoperative (ppo) Lungenfunktion. Die durchgeführten Lobektomien entfernten jeweils 3-5 Segmente. Durch Lobektomien des rechten Oberlappens wurden drei Segmente entfernt, während bei Lobektomien des linken Unterlappens vier Segmente und bei Resektionen des linken Ober- und rechten Unterlappens insgesamt fünf Segmente entfernt wurden. In der Studiengruppe wurde hingegen in 50,6% (n=44) nur ein Lungensegment entfernt (Abbildung 6).

Insgesamt wurde ein breitgefächertes Repertoire der Segmentresektionen eingesetzt (Tabelle 13). Gängige Resektionstypen sind an den Unterlappen vor allem eine Entfernung des apikalen Unterlappensegments (S6) oder der basalen Segmentgruppe (S7/8-10). Der linke Oberlappen wurde häufiger mittels Segmentektomie therapiert als der Rechte. Die häufigste sublobäre Resektion eines Oberlappens war mit 16,1% (n=14) eine linksseitige Trisegmentektomie von Segment 1-3.

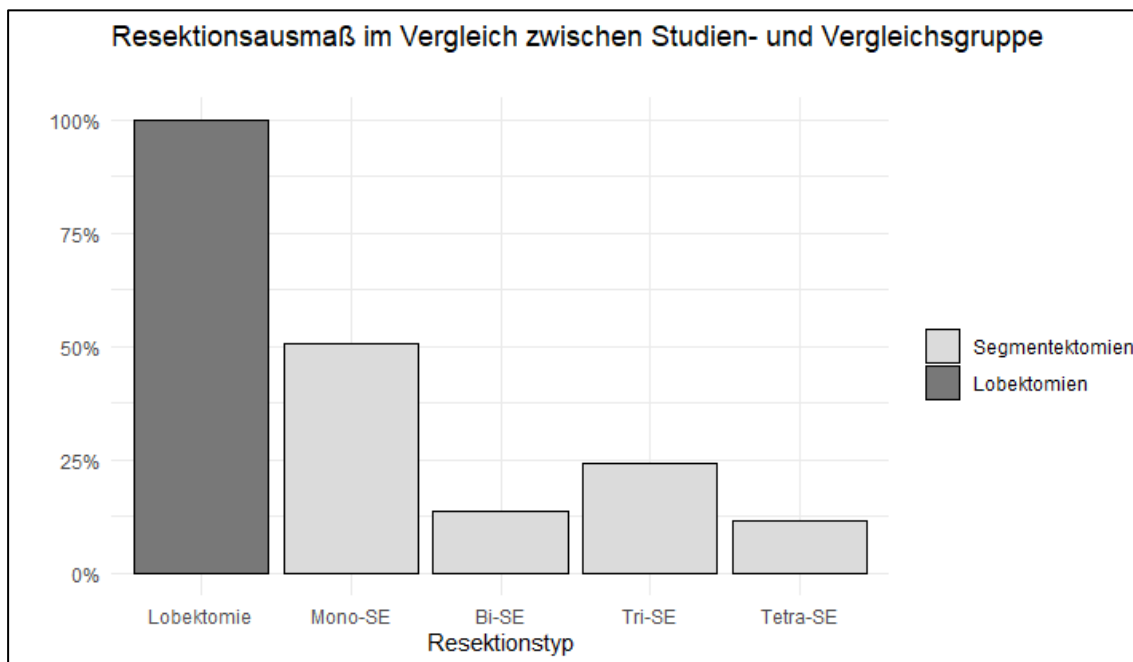


Abbildung 6: Relative Häufigkeit des Resektionsausmaß nach Segmentektomie und Lobektomie -
 *SE = Segmentektomie (n=87), Lobektomie (n=97)

Resektionstyp	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
Lobektomie linker OL	0 (0%)	10 (10,3%)
Lobektomie linker UL	0 (0%)	10 (10,3%)
Lobektomie rechter OL	0 (0%)	50 (51,6%)
Lobektomie rechter UL	0 (0%)	27 (27,8%)
Segmentresektion S1-3 links	14 (16,1%)	0 (0%)
Segmentresektion S2 links	4 (4,6%)	0 (0%)
Segmentresektion S4+5 links	3 (3,5%)	0 (0%)
Segmentresektion S6 links	14 (16,1%)	0 (0%)
Segmentresektion S8-10 links	7 (8,1%)	0 (0%)
Segmentresektion S1 rechts	3 (3,5%)	0 (0%)
Segmentresektion S2 rechts	5 (5,8%)	0 (0%)
Segmentresektion S6 rechts	14 (16,1%)	0 (0%)
Segmentresektion S7-10 rechts	10 (11,5%)	0 (0%)
seltene Segmentresektionen*	13 (14,9%)	0 (0%)

Tabelle 13: Häufigkeit der gängigen Resektionstypen im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - n (%), *alle Resektionstypen, die ≤ 2 Mal eingesetzt wurden

4.3.3 Operativer Zugang

Die VATS wurde leitliniengerecht als Standardverfahren in der Studien- (69%; n=60), als auch in der Vergleichsgruppe (68%; n=66) eingesetzt (Abbildung 7). Hinsichtlich der restlichen OP-Zugänge unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch ($p = 0,03$). In der Lobektomiegruppe wurde zu 17,5% (n=17) eine anterolaterale Thorakotomie eingesetzt, jedoch nur zu 5,8% (n=5) in der Gruppe der Segmentektomien. Die intraoperative Konversionsrate von VATS zu Thorakotomie war in der Segmentektomiegruppe mit 19,5% (n=17) deutlich höher, als in der Lobektomiegruppe (13,4%; n=13). In beiden Gruppen wurden in geringer Anzahl ehemalige Zugangswege erneut verwendet.

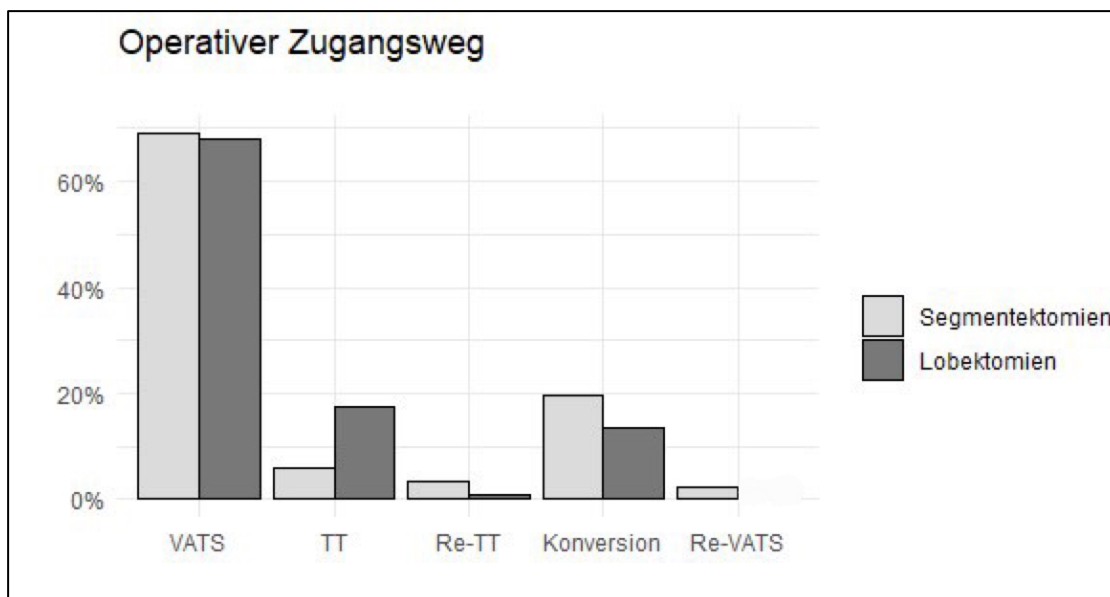


Abbildung 7: Relative Häufigkeit des operativen Zugangswegs nach Segmentektomie und Lobektomie - *TT = Thorakotomie; Segmentektomie (n=87), Lobektomie (n=97)

Zusätzlich wurden die verschiedenen Zugangswege in offene und minimalinvasive Verfahren gruppiert (Tabelle 14). VATS und Re-VATS als minimalinvasive Verfahren wurden zu 71,3% (n=62) in der Segmentgruppe und 68% (n=66) in der Lobektomiegruppe angewendet. Die Thorakotomie, Re-Thorakotomie und Konversion wurden als offene Verfahren zu 28,7% (n=25) in der Segment- und zu 32% (n=31) in der Lobektomiegruppe eingesetzt.

Operative Zugangstechnik	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
offene Technik	25 (28,7%)	31 (32%)
minimalinvasive Technik	62 (71,3%)	66 (68%)

Tabelle 14: Relative Häufigkeit der operativen Zugangstechnik im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - n (%)

4.3.4 Resektionsrand

In allen Operationen der Vergleichsgruppe (n=97) konnte ein tumorfreies Ergebnis erzielt werden (Tabelle 15). In einem Fall der Studiengruppe konnte das Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilt werden (RX).

Resektionsrand	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
R0	86 (98,8%)	97 (100%)
RX	1 (1,2%)	0 (0%)

Tabelle 15: Resektionsrand nach Segmentektomien und Lobektomien - n (%)

4.4 Klinische Daten

4.4.1 Postoperative Komplikationen

Die Mehrheit aller Patienten zeigte einen komplikationsfreien postoperativen Verlauf (Abbildung 8). In der Studiengruppe traten in 71,3% (n=62) keine Komplikationen auf, während in der Vergleichsgruppe nur 62,9% (n=61) komplikationsfrei blieben (p=0,3). Komplikationen Grad I und Grad II nach Clavien Dindo werden pharmakologisch ohne den Einsatz interventioneller Techniken behandelt. Die relative Häufigkeit für Komplikationen von Grad I oder Grad II unterschied sich in Segment- und Lobektomiegruppe geringfügig (15,0%; n=13 vs. 14,4%; n=14).

Komplikationen ab Grad III benötigen den Einsatz interventioneller Techniken. Grad IIIa Komplikationen können ohne Narkose und Grad IIIb einzig mit Vollnarkose therapiert werden. Ab Grad IV wird die Dysfunktion eines (IVa) oder mehrerer (IVb) Organe beschrieben.

Das Verhältnis fortgeschrittener Komplikationen zeigte einen Trend zur Lobektomiegruppe. Während die Daten in der Segmentektomiegruppe für 13,8% (n=12) der Patienten eine Komplikation von Grad IIIa oder höher zeigten, waren es in der Lobektomiegruppe 22,7% (n=22).

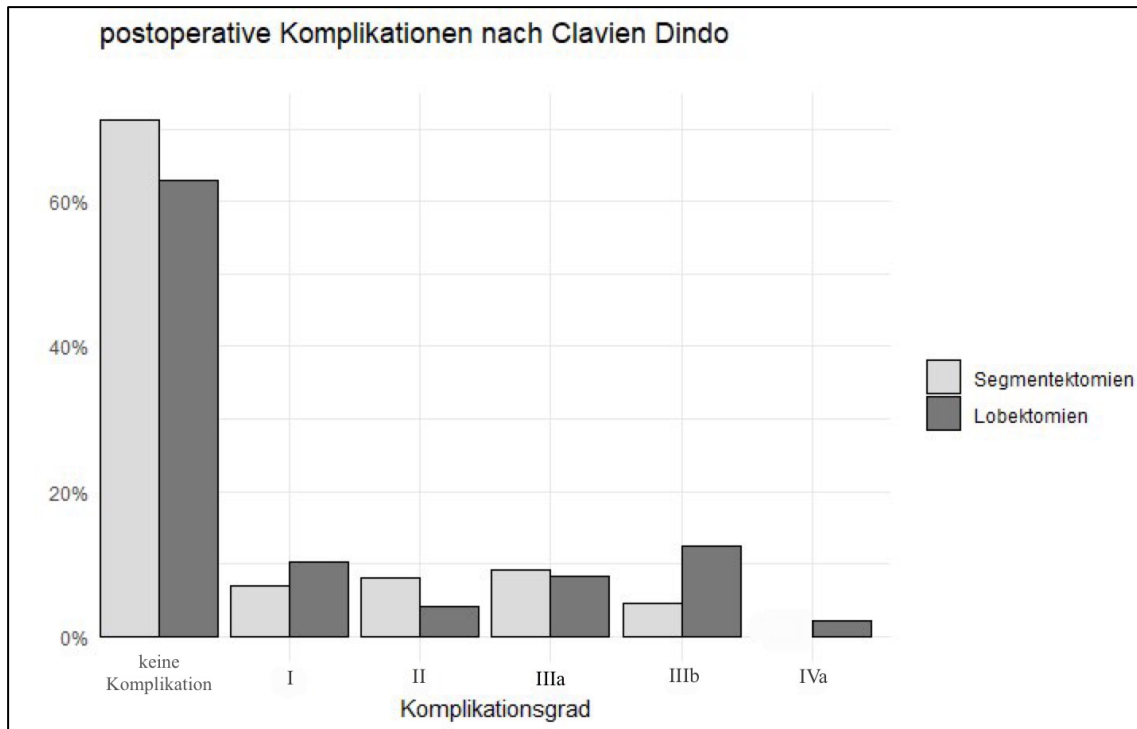


Abbildung 8: Relative Häufigkeit postoperativer Komplikationen klassifiziert nach Clavien Dindo im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - Segmentektomie (n=87), Lobektomie (n=97)

Die Daten zeigten in beiden Gruppen für postoperative Komplikationen Grad I und II hauptsächlich Pneumonien sowie Luft- und Parenchymfisteln (Tabelle 16). In der Studiengruppe trat zudem zweimal eine Recurrensparese auf. In der Vergleichsgruppe kam es stattdessen zu drei transfusionsbedürftigen Hb-Abfällen. Die Nennung mehrerer Komplikationen für einen Patienten war möglich.

Im Bereich der schwerwiegenden Komplikationen (ab Grad IIIa) zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen Segment- und Lobektomiegruppe. Nach Lobektomie traten vermehrt Pleuraergüsse (9,3% vs. 3,5%), Weichteilempyeme (4,1% vs. 2,3%) und Pleuraempyeme (6,2% vs. 1,2%) auf. Darüber hinaus zeigte einzig die Lobektomiegruppe in 6,2% (n=6) das Auftreten eines Pneumothoraxes.

Komplikation	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
keine Komplikation	62 (71,3%)	61 (62,9%)
Pneumonie	8 (9,2%)	8 (8,3%)
Parenchymfistel	7 (8,1%)	8 (8,3%)
prolongierte Luftfistel	4 (4,6%)	6 (6,2%)
Pleuraerguss	3 (3,5%)	9 (9,3%)
Recurrensparese	2 (2,3%)	0 (0%)
Weichteilemphysem	2 (2,3%)	4 (4,1%)
Pleuraempyem	1 (1,2%)	6 (6,2%)
Lungenembolie	1 (1,2%)	0 (0%)
Thoraxwandhämatom	1 (1,2%)	0 (0%)
COPD Exazerbation	1 (1,2%)	0 (0%)
Delir	1 (1,2%)	0 (0%)
Lungenödem	1 (1,2%)	1 (1,0%)
Pneumothorax	0 (0%)	6 (6,2%)
Transfusionspfl. Hb-Abfall	0 (0%)	3 (3,1%)
TIA*	0 (0%)	1 (1,0%)
Nierenversagen	0 (0%)	1 (1,0%)
Troponinerhöhung	0 (0%)	1 (1,0%)

Tabelle 16: Relative Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach Segmentektomie oder Lobektomie - n (%); *transitorische ischämische Attacke

4.4.2 Revisionsoperation

Die Mehrheit aller Patienten benötigte keine Revisionsoperation (Tabelle 17). Allerdings waren Revisionsoperation mehr als drei Mal so häufig ($p=0,053$) nach Lobektomie (11,3%; $n=11$).

Revisionsoperation	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
ja	3 (3,5%)	11 (11,3%)
nein	84 (96,6%)	86 (88,7%)

Tabelle 17: Häufigkeit von Revisionsoperationen nach Segmentektomien oder Lobektomien – n (%)

4.4.3 Stationäre Liegedauer

Die gesammelten Daten zeigten eine prolongierte stationäre Liegedauer ($p=0,002$) in der Lobektomiegruppe (Tabelle 18). In der Segmentgruppe wurde die Hälfte der Patienten bis zum siebten Tag postoperativ entlassen, während in der Vergleichsgruppe der Median der Entlassung am neunten Tag postoperativ lag. Spätestens 29 Tage nach Operation wurde der letzte Patient aus der Segmentgruppe entlassen. In der Lobektomiegruppe gab es jedoch einige Ausreißer, die deutlich längere Krankenhausaufenthalte aufwiesen. Die längste Liegedauer betrug 67 Tage (Abbildung 9).

	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
Minimum	2	4
unteres Quartil	6	7
Median	7	9
oberes Quartil	11	12
Maximum	26	67
Mittelwert	9,0	11,8
Standardabweichung	4,6	9,4

Tabelle 18: Postoperative Liegedauer nach Segmentektomie und Lobektomie - in Tagen

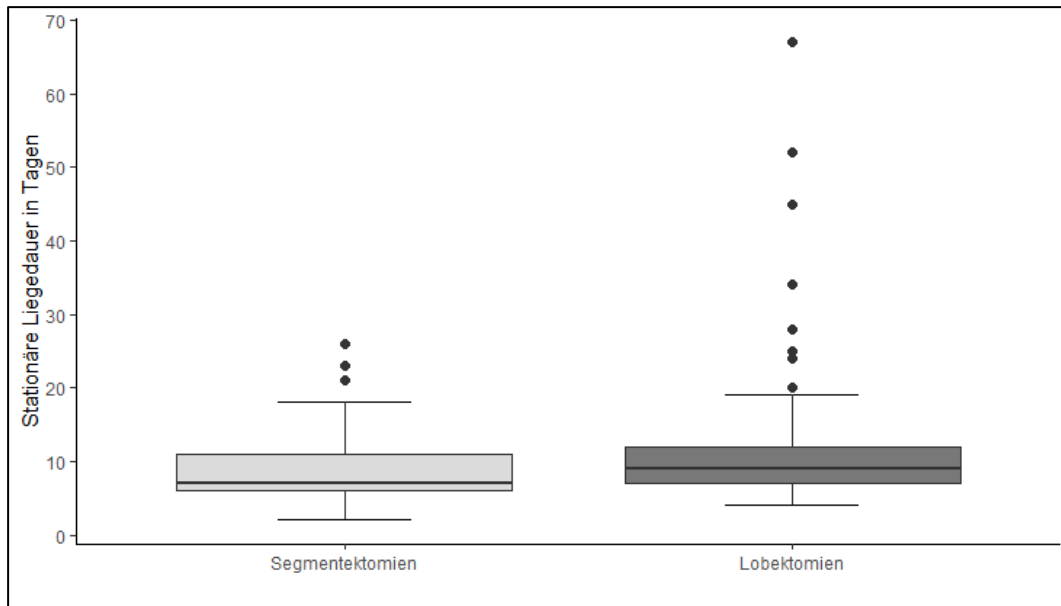


Abbildung 9: Postoperative Liegedauer nach Segmentektomie (n=87) und Lobektomie (n=97)

4.4.4 Verweildauer der Thoraxdrainage

Intraoperativ wurde nach jeder Resektion mindestens eine Thoraxdrainage gelegt. Die Verweildauer der Drainagen zeigte jedoch deutliche Unterschiede ($p=0,002$) zwischen Segment- und Lobektomiegruppe (Tabelle 19). Nach einer Segmentresektion konnte die letzte Thoraxdrainage bereits nach fünf Tagen bei der Hälfte aller Patienten entfernt werden, während in der Lobektomiegruppe erst am siebten Tag nach der Operation die Hälfte der Drainagen entfernt wurden (Abbildung 10).

Auffällig waren außerdem deutliche Ausreißer in der Vergleichsgruppe. Die letzte Drainage konnte erst 43 Tage postoperativ entfernt werden, während in der Studiengruppe spätestens 16 Tage nach der Operation alle intraoperativ eingelegten Drainagen entfernt wurden.

	Segmentektomie n=87	Lobektomie n=97
Minimum	1	2
unteres Quartil	4	5
Median	5	7
oberes Quartil	7	9
Maximum	16	43
Mittelwert	6,3	8,3
Standardabweichung	3,6	6,1

Tabelle 19: Verweildauer der intraoperativ eingelegten Thoraxdrainage nach Segmentektomie und Lobektomie - in Tagen

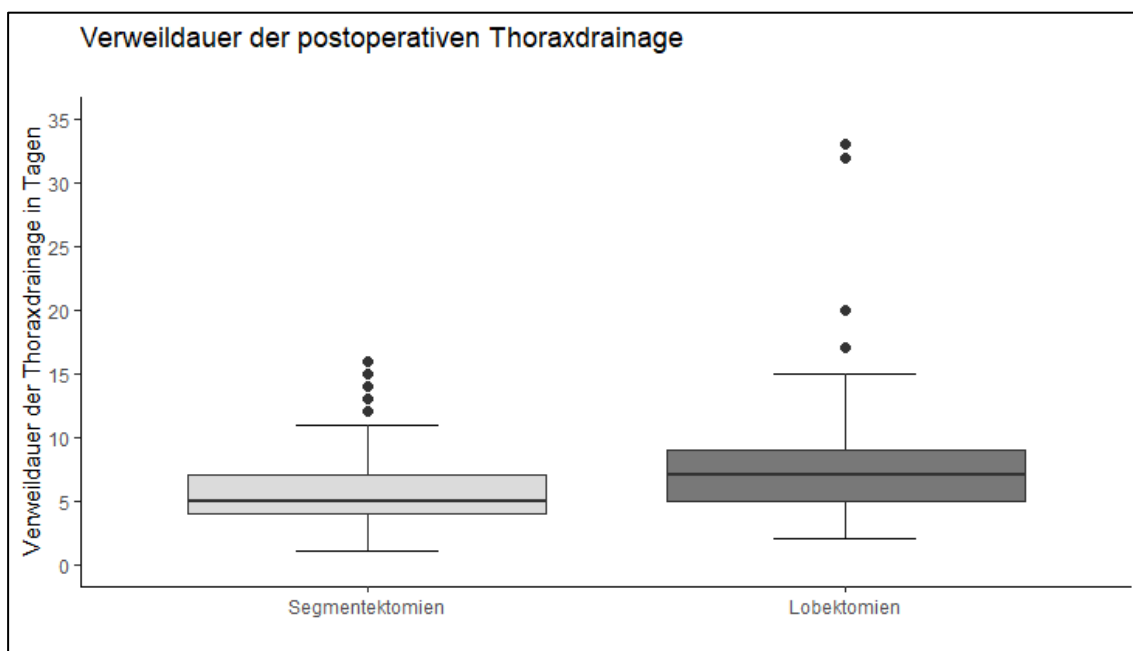


Abbildung 10: Verweildauer der intraoperativ eingelegten Thoraxdrainage nach Segmentektomie und Lobektomie - Segmentektomie (n=87), Lobektomie (n=97)

4.5 Lungenfunktionsdaten

4.5.1 Forcierte Einsekundenkapazität

Die forcierte Einsekundenkapazität zeigte sowohl präoperativ, als auch im Verlauf Unterschiede zwischen Studien- und Vergleichsgruppe. In der Segmentgruppe hatten mehr als 50% der Patienten bereits präoperativ eine FEV1 von $\leq 80\%$ des Solls (Tabelle 20) und damit ein erhöhtes Operationsrisiko. Während die prädiktive postoperative FEV1 (in %) im Median erfüllt wurde, konnte tendenziell der prädiktive Mittelwert von $70,4 \pm 18,8$ postoperativ nicht erreicht werden ($68,0 \pm 17,1$).

Im Gegensatz hierzu wurde in der Lobektomiegruppe auf Grund des größeren Resektionsausmaßes eine stärkere Abnahme des Medians auf 63 und ein Mittelwert von $64,4 \pm 16,9$ vorhergesagt. Tatsächlich konnte postoperativ jedoch eine FEV1 (in %) im Median von 72 und im Mittelwert von $70,0 \pm 16,9$ gemessen werden. Insgesamt zeigte sich eine geringere Reduktion des Medians in der Segmentgruppe (Abbildung 11) um 9% und nach Lobektomien um 10%, die das Signifikanzniveau jedoch klar nicht erreicht ($p=0,731$) (Abbildung 12).

	Segmentektomie – FEV1			Lobektomie – FEV1		
	prä OP	ppo	post OP	prä OP	ppo	post OP
Median	77	68	68	82	63	72
Mittelwert	79,0	70,4	68,0	81,0	64,4	70,0
Standardabweichung	21,3	18,8	17,1	20,4	16,9	16,9

Tabelle 20: Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) im Vergleich präoperativ, prädiktiv postoperativ und postoperativ - Streu- und Lagemaße als relativer Sollwert der FEV1 in %; prä OP = präoperative FEV (n=87 vs.96), ppo= prädiktive postoperative FEV1 (n=87 vs. 96), post OP=postoperative FEV1 (n=73 vs. 82)*kleinere postoperative Stichprobe auf Grund fehlender Lungenfunktionswerte in der Datenrecherche

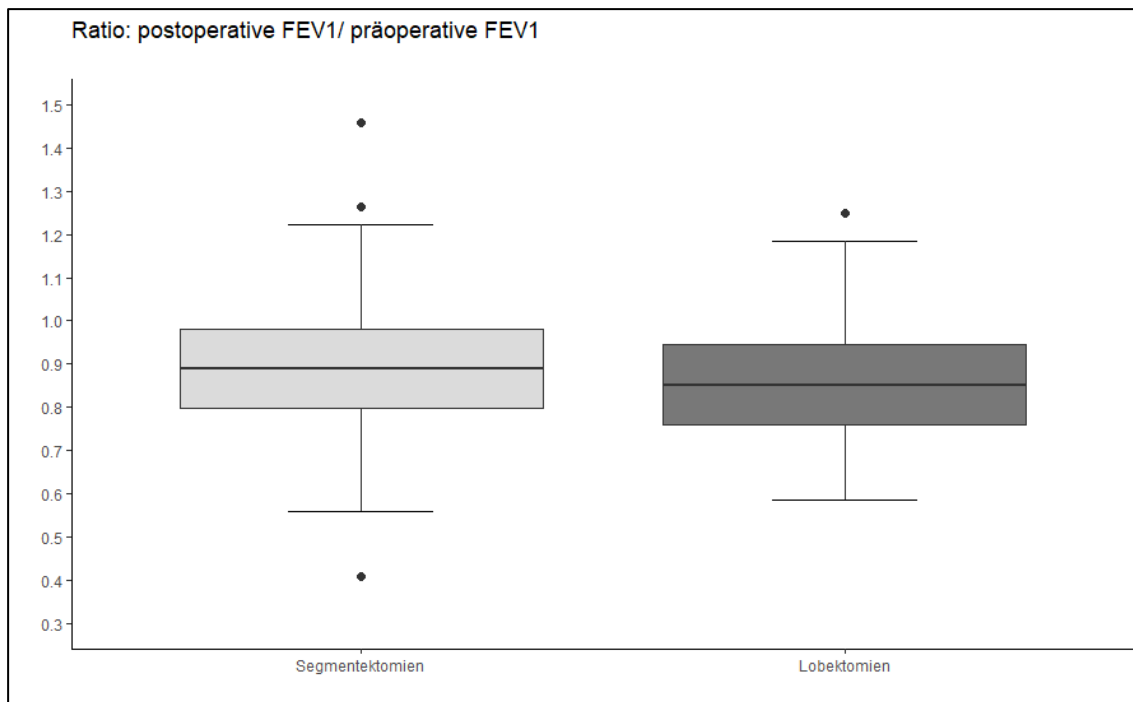


Abbildung 11: Postoperativer Lungenfunktionserhalt in Form der FEV1 nach Segmentektomie und Lobektomie im Vergleich - Ratio: postoperative FEV1/ präoperative FEV1 als relativer Sollwert in %

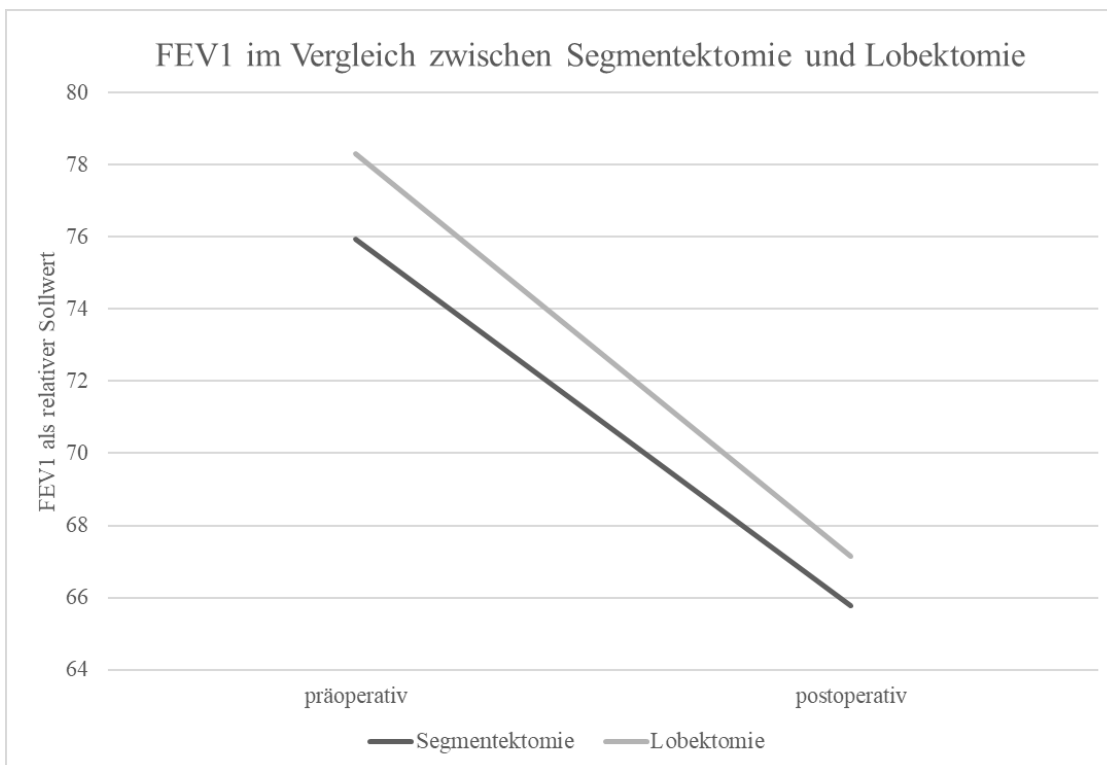


Abbildung 12: Komparative Analyse der FEV1 prä- und postoperativ nach Segmentektomie und Lobektomie – FEV1 als relativer Sollwert in % in Form des errechneten Mittelwertes der SAS Proc Mixed Analyse

4.5.2 Forcierte Einsekundenkapazität - Subgruppenanalyse

In der Subgruppenanalyse wurden den verschiedenen Lobektomieformen resektionsspezifisch die gängigen Segmentektomien gegenübergestellt und auf signifikante Wechselwirkungen in der postoperativen Lungenfunktion überprüft (Tabelle 22).

Des Weiteren wurden die globalen Zeit- und Gruppeneffekte untersucht. Der operative Zugangsweg wurde als möglicher Störfaktor detektiert und in das Modell der Analyse integriert. Wie im Hauptgruppenvergleich erreichte kein sublobärer Resektionstyp für die FEV1 das Signifikanzniveau von 5%. Allerdings zeigte die Subgruppe links S1-3 ($p=0,063$) und rechts S1+ S2 ($p=0,085$) einen Trend zur verbesserten FEV1 im Vergleich zur korrespondierenden Lobektomie (Abbildung 13).

Der globale Zeiteffekt zeigte in allen Subgruppen eine signifikante Reduktion der FEV1 von prä- zu postoperativ. Der operative Zugangsweg als möglicher Störfaktor wies keinen relevanten Einfluss auf. Zusätzlich wurden aus der statistischen Analyse die errechneten Mittelwerte der prä- und postoperativen FEV1 bestimmt (Tabelle 21) und mit Hilfe der Differenz von präoperativer und postoperativer Funktion die operationsbedingte Reduktion quantifiziert. Einbezogen in die statistische Auswertung wurden einzig Datensätze mit prä- und postoperativen Lungenfunktionswerten. Daher unterscheiden sich in den einzelnen Auswertungen die verschiedenen Stichprobengrößen im Vergleich zur Gesamtstichprobe.

Ergebnisse

Resektionstyp	präoperativer Mittelwert	postoperativer Mittelwert	Δ Mittelwert
linker OL	76,6	60,2	16,4
Segmentektomie S1-3	73,3	67,3	6,0
Segmentektomie S2+S3	92,0	66,9	25,1
linker UL	91,9	76,5	15,4
Segmentektomie S6	69,4	61,1	8,3
Segmentektomie S8-10	81,0	65,0	16,0
rechter OL	77,1	66,5	10,6
Segmentektomie S1+S2	75,4	72,2	3,2
rechter UL	73,2	64,9	8,3
Segmentektomie S6	66,7	57,5	9,2
Segmentektomie S7-10	83,7	74,8	8,9

Tabelle 21: prä- und postoperative Mittelwerte der FEV1 nach Lobektomie und Segmentektomie – die FEV1 als relativer Sollwert in % wurde in Form des errechneten Mittelwertes aus der SAS Proc Mixed Analyse dargestellt; Δ Mittelwert = präoperativer Mittelwert - postoperativer Mittelwert

Resektionsort	Lobektomie (n)	Segmentektomie (n)	p-Wert Gruppe	p-Wert Zeit	p-Wert Störf.	p-Wert Verf.
linker OL	(9)	S1-3 (12)	0,747	0,001	0,635	0,063
		S2+ S3 (6)	0,081	0,002	0,309	0,626
linker UL	(10)	S6 (12)	0,025	<0,001	0,543	0,387
		S8-10 (7)	0,233	<0,001	0,968	0,504
rechter OL	Lobektomie (40)	S1 + S2 (6)	0,78	0,002	0,578	0,085
rechter UL	(22)	S6 (12)	0,1913	<0,001	0,197	0,653
		S7-10 (9)	0,153	0,006	0,177	0,920

Tabelle 22: Subgruppenanalyse der FEV1 für korrespondierende Segmentektomien und Lobektomien – Ergebnisse der SAS Proc Mixed Analyse; Gruppe=globaler Gruppeneffekt, Zeit=globaler Zeiteffekt, Störf.=Einfluss des Störfaktors „operativer Zugang“, Verf.=Einfluss des Operationsverfahren auf die FEV1

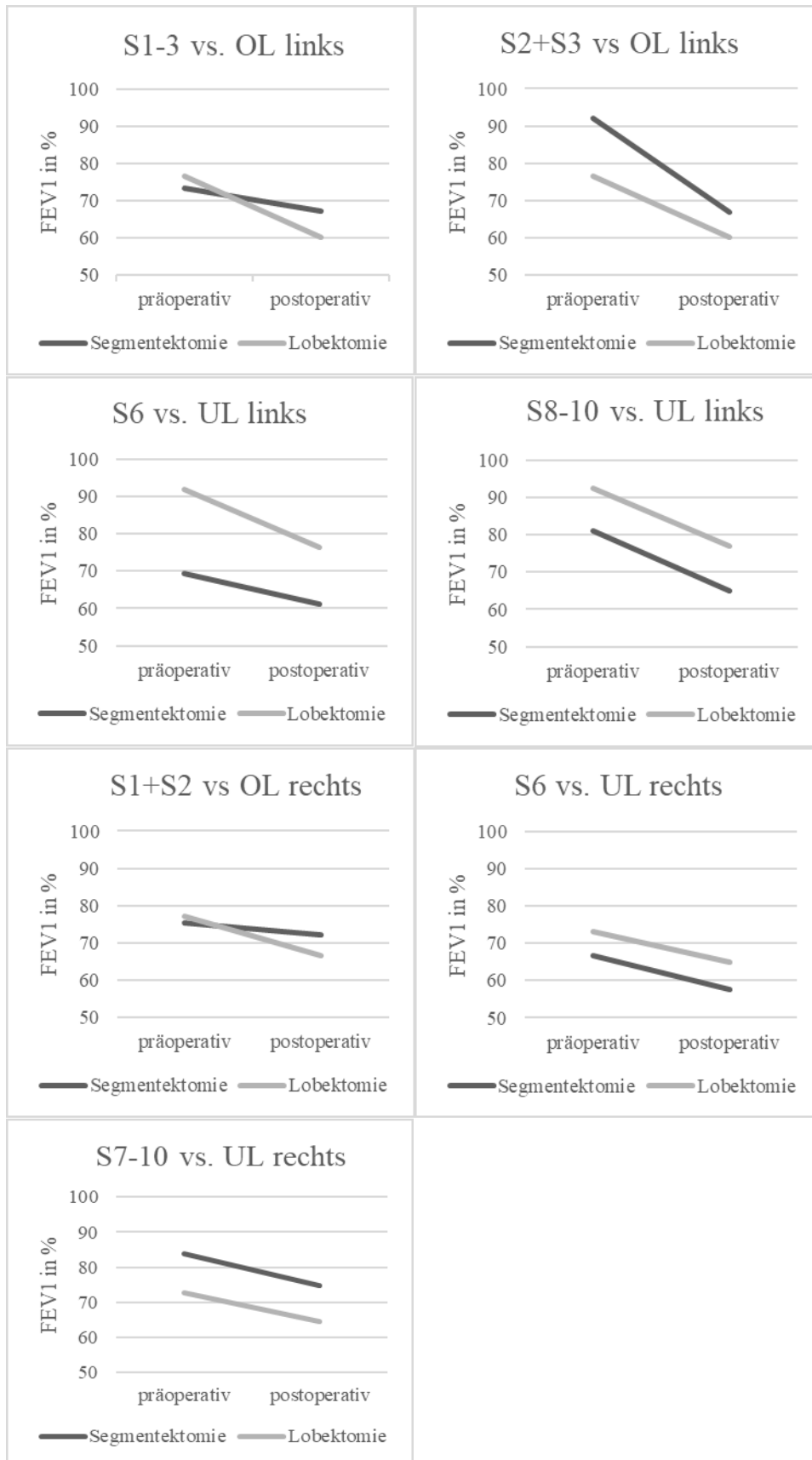


Abbildung 13: Komparative Subgruppenanalyse der FEV1 zwischen gängigen Segmentektomien (S) und korrespondierenden Lobektomien (OL=Oberlappenektomie; UL=Untere Lappenektomie) – die FEV1 als relativer Sollwert in % ist angegeben in Form des errechneten Mittelwertes

4.5.3 Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität zeigte präoperativ und im Verlauf Unterschiede zwischen Studien- und Vergleichsgruppe. Die präoperative DLCO war in der Segmentgruppe tendenziell schlechter (Tabelle 23). Das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht ($p=0,344$). Die prädiktive postoperative DLCO (in %) der Studiengruppe betrug im Median 55 und im Mittelwert $55,9 \pm 19,8$. Beide Zielgrößen konnten nicht erreicht werden. Die tatsächlich gemessene DLCO (in %) betrug postoperativ im Median 52 und im Mittelwert $50,6 \pm 16,6$ (Abbildung 14). Im Gegensatz hierzu wurde in der Lobektomiegruppe auf Grund des größeren Resektionsausmaßes eine stärkere Abnahme des Medians auf 51 und ein Mittelwert von $51,7 \pm 15,1$ erwartet. Postoperativ zeigte sich jedoch ein etwas besserer Median von 54. Der Mittelwert entsprach annähernd dem Erwartungswert mit $51,6 \pm 16,5$. Insgesamt konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden ($p=0,128$), jedoch zeigte sich ein Trend zum Unterschied zwischen Studien- und Vergleichsgruppe (Abbildung 15). Nach Segmentektomien zeigten sich komparativ zu Lobektomien heterogene Veränderungen der DLCO (Abbildung 14). Während die Hälfte der Patienten in der Studiengruppe nur eine geringe Verschlechterung oder sogar eine Verbesserung der DLCO aufwies, zeigte die andere Hälfte teils eklatante Einbußen in der postoperativen DLCO. Die Spannweite der postoperativen Veränderungen der DLCO war in der Lobektomiegruppe deutlich geringer.

	Segmentektomie - DLCO			Lobektomie - DLCO		
	prä OP	ppo	post OP	prä OP	ppo	post OP
Median	60	55	52	65	51	54
Mittelwert	62,9	55,9	50,6	65,0	51,7	51,6
Standardabweichung	22,2	19,8	16,6	18,5	15,1	16,5

Tabelle 23: Forcierte Diffusionskapazität im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe im Verlauf - Streu- und Lagemaße als relativer Sollwert der DLCO in %; prä OP = präoperative DLCO (n=79 vs. 82), ppo= prädiktive postoperative DLCO (n=79 vs. 82), post OP=postoperative DLCO (n=70 vs. 76)

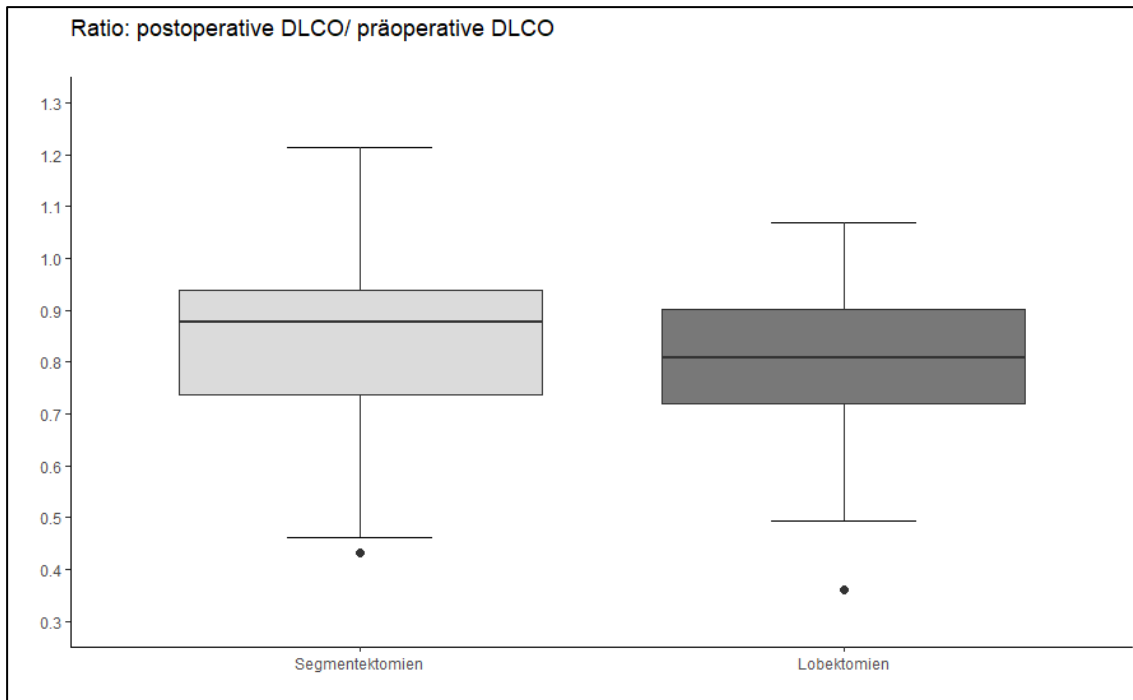


Abbildung 14: Postoperativer Lungenfunktionserhalt in Form der Diffusionskapazität nach Segmentektomie und Lobektomie im Vergleich – Ratio: postoperative DLCO/ präoperative DLCO als relativer Sollwert in %

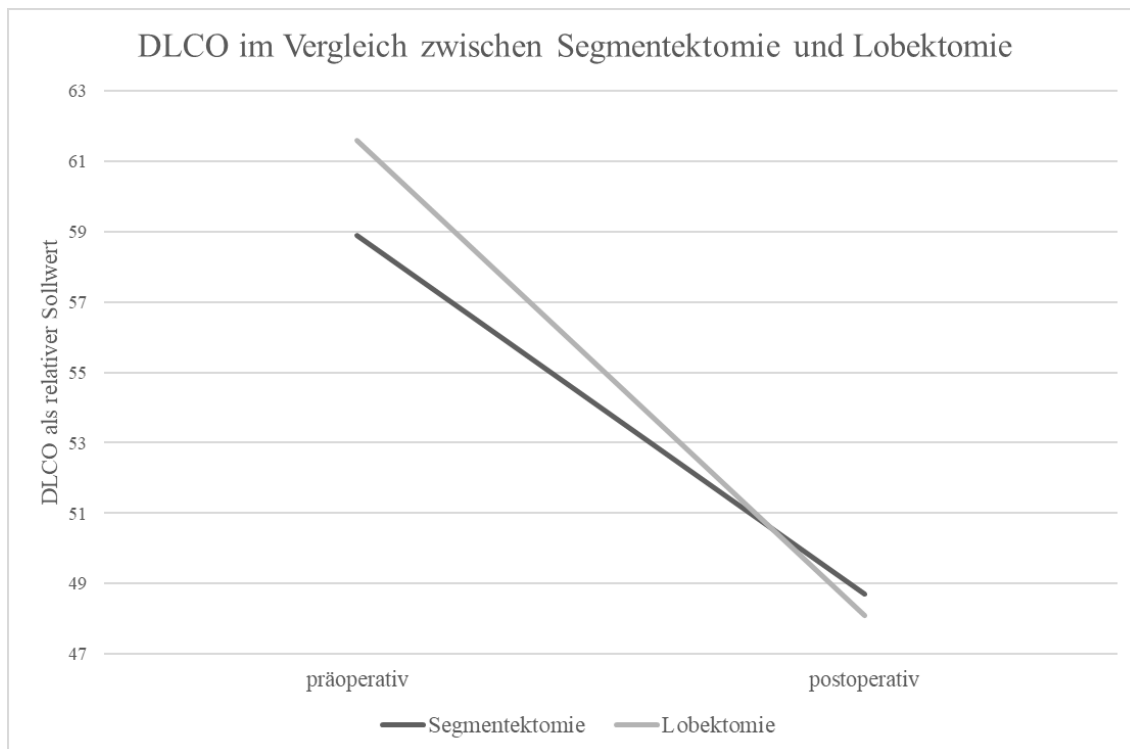


Abbildung 15: Komparative Analyse der Veränderungen von prä- und postoperativer DLCO nach Segmentektomie und Lobektomie – DLCO als relativer Sollwert in % in Form des errechneten Mittelwertes der SAS Proc Mixed Analyse

4.5.4 Diffusionskapazität - Subgruppenanalyse

In der Subgruppenanalyse wurden den verschiedenen Lobektomieformen resektionsspezifisch die gängigen Segmentektomien gegenübergestellt und auf signifikante Unterschiede in der postoperativen Lungenfunktion überprüft. Des Weiteren wurden die globalen Zeit- und Gruppeneffekte untersucht. Der operative Zugangsweg wurde als möglicher Störfaktor detektiert und in das SAS Modell der *Proc Mixed* Analyse integriert. Für die DLCO konnten zwei Subgruppen signifikante Unterschiede zwischen Segmentektomien und korrespondierender Lobektomien aufzeigen (Tabelle 25).

Die Subgruppe S1+S2 rechts zeigte im Verlauf der prä- und postoperativen Messungen signifikant bessere Ergebnisse ($p=0,006$) als die korrespondierende Gruppe der Lobektomien des rechten Oberlappens (Abbildung 16). Die Entfernung der basalen Segmentgruppe des rechten Unterlappens, S7-S10 rechts, zeigte hingegen mit einem p -Wert von 0,027 signifikant schlechtere DLCO-Werte, als die korrespondierenden Lobektomien des rechten Unterlappens. Der globale Zeiteffekt zeigte für alle Resektionstypen eine signifikante Reduktion der postoperativen DLCO. Im Subgruppenvergleich S8-10 links vs. Lobektomien des linken Unterlappens zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,014$) auf Grund der deutlich besseren präoperativen Messwerte in der Lobektomiegruppe.

Zusätzlich wurden aus der statistischen Analyse die errechneten Mittelwerte der prä- und postoperativen Diffusionskapazität dargestellt (Tabelle 24) und mit Hilfe der Differenz von präoperativer und postoperativer DLCO die operationsbedingte Reduktion quantifiziert.

Resektionstyp	präoperativer Mittelwert	Postoperativer Mittelwert	Δ Mittelwert
linker OL	63,0	46,3	16,7
Segmentektomie S1-3	48,8	41,5	7,3
Segmentektomie S2+S3	72,6	57,3	15,3
linker UL	73,8	61,7	12,1
Segmentektomie S6	54,4	49,5	4,9
Segmentektomie S8-10	54,1	40,7	13,4
rechter OL	59,1	45,1	14,0
Segmentektomie S1+S2	52,7	50,0	2,7
rechter UL	59,4	47,7	11,7
Segmentektomie S6	56,4	47,4	9,0
Segmentektomie S7-10	73,3	49,1	24,2

Tabelle 24: Prä- und postoperative Mittelwerte der DLCO nach Lobektomie und Segmentektomie – die DLCO als relativer Sollwert in % wurde in Form des errechneten Mittelwertes aus der SAS Proc Mixed Analyse dargestellt; Δ Mittelwert = präoperativer Mittelwert - postoperativer Mittelwert

Resektionsort	Lobektomie (n)	Segmentektomie (n)	p-Wert Gruppe	p-Wert Zeit	p-Wert Störf.	p-Wert Verf.
linker OL	(9)	S1-3 (12)	0,286	<0,001	0,445	0,218
		S2+ S3 (6)	0,297	0,017	0,949	0,714
linker UL	(10)	S6 (12)	0,056	0,002	0,537	0,271
		S8-10 (7)	0,014	0,001	0,436	0,373
rechter OL	(40)	S1 + S2 (6)	0,966	<0,001	0,470	0,006
rechter UL	(22)	S6 (12)	0,805	<0,001	0,977	0,517
		S7-10 (9)	0,416	<0,001	0,897	0,027

Tabelle 25: Subgruppenanalyse der DLCO für korrespondierende Segmentektomien und Lobektomien – Ergebnisse der SAS Proc Mixed Analyse; Gruppe=globaler Gruppeneffekt, Zeit=globaler Zeiteffekt, Störf.=Einfluss des Störfaktors „operativer Zugang“, Verf.=Einfluss des Verfahrens auf die postoperative DLCO

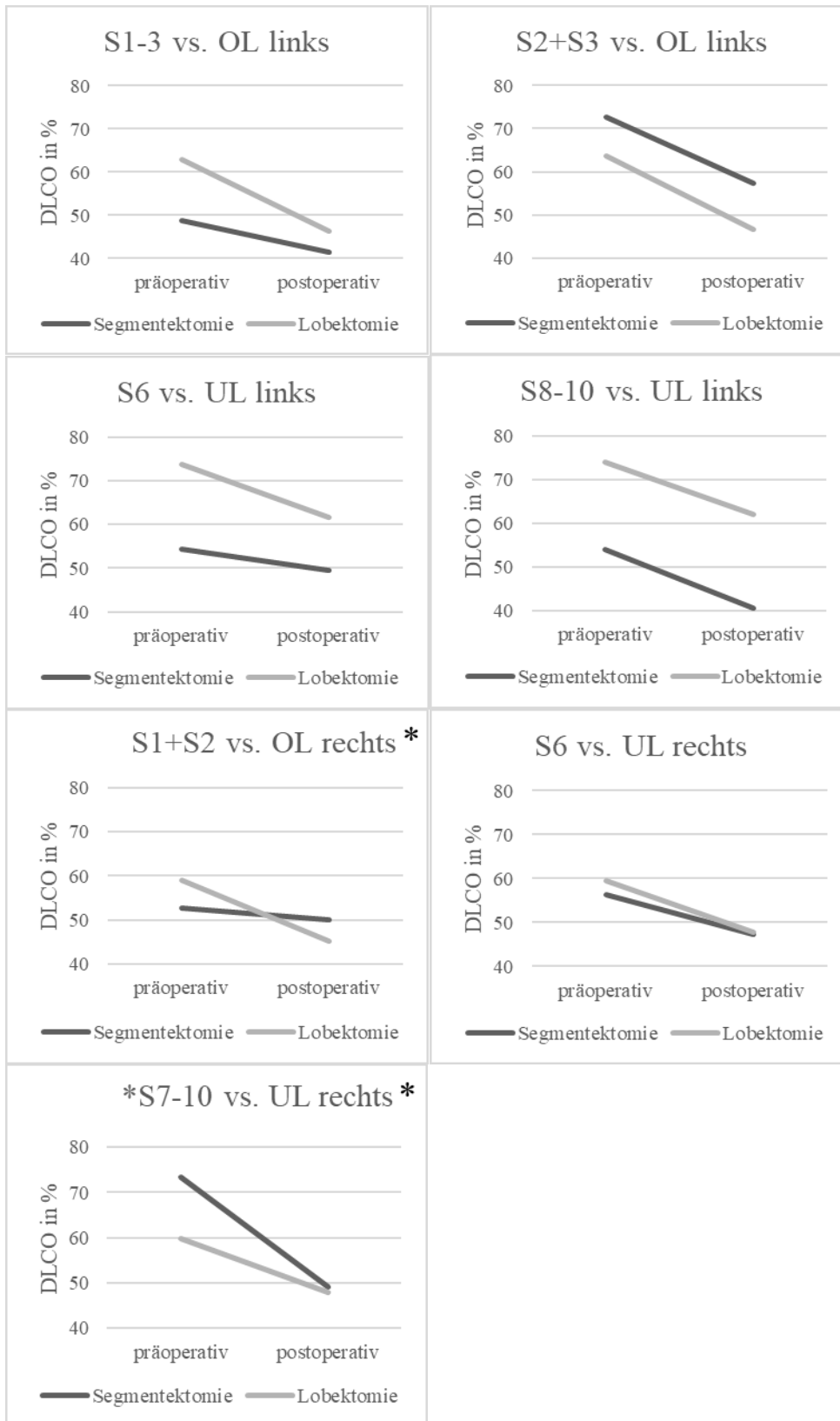


Abbildung 16: Komparative Subgruppenanalyse der DLCO zwischen gängigen Segmentektomien (S) und korrespondierenden Lobektomien (OL=Oberlappenektomie; UL= Unterlappenektomie) – die DLCO als relativer Sollwert in % ist hier angegeben in Form des errechneten Mittelwertes aus der SAS Proc Mixed Analyse mit Beachtung des operativen Zugangs als möglichen Confounder; *entspricht signifikantem Unterschied

5 Diskussion

Ausschlaggebend für die Behandlungsempfehlungen von NSCLC im Frühstadium der letzten Jahrzehnte sind die Ergebnisse der randomisierten Studie von Ginsberg und Rubinstein (21) aus 1995. Während eine andauernde Kontroverse in der Auswahl des funktionell und onkologisch sichersten Operationsverfahren herrschte (siehe Kapitel 1.3.2), liefern neue Studien von Saji et al. (50) und Altorki et al. (2) neue Erkenntnisse. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 184 Patienten aufgeteilt in eine Studiengruppe (n=87) und eine Vergleichsgruppe (n=97). Primäre Endpunkte waren FEV1 und DLCO, die sowohl zwischen den Hauptgruppen und zusätzlich in einer Subgruppenanalyse betrachtet wurden.

5.1 Ergebnisdiskussion

5.1.1 Lungenfunktionsparameter

In der vorliegenden Studie konnten im Hauptgruppenvergleich für die FEV1 ($p=0,731$) und DLCO ($p=0,128$) keine signifikant besseren Lungenfunktionswerte nach Segmentektomie im Vergleich zur Lobektomie nachgewiesen werden. Die Abnahme der FEV1 war in beiden Gruppen trotz unterschiedlichem Resektionsausmaß sowohl im Mittel, als auch im Median annähernd identisch. Vergleichbare Ergebnisse lieferten auch die beiden prospektiv randomisierten Studien von Saji et al. (50) und Altorki et al. (2). Auffallend war die deutlich geringere Abnahme der FEV1 in der vorliegenden Lobektomiegruppe im Vergleich zum prädiktiven postoperativen FEV1-Wert. Die Hälfte der Lobektomiepatienten erreichte eine mindestens 9% bessere FEV1 als vorhergesagt. Die Ergebnisse der DLCO verhielten sich analog zur FEV. In der Segmentgruppe zeigte sich eine Reduktion des Medians um 8% von 60% auf 52%. Hierbei wurde der prädiktive postoperative Wert von 55% des Solls verfehlt. In der Lobektomiegruppe verringerte sich der Median von 65% auf 54 % um 11%. Zwar korrelieren rechnerisch ermittelte ppo-Werte mit den postoperativen Lungenfunktionsparametern nach Lobektomien, allerdings lag die gemessene postoperative DLCO über dem Erwartungswert von 51%.

Diese Beobachtung entspricht der Studie von Zeiher et al. (71), dass die postoperativen FEV1-Werte nach Lobektomien durch die ppo Werte tendenziell unterschätzt werden. Im Gegensatz zu den Lobektomien werden bei Segmentektomien die ppo-Werte tendenziell überschätzt (40). Diese Beobachtungen können durch die Erkenntnisse von Tane et al. (60) möglicherweise erklärt werden. Tane et. al. zeigten, dass Segmentektomien die postoperative Lungenfunktion besser erhalten als Lobektomien. Jedoch zeigte die Studie von Tane et al. einen gesteigerten postoperativen Kompensationsmechanismus der Lungenfunktion für das ipsilaterale Restgewebe nach Lobektomien komparativ zu Segmentektomien. Das Kompensationsvermögen des operierten Lungenlappens war hingegen nach Segmentektomien eingeschränkt. Diese Erkenntnisse könnten das Übertreffen der ppo-Werte nach Lobektomie konträr zur Segmentektomie erklären.

Studien- und Vergleichsgruppe unterschieden sich nicht in Bezug auf Geschlecht ($p=0,488$), Alter ($p=0,314$), Pack Years ($p=0,862$), präoperative ASA-Klassifizierung ($p=0,908$) oder einer Vorerkrankung an COPD ($p=0,593$).

Jedoch waren die Tumore in der Studiengruppe deutlich kleiner ($p<0,001$) und gehäuft auf der linken Seite ($p<0,001$). Die primären Endpunkte FEV1 und DLCO sind unter anderem von Art, Ort und Ausmaß der Resektion abhängig. Allerdings waren einige der eingeschlossenen Metastasen $> 3\text{cm}$, sodass sie das Höchstmaß von $\leq 3\text{cm}$ im klinischen Stadium I bei NSCLC überschritten. Dieser Größenunterschied hat das Potential für einen relevanten Einfluss auf die präoperative Lungenfunktion im Vergleich zu NSCLC im Stadium I. Während in dieser Studie analog zu Ginsberg und Rubinstein (21) Tumore $\leq 3\text{cm}$ betrachtet wurden, schlossen aktuellere Studien (2) (50) einzig Tumoren des Stadiums IA $\leq 2\text{cm}$ ein, sodass ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich ist.

Allerdings waren bereits 21,8% der Patienten in der Segmentektomiegruppe an der Lunge voroperiert im Vergleich zu nur 5,2% in der Lobektomiegruppe ($p=0,002$). Des Weiteren wurden in die Studiengruppe 20 (21,2%) Patienten mit Fremddmetastasen eingeschlossen, während es in der Vergleichsgruppe nur 8 (6,8%) Patienten waren. Fremddmetastasen in der Lunge entsprechen einem fortgeschrittenem Tumorstadium der Grunderkrankung und sind vermehrt mit bedrohlichen Komplikationen wie Thromboembolien assoziiert (53). Neben dem Hauptgruppenvergleich des Lungenfunktionserhalts von Segmentektomien und Lobektomien hat sich die vorliegende Studie ebenfalls in Form einer Subgruppenanalyse von gängigen Segmentektomien und korrespondierenden Lobektomien mit dem Einfluss des Resektionsortes auf die postoperative Lungenfunktion

auseinandergesetzt. Auf Grund der kleineren Gruppen muss von einer eingeschränkten statistischen Aussagekraft in der Auswertung der folgenden Subgruppen ausgegangen werden.

Ähnlich wie im Hauptgruppenvergleich konnte keine Subgruppe der Segmentektomien postoperativ eine signifikant bessere FEV1 als die korrespondierenden Lobektomien aufweisen. Allerdings konnten die Subgruppen S1-3 links ($p=0,063$) und S1+S2 rechts ($p=0,085$) zumindest einen Trend für bessere post OP Daten nach Segmentektomie darstellen. Der Trend zur besseren FEV1 nach Segmentektomie der S1-3 im Vergleich zur Lobektomie des linken Oberlappens steht im Kontrast zu der prospektiven Studie von Nomori et al. (40). Die Größe des Kollektivs an S1-3-Resektionen der linken Lunge betrug 20 bei Nomori et al. und die Lungenfunktion der gesamten Lunge, als auch der individuellen Segmente wurde prä- und postoperativ anhand von SPECT/CT-Aufnahmen ermittelt. In der vorliegenden Studie wurden 12 Trisegmentektomien (S1-3) des linken Oberlappens eingeschlossen und die Lungenfunktion wurde durch Spiroergometrie erfasst, sodass jedem Lungensegment anteilig an der Gesamtzahl der Segmente eine rechnerisch ermittelte Teilfunktion zugeordnet wurde. Nomori et al. (40) beobachteten eine Unterlegenheit der Segmentektomie S1-3 links gegenüber anderen Segmentektomien. Ausschlaggebend für die Unterlegenheit seien das besonders große Resektionsausmaß, da die entfernten Segmente S1-S3 jeweils größere Lungenvolumina- und funktion umfassten, als die verbleibenden Lingulasegmente (S4+S5). Zusätzlich wurde postoperativ eine Lungenfunktionsreduktion der verbleibenden Lingula beobachtet. Des Weiteren berichteten Nomori et al. von einer signifikant besseren Lungenfunktion nach kleineren Segmentektomien von < 2 Segmenten im Vergleich zu umfangreicheren Segmentektomien ≥ 2 Segmente.

Im Subgruppenvergleich der Diffusionskapazität zeigte die Gruppe S1+S2 rechts ($p=0,006$) signifikant bessere Ergebnisse als die korrespondierende Lobektomie des rechten Oberlappens. Yoshimoto et al. (70) konnten ebenfalls einen signifikant besseren Funktionserhalt von Segmentektomien des rechten Oberlappens gegenüber der klassischen Lobektomie erheben. Sie begründeten den erhöhten Funktionsverlust nach Lobektomien des rechten Oberlappens durch eine Reduktion des rechten Mittellappenvolumens. Dieser Volumenverlust sei auf die erhöhten Freiheitsgrade des Mittellappenbronchus nach Lobektomie mit möglichem Abknicken des Bronchus zurückzuführen (42).

5.1.2 Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf wurde in dieser Studie anhand postoperativer Komplikationen, Revisionsoperationen, Verweildauer der intraoperativ eingelegten Thoraxdrainage und der stationären Liegedauer evaluiert.

In der Studiengruppe traten in 28,7% und in der Vergleichsgruppe in 37,1% postoperative Komplikationen auf. Ein relevanter Zusammenhang zwischen Komplikationen und den beiden Gruppen konnte nicht dargestellt werden ($p=0,295$). Die Verteilung der Komplikationen zeigte eine Rate für schwerwiegende Komplikationen (Clavien Dindo Grad $\geq 3a$) von 22,7% nach Lobektomien und 13,8% nach Segmentektomien ($p=0,207$). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien (8) (41) (58) (72), die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Auftreten postoperativer Komplikationen zwischen den beiden Gruppen zeigen konnten.

Suzuki et al. (58) konnten einzig einen Tabakkonsum von ≥ 20 Pack Years als signifikanten ($p=0,035$) Prädiktor für postoperative Komplikationen ermitteln. In der vorliegenden Studie betrug der mediane Tabakkonsum in beiden Gruppen 40 Pack Years. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,862$). Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass in beiden Gruppen für jeweils 39 Patienten keine Daten zum Rauchverhalten vorlagen, sodass keine sichere Aussage zur tatsächlichen Gesamtpopulation getroffen werden kann.

In Folge schwerwiegender Komplikationen mussten in 11,3% nach Lobektomie und in 3,5% nach Segmentektomie Revisionsoperationen durchgeführt werden ($p=0,053$). In der Studie von Suzuki et al. (58) wurden Revisionsoperationen ebenfalls häufiger nach Lobektomie durchgeführt (2,0% vs. 1,1%). Allerdings wurde hier das Signifikanzniveau deutlich verfehlt ($p=0,33$).

Die Verweildauer der intraoperativ eingelegten Thoraxdrainage war in der Studiengruppe deutlich kürzer ($p=0,002$). Im Median betrug die Verweildauer 5 Tage in der Studiengruppe und 7 Tage in der Vergleichsgruppe. In der bereits erwähnten Studie von Suzuki et al. (58) zeigte sich eine insgesamt etwas kürzere Verweildauer, jedoch kein Unterschied zwischen Studien- und Vergleichsgruppe ($p=0,62$). Im Median betrug die Verweildauer der Drainage in beiden Gruppen 4 Tage. Als potenzielle Einflussgröße für die verlängerte Verweildauer der Thoraxdrainage in der vorliegenden Kohorte, insbesondere nach Lobektomien, kommt die größere Tumorgröße in Betracht.

Der mediane Tumordurchmesser lag in der vorliegenden Studie für Lobektomien bei 2,3cm, während er bei Suzuki et al. nur 1,6cm betrug.

Die stationäre Liegedauer war ebenfalls deutlich kürzer in der Segmentgruppe ($p=0,002$). Im Median verweilten Patienten nach Segmentektomie 7 Tage vs. 9 Tage nach Lobektomie. Vor allem in der Vergleichsgruppe zeigten sich einige *Langlieger* als Ausreißer. Die fünf größten Ausreißer (28-67 Tage) sind alle auf Revisionsoperationen nach schwerwiegenden Komplikationen zurückzuführen. Sowohl Zeng et al. (72) wiesen in ihrer Metaanalyse zu VATS-Resektionsverfahren bei NSCLC im Stadium I signifikant niedrigere Liegedauern nach Segmentektomien auf, als auch Stamatis et al. (56), die eine deutliche Tendenz ($p=0,059$) für eine kürzere Hospitalisierungsdauer für Segmentektomien zeigten. Im Median betrug die Hospitalisierungsdauer in ihrer Kohorte 8 Tage nach Segmentektomie und ebenfalls 9 Tage nach Lobektomie. Die etwas längere Liegedauer bei Stamatis et al. könnte auf die hohe Rate an offenen Operationen im Vergleich zur vorliegenden Studie zurückzuführen sein (77,4% vs. 28,7%). Unterstützt wird diese These durch die randomisiert-kontrollierte Studie von Benedixen et al. (8), die eine signifikant längere Hospitalisierungsdauer nach Thorakotomien im Vergleich zur minimalinvasiven VATS nachweisen konnten.

Während in der vorliegenden Untersuchung nur Lungenfunktionsdaten 30-Tage postoperativ erhoben wurden, untersuchten andere Studien sowohl die Überlebenszeit, als auch die Rezidivraten im Vergleich zwischen Lobektomien und Segmentektomien im Frühstadium. Ginsberg und Rubinstein (21) beobachteten in ihrer prospektiv randomisierten Studie mit 247 analysierten Patienten (sublobäre Resektionen $n=122$; Lobektomien $n=125$) aus 1995 einen Trend zur größeren Gesamtüberlebensrate nach Lobektomien ($p=0,088$) und eine signifikant höhere Rezidivrate lokoregionaler Tumore ($p=0,008$) nach sublobären Resektionen. Neuere kontrolliert randomisierte Studien (50) (2) relativieren jedoch diese Ergebnisse. Altorki et al. (2) untersuchten eine Kohorte von 697 Patienten (sublobäre Resektionen $n=340$; Lobektomien $n=357$) mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7 Jahren und zeigten, dass Segmentektomien den Lobektomien im Gesamtüberleben nicht unterlegen sind. Auch im rezidivfreien 5-Jahresüberleben zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen (63,6% vs. 64,1%). Saji et al. (50) konnten sogar bessere Ergebnisse mit ihrem Kollektiv aus 1106 Patienten (Segmentektomien $n=552$; Lobektomien $n=554$) messen. In einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 7,3 Jahren zeigte die Segmentgruppe

ein signifikant besseres ($p=0,008$) 5-Jahres-Gesamtüberleben (94,3% vs. 91,1%). Das rezidivfreie 5-Jahresüberleben zeigte keine relevanten Unterschiede (87,9% vs. 88,0%), auch wenn lokoregional signifikant ($p=0,0018$) häufiger Rezidive in der Studiengruppe auftraten (11% vs. 5%). Altorki et al. (2) stellten bereits mögliche Gründe für die Unterlegenheit ihrer eigenen Überlebensraten gegenüber Saji et al. (50) dar. Sie nannten zum einen in dem Kollektiv von Saji et al. die Häufung von Adenokarzinomen mit zusätzlich hoher Rate an präoperativ selektionierten Adenokarzinomen mit Milchglastrübungen im CT. Milchglastrübungen im CT gelten als prognostischer Faktor für Adenokarzinome im pathologischen Frühstadium und damit für eine bessere Überlebens- und Rezidivrate (4) (28). Zum anderen bemängelten sie den Ausschluss von Wedgeresektionen in der Studie von Saji et al. (50), die einzig anatomische Segmentresektionen betrachteten.

Nichtsdestotrotz deuten beide Studien auf eine Äquivalenz oder gar eine Überlegenheit der resektionssparenden Sublobärresektionen für nodalnegative peripher gelegene NSCLC $\leq 2\text{cm}$ gegenüber den Lobektomien hin. Der Grund für die besseren Ergebnisse in den aktuellen Studien, komparativ zu den Ergebnissen von Ginsberg und Rubinstein (21), könnte auf eine Verbesserung der sublobären Resektionstechniken und den modernen Errungenschaften der radiologischen Detektionstechniken für das präoperative Staging in den letzten Jahrzehnten zurückzuführen sein. Diese Hypothesen werden durch die Ergebnisse von Yendamuri et al. (69) unterstützt, die sukzessiv einen temporär verlaufenden Verlust der Überlegenheit von Lobektomien gegenüber den Segmentektomien aufzeigen konnten.

5.2 Methodendiskussion

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie. Der retrospektive Charakter birgt potentielle Schwächen, die Einfluss auf die Qualität der erhobenen Daten haben können. Eine Verzerrung der Stichprobe und ein Selektionsbias der untersuchten Kohorte können nicht ausgeschlossen werden. Studien- und Vergleichsgruppe umfassten eine ähnliche Anzahl an Patienten, allerdings ist die gesamte Stichprobengröße im Vergleich zu anderen Studien (2) (21) (50) kleiner. Vor allem in der Subgruppenanalyse wurden sehr kleine Kohorten komparativ untersucht, sodass die statistische Aussagekraft hier deutlich eingeschränkt ist. Die kleinen

Subgruppen sind nicht in der Lage repräsentative Aussagen über mögliche Effekte in der Gesamtbevölkerung zu treffen. Zusätzlich benötigen kleine Stichproben einen sehr großen Effekt, um einen signifikanten Zusammenhang erfassen zu können. Es bedarf daher weiterer Studien mit größeren Stichproben, um statistisch valide Analysen durchführen zu können.

Des Weiteren muss das untersuchte Kollektiv insofern als heterogen betrachtet werden, dass neben dem Großteil an NSCLC zusätzlich Fremdmetastasen in die Studie aufgenommen wurden. Der deutlich größere Anteil von Patienten mit Fremdmetastasen in der Studiengruppe (21,8%), komparativ zur Vergleichsgruppe (6,2%), könnte das Kollektiv verzerren, da diese Patienten durch die Lungenmetastasierung in ihrer onkologischen Grunderkrankung bereits weit fortgeschritten sind.

Die vollständige Erhebung der Daten war auf Grund unvollständiger Dokumentation nicht in allen Fällen möglich. Insbesondere die Erhebung der Komorbiditäten und Rauchgewohnheiten zeigte Restriktionen auf Grund fehlender Daten. Allerdings fehlten auch postoperative Lungenfunktionsdatensätze, wodurch die Stichprobengröße bei der Untersuchung der verschiedenen Parameter variierte und nur bedingt miteinander verglichen werden kann.

Die postoperative Lungenfunktionsprüfung wurde standardisiert einen Monat postoperativ durchgeführt, woraus verschiedene Limitationen entstehen. Es besteht zwar eine gute Vergleichbarkeit zwischen Studien- und Vergleichsgruppe, jedoch konnten keine Langzeitergebnisse in dieser Studie bewertet werden. Einen Monat postoperativ bestehen häufig operationsbedingte Schmerzen, die sich negativ auf die gemessene Lungenfunktion auswirken können. Die reale Lungenfunktion könnte daher unterschätzt worden sein. Andere Studien verwendeten 6, 12 oder 18 Monate als postoperative Messpunkte.

In der vorliegenden Studie wurden bewusst relative Sollwerte für FEV1 und DLCO bestimmt, um mögliche Einflussgrößen wie Geschlecht, Gewicht, Alter und Körpergröße zu berücksichtigen. In künftigen Studien sollte leitliniengerecht die maximale Sauerstoffkapazität als zusätzlicher Faktor der Risikostratifizierung erhoben werden.

5.3 Fazit und Konsequenzen

In der vorliegenden Studie konnte klinisch kein relevanter Unterschied im Lungenfunktionserhalt nach sublobären Resektionen im Vergleich zum Goldstandard der Lobektomie dargestellt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen aktueller Studien (2) (50). Im Subgruppenvergleich gängiger Sublobärresektionen zeigten sich jedoch Hinweise für eine Überlegenheit einzelner Segmentektomien komparativ zu den korrespondierenden Lobektomien.

Der klinische Verlauf wies zum Teil deutliche Unterschiede zwischen Studien- und Vergleichsgruppe auf. Während die Komplikationsraten in beiden Gruppen vergleichbar waren, zeigte sich ein klarer Trend zu häufigeren Revisionsoperationen nach Lobektomien. Die Verweildauer der Thoraxdrainage und die stationäre Liegedauer waren nach Lobektomie prolongiert. Aktuelle Studien (2) (50) unterstützen zudem die vergleichbare onkologische Sicherheit der sublobären Resektionen gegenüber dem Standard der Lobektomie.

In anderen Nationen gibt es bereits ein implementiertes Screeningprogramm auf Lungenkarzinome für Hochrisikopatienten. In Deutschland wird die Einführung eines Screeningverfahrens angestrebt (73) und birgt das Potenzial die Rate an Neudiagnosen im operablen Frühstadium zu erhöhen. Die Ergebnisse der aktuellen Forschung zu sublobären Resektionsformen bei NSCLC im Frühstadium sind auf Grund der stetig fortschreitenden Detektions- und Stagingtechniken von steigender Bedeutung und sollten Einfluss auf die Handlungsempfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien haben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Segmentektomien dem Standardverfahren der Lobektomien für NSCLC im Frühstadium nicht unterlegen sind. Neben dem Potential Lungengewebe und damit Funktion einzusparen, zeigte der klinische Verlauf in dieser Studie Vorteile gegenüber der invasiveren Lobektomie. Die zitierten Studien weisen auf die onkologische Gleichwertigkeit beider Resektionsverfahren hin, sodass die Indikation zur Segmentektomie zukünftig großzügiger gestellt werden kann.

Der retrospektive Datencharakter und die eher kleine Stichprobengröße der vorliegenden Arbeit erfordern weitere Studien, die in einem größeren prospektiven Kollektiv den Einfluss des Resektionsortes auf die postoperative Lungenfunktion evaluieren. Die Lungenfunktionsuntersuchungen sollten hierbei präoperativ und an zwei Zeitpunkten

(ggf. 6 und 18 Monate) postoperativ bestimmt werden. Zusätzlich könnte eine Erhebung weiterer klinischer Tests neben den Lungenfunktionsuntersuchungen, wie der 6-Minuten-Gehtest, wichtige Informationen zum funktionellem Outcome liefern. In zukünftigen Studien sollte ebenfalls untersucht werden, ob die neuen Erkenntnisse einzig auf Patienten im Stadium IA bei Tumoren $\leq 2\text{cm}$ oder generell im Stadium I bei Tumoren $\leq 3\text{cm}$ angewendet werden können.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Detektionsrate Nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome im Frühstadium steigt auf Grund der fortschreitenden Entwicklung in der Diagnostik und wegen der Implementierung von Screeningverfahren für Hochrisikopatienten in verschiedenen Nationen. Der therapeutische Goldstandard ist aktuell die Lobektomie. Weniger invasive Segmentektomien werden jedoch immer häufiger als Therapieverfahren eingesetzt. Es gibt diverse Varianten der Segmentektomie, je nach Resektionsort und -ausmaß. Die komparative Wertigkeit der einzelnen Verfahren in Bezug auf den Lungenfunktionserhalt ist bisher unzureichend geklärt.

Methoden: Die vorliegende vergleichende Studie ist eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie. 184 Patienten entsprachen den Ein- und Ausschlusskriterien und wurden nach Resektionstyp der Studiengruppe (sublobäre Resektion; n=87) oder der Vergleichsgruppe (einfache Lobektomie; n=97) zugeordnet. Um den Resektionsort als Einflussgröße zu untersuchen, wurde neben Studien- und Vergleichsgruppe zusätzlich eine Subgruppenanalyse für gängige Segmentektomien und korrespondierenden Lobektomien durchgeführt. Primärer Zielparameter der Studie war der Lungenfunktionserhalt in Form von FEV1 und DLCO 30-Tage postoperativ. Diese wurden durch Multiples Testen mit Hilfe einer SAS Proc Mixed Auswertung analysiert. Zusätzlich wurde der klinische Verlauf anhand der Parameter Komplikationen, Revisionsoperationen, Verweildauer der Thoraxdrainage und der stationären Liegedauer erfasst.

Ergebnisse: In der vorliegenden Studie konnten für die FEV1 ($p=0,731$) und DLCO ($p=0,128$) keine signifikant besseren Lungenfunktionswerte nach Segmentektomie im Vergleich zur Lobektomie nachgewiesen werden. Jedoch konnten die Subgruppen S1-3 links ($p=0,063$) und S1+S2 rechts ($p=0,085$) zumindest einen Trend für bessere postoperative FEV1-Werte nach Segmentektomie aufzeigen. Im Subgruppenvergleich der Diffusionskapazität zeigte die Gruppe S1+S2 rechts ($p=0,006$) signifikant bessere Ergebnisse als die korrespondierenden Lobektomien. Der klinische Verlauf zeigte für mehrere Parameter einen günstigeren Verlauf nach Segmentektomie. Die Verweildauer der Thoraxdrainage betrug im Median 5 Tage nach Segmentektomie und 7 Tage nach

Lobektomie ($p=0,002$). Des Weiteren zeigte sich eine kürzere stationäre Liegedauer im Median von 7 Tagen nach Segmentektomien und 9 Tagen nach Lobektomien ($p=0,002$).

Fazit: Sublobäre Resektionen für Patienten im Stadium I bei NSCLC sind eine sichere Alternative zum Goldstandard der Lobektomie. Insgesamt konnte kein signifikanter Funktionsvorteil nach Segmentektomie dargestellt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen jedoch einen potentiellen Vorteil spezifischer Segmentektomien nahe. Der klinische Verlauf in dieser Studie ist nach Segmentektomien generell günstiger. Es bedarf vertiefender Studien, um den Resektionsort als relevante Einflussgröße in der chirurgischen Therapieentscheidung zu bestätigen.

7 Summary

Purpose: The detection rate of early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) is increasing due to ongoing advances in diagnostic methods and the implementation of screening programs for high-risk patients in various countries. The current therapeutic gold standard is lobectomy. Less invasive segmentectomies are increasingly being used as a treatment option. There are various types of segmentectomy, depending on the location and extent of the resection. The comparative value of the individual procedures with regard to lung function preservation has not yet been sufficiently clarified.

Methods: This comparative study is a retrospective, single-center cohort study. 184 patients met the inclusion and exclusion criteria and were assigned either to the study group (sublobar resection; $n = 87$) or the comparison group (standard lobectomy; $n = 97$) based on the type of resection. To investigate the influence of resection site on the outcome, a subgroup analysis was conducted for common segmentectomies and corresponding lobectomies in addition to the study and comparison groups. The primary outcome parameter of the study was lung function preservation in the form of FEV1 and DLCO 30 days postoperatively. These were analyzed using multiple testing via a SAS Proc Mixed evaluation. In addition, the clinical course was assessed based on the following parameters: complications, re-operations, duration of chest drainage, and length of hospital stay.

Results: In the present study, no statistically significant advantage in postoperative lung function (FEV1: $p = 0,731$; DLCO: $p = 0,128$) could be demonstrated for segmentectomy compared to lobectomy. However, the subgroups S1–3 on the left side ($p = 0,063$) and S1+S2 on the right side ($p = 0,085$) at least showed a trend toward better postoperative FEV1 values after segmentectomy. In the subgroup comparison of diffusion capacity, the S1+S2 group on the right side ($p = 0,006$) demonstrated significantly better outcome than the corresponding lobectomies. The clinical course showed a more favorable outcome after segmentectomy for several parameters. The median duration of chest drainage was 5 days after segmentectomy versus 7 days after lobectomy ($p = 0,002$). Additionally, the median length of hospital stay was 7 days after segmentectomy and 9 days after lobectomy ($p = 0,002$).

Conclusions: Sublobar resections for stage I NSCLC patients are a safe alternative to the gold standard of lobectomy. Overall, no significant functional benefit was demonstrated for segmentectomy. However, the results of this study suggest a potential advantage for certain segmental resections. The clinical course was generally more favorable following segmentectomy. Further studies are needed to confirm the anatomical sublocation of the resection as a relevant factor in surgical decision making.

8 Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
CO ₂	Kohlendioxid
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FEV1	Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
NSCLC	Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom
O ₂	Sauerstoff
ppo	prädiktive postoperative
RATS	roboterassoziierte thorakoskopische Chirurgie
ROS1	ROS Protoonkogen 1
S	Segmentektomie
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VALG	Veterans Administration Lung Study Group
VATS	videoassistierte thorakoskopische Chirurgie
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tabakkonsum quantifiziert in Pack Years in Abhängigkeit von Studien- und Vergleichsgruppe - Segmentektomie (n=47), Lobektomie (n=50)	20
Abbildung 2: Relative Häufigkeit der ASA-Risikostratifizierung im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - Segmentektomie (n=87), Lobektomie (n=97).....	21
Abbildung 3: Relative Häufigkeit der Körperseite, die durch einen Tumor betroffen ist - Segmentektomie (n=87) und Lobektomie (n=97).....	22
Abbildung 4: Tumorgröße in Abhängigkeit des Operationsverfahrens – Segmentektomie n=87, Lobektomie n=97	23
Abbildung 5: Relative Häufigkeit des Differenzierungsgrades der Tumore im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - Segmentektomie (n=86), Lobektomie (n=95).....	26
Abbildung 6: Relative Häufigkeit des Resektionsausmaß nach Segmentektomie und Lobektomie - *SE = Segmentektomie (n=87), Lobektomie (n=97)	28
Abbildung 7: Relative Häufigkeit des operativen Zugangswegs nach Segmentektomie und Lobektomie - *TT = Thorakotomie; Segmentektomie (n=87), Lobektomie (n=97)	30
Abbildung 8: Relative Häufigkeit postoperativer Komplikationen klassifiziert nach Clavien Dindo im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - Segmentektomie (n=87), Lobektomie (n=97).....	32
Abbildung 9: Postoperative Liegedauer nach Segmentektomie (n=87) und Lobektomie (n=97).....	35
Abbildung 10: Verweildauer der intraoperativ eingelegten Thoraxdrainage nach Segmentektomie und Lobektomie - Segmentektomie (n=87), Lobektomie (n=97)	36
Abbildung 11: Postoperativer Lungenfunktionserhalt in Form der FEV1 nach Segmentektomie und Lobektomie im Vergleich - Ratio: postoperative FEV1/ präoperative FEV1 als relativer Sollwert in %.....	38
Abbildung 12: Komparative Analyse der FEV1 prä- und postoperativ nach Segmentektomie und Lobektomie – FEV1 als relativer Sollwert in % in Form des errechneten Mittelwertes der SAS Proc Mixed Analyse.....	38

Abbildung 13: Komparative Subgruppenanalyse der FEV1 zwischen gängigen Segmentektomien (S) und korrespondierenden Lobektomien (OL=Oberlappenektomie; UL=Unterlappenektomie) – die FEV1 als relativer Sollwert in % ist angegeben in Form des errechneten Mittelwertes.....41

Abbildung 14: Postoperativer Lungenfunktionserhalt in Form der Diffusionskapazität nach Segmentektomie und Lobektomie im Vergleich – Ratio: postoperative DLCO/ präoperative DLCO als relativer Sollwert in %43

Abbildung 15: Komparative Analyse der Veränderungen von prä- und postoperativer DLCO nach Segmentektomie und Lobektomie – DLCO als relativer Sollwert in % in Form des errechneten Mittelwertes der SAS Proc Mixed Analyse.....43

Abbildung 16: Komparative Subgruppenanalyse der DLCO zwischen gängigen Segmentektomien (S) und korrespondierenden Lobektomien (OL=Oberlappenektomie; UL= Unterlappenektomie) – die DLCO als relativer Sollwert in % ist hier angegeben in Form des errechneten Mittelwertes aus der SAS Proc Mixed Analyse mit Beachtung des operativen Zugangs als möglichen Confounder; *entspricht signifikantem Unterschied.....46

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersstandardisierte und geschlechtsspezifische Neuerkrankungen von Lungenkarzinomen in Deutschland 2013-2014 (modifiziert nach [31]).....	6
Tabelle 2: T-Klassifikation im Stadium I nach UICC 8 des Lungenkarzinoms [34][38]	8
Tabelle 3: Demographische Daten im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - kategoriale Variablen: n (%); kontinuierliche Variablen: Median (Spannweite).....	18
Tabelle 4: Rauchstatus in Abhängigkeit der Studien- und Vergleichsgruppe - n (%), keine Daten für jeweils 39 Patienten aus beiden Gruppen verfügbar	19
Tabelle 5: Tabakkonsum quantifiziert in Pack Years in Abhängigkeit der Studien- und Vergleichsgruppe - in Pack Years	19
Tabelle 6: COPD Stadium im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe	20
Tabelle 7: Tumorlokalisation im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe	22
Tabelle 8: Tumorgröße in Abhängigkeit von Studien- und Vergleichsgruppe - in cm..	23
Tabelle 9: T-Stadium der behandelten Tumore im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - n (%)	24
Tabelle 10: Pathologisches Tumorstadium nach UICC 8 im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe – n (%)	25
Tabelle 11: Histologische Differenzierung im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - n (%)	25
Tabelle 12: Anzahl der bereits präoperativ entfernten Lungensegmente in Studien- und Vergleichsgruppe- n (%)	27
Tabelle 13: Häufigkeit der gängigen Resektionstypen im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - n (%), *alle Resektionstypen, die ≤ 2 Mal eingesetzt wurden ..	29
Tabelle 14: Relative Häufigkeit der operativen Zugangstechnik im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe - n (%).....	30
Tabelle 15: Resektionsrand nach Segmentektomien und Lobektomien - n (%).....	31
Tabelle 16: Relative Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach Segmentektomie oder Lobektomie - n (%); *transitorische ischämische Attacke	33

Tabelle 17: Häufigkeit von Revisionsoperationen nach Segmentektomien oder Lobektomien – n (%)..... 34

Tabelle 18: Postoperative Liegedauer nach Segmentektomie und Lobektomie 34

Tabelle 19: Verweildauer der intraoperativ eingelegten Thoraxdrainage nach Segmentektomie und Lobektomie - in Tagen 36

Tabelle 20: Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) im Vergleich präoperativ, prädiktiv postoperativ und postoperativ - Streu- und Lagemaße als relativer Sollwert der FEV1 in %; prä OP = präoperative FEV (n=87 vs.96), ppo= prädiktive postoperative FEV1 (n=87 vs. 96), post OP=postoperative FEV1 (n=73 vs. 82) 37

Tabelle 21: Prä- und postoperative Mittelwerte (MW) der FEV1 nach Lobektomie und Segmentektomie – die FEV1 als relativer Sollwert in % wurde in Form des errechneten Mittelwertes aus der SAS Proc Mixed Analyse dargestellt; Δ Mittelwert=präoperativer MW- postoperativer MW 40

Tabelle 22: Subgruppenanalyse der FEV1 für korrespondierende Segmentektomien und Lobektomien – Ergebnisse der SAS Proc Mixed Analyse; Gruppe=globaler Gruppeneffekt, Zeit=globaler Zeiteffekt, Störf.=Einfluss des Störfaktors „operativer Zugang“, Wechsel=Wechselwirkung zwischen Segmetektomie und korrespondierender Lobektomie..... 40

Tabelle 23: Forcierte Diffusionskapazität im Vergleich zwischen Studien- und Vergleichsgruppe im Verlauf - Streu- und Lagemaße als relativer Sollwert der DLCO in %; prä OP = präoperative DLCO (n=79 vs.82), ppo= prädiktive postoperative DLCO (n=79 vs. 82), post OP=postoperative DLCO (n=70 vs. 76) 42

Tabelle 24: prä- und postoperative Mittelwerte (MW) der DLCO nach Lobektomie und Segmentektomie – die DLCO als relativer Sollwert in % wurde in Form des errechneten Mittelwertes aus der SAS Proc Mixed Analyse dargestellt; Δ Mittelwert=präoperativer MW- postoperativer MW 45

Tabelle 25: Subgruppenanalyse der DLCO für korrespondierende Segmentektomien und Lobektomien – Ergebnisse der SAS Proc Mixed Analyse; Gruppe=globaler Gruppeneffekt, Zeit=globaler Zeiteffekt, Störf.=Einfluss des Störfaktors „operativer Zugang“, Wechsel=Wechselwirkung zwischen Segme-tekтомie und korrespondierender Lobektomie..... 45

11 Literaturverzeichnis

1. Alberg A, Nonemaker J. Who Is at High Risk for Lung Cancer? Population-Level and Individual-Level Perspectives. *Semin Respir Crit Care Med.* Juni 2008;29(3):223–32.
2. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, u. a. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9. Februar 2023;388(6):489–98.
3. Aredo JV, Luo SJ, Gardner RM, Sanyal N, Choi E, Hickey TP, u. a. Tobacco Smoking and Risk of Second Primary Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* Juni 2021;16(6):968–79.
4. Asamura H, Hishida T, Suzuki K, Koike T, Nakamura K, Kusumoto M, u. a. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: Survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* Juli 2013;146(1):24–30.
5. Aumüller G, Herausgeber. *Anatomie. Buch: Anatomie: 208 Tabellen / Gerhard Aumüller.* 2., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. 1218 S.
6. Azar FE, Azami-Aghdash S, Pournaghi-Azar F, Mazdaki A, Rezapour A, Ebrahimi P, u. a. Cost-effectiveness of lung cancer screening and treatment methods: a systematic review of systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* Dezember 2017;17(1):413.
7. Barman SA, McCloud LL, Catravas JD, Ehrhart IC. Measurement of pulmonary blood flow by fractal analysis of flow heterogeneity in isolated canine lungs. *Journal of Applied Physiology.* 1. November 1996;81(5):2039–45.
8. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* Juni 2016;17(6):836–44.
9. Bolliger C, Perruchoud A. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J.* 1. Januar 1998;11(1):198–212.
10. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, u. a. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Lung Cancer Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2. März 2015 [zitiert 23. August 2023]; Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011430>

11. Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. März 2013;16(3):244–9.
12. Cheng ES, Egger S, Hughes S, Weber M, Steinberg J, Rahman B, u. a. Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers. *Eur Respir Rev*. 31. März 2021;30(159):200230.
13. Deng HY, Wang YC, Ni PZ, Li G, Yang XY, Lin YD, u. a. Radiotherapy, lobectomy or sublobar resection? A meta-analysis of the choices for treating stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. September 2016;ezw272.
14. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V, Herausgeber. Faserjahre. Berlin: DGUV; 2013. 224 S. (BK-Report).
15. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. August 2019;94(8):1623–40.
16. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 25. Juni 1977;1(6077):1645–8.
17. Fox W, Scadding JG. Medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. *The Lancet*. Juli 1973;302(7820):63–5.
18. Frick M, Geiger J, Görlach A, Großmann C, Hecker M, Kress M, u. a. *Physiologie hoch2*. 2. Auflage. Gründer S, Schlüter KD, Herausgeber. München: Elsevier; 2023. 735 S. (hoch2).
19. Furrukh M. Tobacco Smoking and Lung Cancer: Perception Changing Facts. *SQUMJ*. August 2013;13(3):345–58.
20. Gehr P, Bachofen M, Weibel ER. The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respiration Physiology*. Februar 1978;32(2):121–40.
21. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. September 1995;60(3):615–23.
22. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, u. a. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM

- Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. Januar 2016;11(1):39–51.
23. Hanna WC, De Valence M, Atenafu EG, Cypel M, Waddell TK, Yasufuku K, u. a. Is video-assisted lobectomy for non-small-cell lung cancer oncologically equivalent to open lobectomy?†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Juni 2013;43(6):1121–5.
24. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal Lymph Node Dissection versus Mediastinal Lymph Node Sampling for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Lee HS, Herausgeber. *PLoS ONE*. 8. Oktober 2014;9(10):e109979.
25. Juhl B, Frost N. A Comparison between Measured and Calculated Changes in the Lung Function after Operation for Pulmonary Cancer. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. Mai 1975;19:39–45.
26. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of Operative Risk in Patients Undergoing Lung Resection. *Chest*. März 1994;105(3):753–9.
27. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. (13).
28. Kodama K. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer*. Juli 2001;33(1):17–25.
29. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe*. Dezember 2018;24(12):946–51.
30. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *The Journal of Physiology*. 12. Mai 1915;49(4):271–300.
31. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, Hoyer M, Lund JÅ, Lax I, u. a. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. *Acta Oncologica*. 14. September 2015;54(8):1096–104.
32. Liou TG, Kanner RE. Spirometry. *Clinic Rev Allerg Immunol*. Dezember 2009;37(3):137–52.
33. Long H, Tan Q, Luo Q, Wang Z, Jiang G, Situ D, u. a. Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy for Lung Cancer: Short-Term Outcomes of a Randomized Trial. *The Annals of Thoracic Surgery*. Februar 2018;105(2):386–92.

34. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, u. a. Preoperative Assessment as a Predictor of Mortality and Morbidity after Lung Resection. *Am Rev Respir Dis.* April 1989;139(4):902–10.
35. McKenna RJ, Fischel RJ, Wolf R, Wurnig P. Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) Lobectomy for Bronchogenic Carcinoma. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* Oktober 1998;10(4):321–5.
36. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, u. a. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease? *Lung Cancer.* September 2002;37(3):271–6.
37. Muslim Z, Stroeveer S, Poulikidis K, Weber JF, Connery CP, Herrera LJ, u. a. Conversion to Thoracotomy in Non-Small Cell Lung Cancer: Risk Factors and Perioperative Outcomes. *Innovations(Phila).* März 2022;17(2):148–55.
38. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, u. a. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* März 2016;11(3):300–11.
39. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, u. a. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology.* März 2022;17(3):362–87.
40. Nomori H, Cong Y, Sugimura H. Systemic and regional pulmonary function after segmentectomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* September 2016;152(3):747–53.
41. Nomori H, Yamazaki I, Machida Y, Otsuki A, Cong Y, Sugimura H, u. a. Lobectomy versus segmentectomy: a propensity score-matched comparison of postoperative complications, pulmonary function and prognosis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 6. Januar 2022;34(1):57–65.
42. Nonaka M, Kadokura M, Tanio N, Yamamoto S, Kataoka D, Inoue K, u. a. Changes in lung lobar volume and bronchial deformity after right upper lobectomy. *Surg Today.* März 1998;28(3):285–8.
43. Onaitis MW, Petersen RP, Balderson SS, Toloza E, Burfeind WR, Harpole DH, u. a. Thoracoscopic Lobectomy Is a Safe and Versatile Procedure: Experience With 500 Consecutive Patients. *Annals of Surgery.* September 2006;244(3):420–5.

44. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, Herausgeber. Thoracic tumours. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2021. (World health organization classification of tumours).
45. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: Disease characteristics and risk factors. *Critical Reviews Oncology/Hematology*. Dezember 2013;88(3):494–503.
46. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabein H, u. a. Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 1. September 2012;131(5):1210–9.
47. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, u. a. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Juli 2017;28:iv1–21.
48. Riley RL, Cournand A. *Ideal Alveolar Air and the Analysis of Ventilation-Perfusion Relationships in the Lungs*. *Journal of Applied Physiology*. Juni 1949;1(12):825–47.
49. Rueth NM, Andrade RS. Is VATS Lobectomy Better: Perioperatively, Biologically and Oncologically? *The Annals of Thoracic Surgery*. Juni 2010;89(6):S2107–11.
50. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, u. a. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. April 2022;399(10335):1607–17.
51. Schulz C, Emslander HP, Riedel M. Risikoabschätzung von Patienten vor Lungenresektion: *Chirurg*. Juni 1999;70(6):664–73.
52. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II. *Chest*. September 2007;132(3):234S-242S.
53. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 21. Dez. 2000;343(25):1846–50.
54. Srinivasan M, Taioli E, C.Ragin C. Human papillomavirus type 16 and 18 in primary lung cancers--a meta-analysis. *Carcinogenesis*. 1. Oktober 2009;30(10):1722–8.
55. Stamatis G, Leschber G, Schwarz B, Brintrup DL, Flossdorf S, Passlick B, u. a. Survival outcomes in a prospective randomized multicenter Phase III trial comparing patients undergoing anatomical segmentectomy versus standard lobectomy for non-small cell lung cancer up to 2 cm. *Lung Cancer*. Oktober 2022;172:108–16.

56. Stamatis G, Leschber G, Schwarz B, Brintrup DL, Ose C, Weinreich G, u. a. Perioperative course and quality of life in a prospective randomized multicenter phase III trial, comparing standard lobectomy versus anatomical segmentectomy in patients with non-small cell lung cancer up to 2 cm, stage IA (7th edition of TNM staging system). *Lung Cancer*. Dezember 2019;138:19–26.
57. Suzuki H, Morimoto J, Mizobuchi T, Fujiwara T, Nagato K, Nakajima T, u. a. Does segmentectomy really preserve the pulmonary function better than lobectomy for patients with early-stage lung cancer? *Surg Today*. April 2017;47(4):463–9.
58. Suzuki K, Saji H, Aokage K, Watanabe S ichi, Okada M, Mizusawa J, u. a. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. September 2019;158(3):895–907.
59. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Physiological Reviews*. Januar 2012;92(1):367–520.
60. Tane S, Nishio W, Nishioka Y, Tanaka H, Ogawa H, Kitamura Y, u. a. Evaluation of the Residual Lung Function After Thoracoscopic Segmentectomy Compared With Lobectomy. *The Annals of Thoracic Surgery*. November 2019;108(5):1543–50.
61. Tong C, Li T, Huang C, Ji C, Liu Y, Wu J, u. a. Risk Factors and Impact of Conversion to Thoracotomy From 20,565 Cases of Thoracoscopic Lung Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. Mai 2020;109(5):1522–9.
62. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, u. a. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. August 2016;11(8):1204–23.
63. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, u. a. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. Februar 2011;6(2):244–85.
64. Wankhede D. Evaluation of Eighth AJCC TNM Stage for Lung Cancer NSCLC: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. Januar 2021;28(1):142–7.
65. Weibel E. What makes a good lung? *Swiss Med Wkly* [Internet]. 11. Juli 2009 [zitiert 4. August 2023]; Verfügbar unter: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/994>
66. Weibel ER. Lung morphometry: the link between structure and function. *Cell Tissue Res*. März 2017;367(3):413–26.

67. West JB, Dollery CT. Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive CO₂. *Journal of Applied Physiology*. 1. Mai 1960;15(3):405–10.
68. Wittekind C, International Union against Cancer, Herausgeber. TNM - Klassifikation maligner Tumoren: herausgegeben von Christian Wittekind ; UICC Global Cancer Control. Achte Auflage, korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020. 313 S.
69. Yendamuri S, Sharma R, Demmy M, Groman A, Hennon M, Dexter E, u. a. Temporal trends in outcomes following sublobar and lobar resections for small (≤ 2 cm) non-small cell lung cancers—a Surveillance Epidemiology End Results database analysis. *Journal of Surgical Research*. Juli 2013;183(1):27–32.
70. Yoshimoto K, Nomori H, Mori T, Ohba Y, Shibata H, Tashiro K, u. a. A segmentectomy of the right upper lobe has an advantage over a right upper lobectomy regarding the preservation of the functional volume of the right middle lobe: Analysis by perfusion single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Surg Today*. Juli 2010;40(7):614–9.
71. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting Postoperative Pulmonary Function in Patients Undergoing Lung Resection. *Chest*. Juli 1995;108(1):68–72.
72. Zeng W, Zhang W, Zhang J, You G, Mao Y, Xu J, u. a. Systematic review and meta-analysis of video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *World J Surg Onc*. Dezember 2020;18(1):44.
73. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 2.1, 2022, AWMF-Registernummer: 020/007OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am [24.08.2023]. 2018;
74. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff am: 04.08.2023). 2018;
75. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> (abgerufen am: 23.08.2023).

12 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Bonn, den

X

Béla Yannick Stewen

13 Danksagung

Im Rahmen dieser Arbeit möchte ich mich bei PD Dr. Biruta Witte für das Überlassen des Themas und für die konstruktive Kritik auf dem anfänglichem Weg zur Promotion bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Christine Scheibelhut aus dem Institut für Medizinische Informatik, für Ihre andauernde Unterstützung und die Einführung in wissenschaftliche Arbeitsweisen.

Der Weg zur Promotion ist nicht immer geradlinig. Mein Dank gilt Frau Schröder-Gieseemann aus dem Dekanat. Im Augenblick der Führungslosigkeit haben Sie diese Arbeit in tolle Hände zurück auf Kurs gebracht.

An dieser Stelle möchte ich mich in besonderem Maße bei PD Dr. med. Diethard Prüfer, Prof. Dr. med. Andreas Hecker und Prof. Dr. med. Martin Schneider für die Übernahme meiner Dissertation bedanken. Insbesondere Ihnen, Herr Prof. Dr. med. Andreas Hecker, möchte ich für den menschlichen Empfang und die motivierenden Worte herzlich danken.

Der größte Dank gilt allen Menschen, die mir stets unterstützend zur Seite stehen - meiner Familie, meinen Freunden und meiner wundervollen Freundin. Ihr begleitet und unterstützt mich auf allen Wegen.

„Im Grunde sind es doch die Verbindungen mit Menschen, die dem Leben seinen Wert geben.“ - Wilhelm von Humboldt