

Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Chirurgie

Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie

Komm. Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Karl-Heinz Orend

**Chirurgische Therapie des NSCLC nach
neoadjuvanter Chemotherapie –
Eine retrospektive Betrachtung**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

Julia Würfl

aus Augsburg

2009

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Jochen Kick

2. Berichterstatter Prof. Dr. med. Martin Hoffmann

Tag der Promotion: 28.10.2010

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | V |
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1. Epidemiologie..... | 1 |
| 1.2. Therapien des NSCLC | 6 |
| 1.3. Neoadjuvante Chemotherapie..... | 11 |
| 1.4. Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit..... | 12 |
| 2. Material und Methoden | 14 |
| 2.1. Patientenkollektiv | 14 |
| 2.2. Staging..... | 16 |
| 2.3. Tumorstadien | 19 |
| 2.4. Resektabilität..... | 20 |
| 2.5. Chemotherapeutika | 20 |
| 3. Ergebnisse..... | 24 |
| 3.1. Chirurgie..... | 24 |
| 3.1.1. <i>Operatives Verfahren</i> | 24 |
| 3.1.2. <i>Komplikationen</i> | 27 |
| 3.2. Erfolge..... | 30 |
| 3.2.1. <i>Ansprechraten (TNM-Klassifikation)</i> | 30 |
| 3.2.2. <i>Tumorremission</i> | 32 |
| 3.2.3. <i>Vitaler Tumor</i> | 33 |
| 3.3. Histologische und radiologische Restaging-Befunde..... | 35 |
| 3.3.1. <i>Diskrepanz und Konkordanz radiologischer Restaging-Befunde und vitaler Tumormasse</i> | 35 |
| 3.3.2. <i>CT-Befunde</i> | 38 |
| 4. Diskussion | 39 |
| 4.1. Rezidivrate | 39 |
| 4.2. Überlebensraten..... | 42 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 4.3. | Compliance | 43 |
| 4.4. | Reevaluierung der Ansprechraten | 44 |
| 4.5. | Erfolge..... | 44 |
| 4.6. | Auswahl des Patientenkollektives..... | 47 |
| 4.7. | Komplikationen..... | 48 |
| 4.7.1. | <i>Nebenwirkungen der Chemotherapeutika</i> | <i>48</i> |
| 4.7.2. | <i>Mortalitäts- und Morbiditätsraten von nCT und OP.....</i> | <i>49</i> |
| 4.7.3. | <i>Postoperative Komplikationen.....</i> | <i>50</i> |
| 4.7.4. | <i>Zeitfaktor</i> | <i>50</i> |
| 5. | Zusammenfassung..... | 52 |
| 6. | Literatur..... | 54 |
| 7. | Danksagung..... | 60 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------------|--|
| AP | Alkalische Phosphatase |
| ARDS | Adult Respiratory Distress Syndrome (akutes Lungenversagen) |
| AVK | Arterielle Verschlusskrankheit |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| γGT | Gamma-Glutamyltranspeptidase |
| CT | Computer-Tomographie |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| FDG-PET-CT | Fluorodesoxyglukose-Positronen- Emissions-Computertomogramm |
| FEV₁ | forciertes endexpiratorisches Volumen: Luftmenge, die nach maximaler Einatmung mit forcierter Expiration in der ersten Sekunde ausgestoßen wird. |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MRT | Magnetresonanz-Tomographie |
| nCT (bzw. CTx) | neoadjuvante Chemotherapie |
| NSCLC | Nonsmall Cell Lung Cancer |
| NYHA | New York Heart Association zur Einteilung der Schweregrade der Herzinsuffizienz |
| PET | Positronen-Emissions-Tomogramm |
| TNM-Klassifikation | Von der Union Internationale contre le cancer (UICC) vorgeschlagene Stadieneinteilung von malignen Tumoren: T = Tumogrösse N = Lymphknotenmetastasen M = Fernmetastasen |

| | |
|-------------|--|
| SGOT | Serum-Glutamat-Oxalacetat- Transaminase, alte Bezeichnung für Aspartataminotransferase |
| SGPT | Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, alte Bezeichnung für Alaninaminotransferase |
| UICC | Union Internationale contre le cancer |
| WHO | World Health Organization, Sonderorganisation der Vereinten Nationen mit Sitz in Genf (Schweiz), am 7. April 1948 gegründet. Sie zählt 193 Mitgliedstaaten und ist die Koordinationsbehörde der Vereinten Nationen für das internationale öffentliche Gesundheitswesen. |

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Die Prognose des Bronchialkarzinoms, das immer noch die führende Todesursache in Europa und den USA darstellt, zeigt sich weiterhin trotz aller Bemühungen um Diagnose und Behandlung unbefriedigend. Dies spiegelt sich auch in den 5-Jahres-Überlebensraten wieder (16). 25 % aller Malignome sind Bronchialkarzinome. Beim Mann ist es in den meisten Industrieländern die häufigste Tumorerkrankung. Die Inzidenz in Mitteleuropa beträgt etwa 60/100.000 Einwohner und die Zahl der Neuerkrankungen, in Deutschland etwa 50.000 pro Jahr, ist steigend (59). Bis vor 100 Jahren war das Bronchialkarzinom noch eine Seltenheit und fand sich weitestgehend nur bei älteren Menschen. Anfang des 20. Jahrhunderts war eine rapide Zunahme der Häufigkeit zu verzeichnen. Die Erkrankung brachte daraufhin alle 10 Jahre eine Verdopplung der Todesfälle mit sich, wobei seit ein paar Jahren ein Maximum erreicht zu sein scheint (14). Das Verhältnis Männer zu Frauen liegt bei ca. 3:1, wobei es wahrscheinlich auf Grund der Änderung im weiblichen Tabakkonsumverhalten immer mehr zu einer Angleichung kommt. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate beträgt zwischen ca. 10 % und 60 %. Die Lebenserwartung des einzelnen Patienten ist sehr stark vom Stadium der Erkrankung (TNM-Klassifikation) und dem Subtypus abhängig. Im Stadium T1N0M0 liegt sie bei ca. 60 %, bei T2N0M0 bei ca. 40 % und im Stadium T1T2N1M0 beträgt sie noch etwa 20 % und weniger (23).

Eine Übersicht über die Einteilung maligner Lungentumore nach der TNM-Klassifikation (herausgegeben von der UICC 2002) liefert folgende Tabelle 1.

Eine überholte neue Version der TNM-Klassifikation gibt es seit 2009. In dieser retrospektiven Betrachtung orientierte man sich an der alten Version.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation von malignen Lungentumoren (14)**T-Primärtumor**

| | |
|------------|--|
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden; oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei) |
| T2 | Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung <ul style="list-style-type: none"> - Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung - Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina - Tumor infiltriert viszerale Pleura - Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge |
| T3 | Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich der Sulcus-superior-Tumoren), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen; oder Tumor mit Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge |
| T4 | Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen, oder Tumor mit malignem Pleuraerguss |

N-Regionäre Lymphknoten

| | |
|-----------|---|
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors in intrapulmonale Lymphknoten) |
| N2 | Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten |
| N3 | Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten |

M-Fernmetastasen

| | |
|-----------|---|
| MX | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen, einschließlich vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem anderen Tumorlappen (ipsi- oder kontralateral) |

Außerhalb der üblich gebrauchten TNM-Klassifikation kann man das NSCLC auch in die Stadien I-IV einteilen.

Tabelle 2: Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms in Bezug auf die TNM-Klassifikation; T = Tumorgröße, N = Lymphknotenmetastasen, M = Fernmetastasen (14)

| | | | |
|-------------------|---------|---------|----|
| Okkultes Karzinom | TX | N0 | M0 |
| Stadium I | Tis | N0 | M0 |
| Stadium IA | T1 | N0 | M0 |
| Stadium IB | T2 | N0 | M0 |
| Stadium IIA | T1 | N1 | M0 |
| Stadium IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stadium IIIA | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1,N2 | M0 |
| Stadium IIIB | T4 | Jedes N | M0 |
| | Jedes T | N3 | M0 |
| Stadium IV | Jedes T | Jedes N | M1 |

Die Hauptursache bei der Entstehung dieses Tumors ist der Tabakrauch. Er enthält ca. 2000 Substanzen, von denen mindestens 100 als karzinogen eingestuft werden. Es wurde nachgewiesen, dass das im Tabakrauch enthaltene Benzpyren das Tumorsuppressorgen p53 schädigt. Auch die durch die Verbrennung entstehenden Sauerstoffradikale sind vermutlich an der Entstehung von Lungenkarzinomen beteiligt. 95 % aller Patienten mit Bronchialkarzinom sind Raucher. Selbst Passivrauchen erhöht nachgewiesenermaßen das Erkrankungsrisiko. 30 bis 40 Jahre nach Beginn des Rauchens ist das Erkrankungsrisiko bis zu 60fach höher als es beim Nichtraucher der Fall ist.

Weitere Giftstoffe wie Radon, Asbest, Uran, Chrom-Verbindungen, Senfgas, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nickel gelten ebenfalls als karzinogen. Hierbei erhöht sich das Risiko einer Erkrankung um ein Vielfaches,

wenn man gleichzeitig Raucher ist (59). Bei Asbestexposition erhöht sich das Erkrankungsrisiko von Nichtrauchern um das fünffache, bei Rauchern um den Faktor 90.

Eine familiäre Häufung spricht für eine genetische Komponente.

Chronisch-entzündliche Reizungen haben ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung von Bronchialkarzinomen. Sie können auch im Bereich alter Lungennarben entstehen, wie sie nach Tuberkulose, Silikose oder Lungeninfarkt auftreten (59).

In folgender Tabelle 3 ist die histologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgeführt.

Tabelle 3: Modifizierte histologische Klassifikation der World Health Organization des Bronchialkarzinoms und dessen Häufigkeitsverteilung in der Bevölkerung (14)

| <i>Histologische Klassifikation</i> | <i>Häufigkeit</i> |
|--|--------------------------|
| Plattenepithelkarzinom | ca. 40 % |
| spindelzellig | |
| kleinzelliges Karzinom | ca. 20 % |
| Oat-cell-Karzinom | |
| intermediärer Typ | |
| kombinierter Oat-cell-Typ | |
| Adenokarzinom | ca. 20 % |
| azinär | |
| papillär | |
| bronchiolo-alveolär | |
| solide mit Schleimbildung | |
| großzelliges Karzinom | Ca. 15 % |
| Riesenzellkarzinom | |
| klarzelliges Karzinom | |

Die Hauptgruppen des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms werden nach der Art der histologisch detektierten malignen Zellen bezeichnet. Diese definieren das adenosquamöse Karzinom (auch als epidermoides Karzinom bezeichnet), das Adenokarzinom, das großzellige Karzinom sowie das undifferenzierte Karzinom.

Das Plattenepithelkarzinom ist mit 40 % der häufigste maligne Tumor des Bronchialsystems. Er entsteht hauptsächlich nach chronischer Schleimhautreizung aus einer Plattenepitheldysplasie.

Etwa 20 % der Lungenkarzinome sind Adenokarzinome. Sie entstehen aus schleimproduzierenden Zellen und entwickeln sich mitunter als Spätkomplikation aus narbiger Ausheilung einer Tuberkulose oder bei einer chronisch narbig veränderten Silikose.

Großzellige bzw. nichtkleinzellige Tumore machen 10 % bis 15 % der Bronchialkarzinome aus. Auch sie metastasieren hämatogen in Leber, Gehirn und Knochen. Großzellige Bronchialkarzinome sind wahrscheinlich entdifferenzierte Adeno- oder Plattenepithelkarzinome, die lichtmikroskopisch nicht mehr als solche erkannt werden können.

Die weiteren Karzinomarten sind selten und machen zusammen weniger als 10 % der Bronchialkarzinome aus. Häufig gibt es auch Mischtypen. Ferner gibt es sekundäre Metastasen anderer Tumore in der Lunge (59).

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom stellt auch schon in frühen Stadien eine weit verbreitete Krankheit dar (16);(30);(33). Die schlechteste Prognose bei einem NCSLC haben Patienten im klinischen Stadium IIIB und IV. Für sie stellt eine palliative Chemotherapie und/oder eine Bestrahlung gewöhnlich meist die einzige therapeutische Option dar.

1.2. Therapien des NSCLC

Die chirurgische Resektion wird als adäquate Behandlung in den Stadien IA – IIB des NSCLC angesehen, sofern die betroffenen Patienten die Kriterien der Operabilität erfüllen und eine komplette R0-Resektion ohne Verbleib eines Residualtumors erreicht werden kann (12);(28). Von einer R1-Resektion spricht man bei mikroskopisch sichtbarerem Residualtumor, eine R2-Situation beschreibt den makroskopischen Verbleib von Tumormasse an den Resektionsrändern des Operationspräparates.

Die folgenden Abbildungen 1-4 zeigen das funktionelle Vorgehen in den Stadien IA bis IIIB.

Wird in den Stadien IA bis II eine Inoperabilität festgestellt, folgt eine Radiotherapie in kurativer Absicht (10).

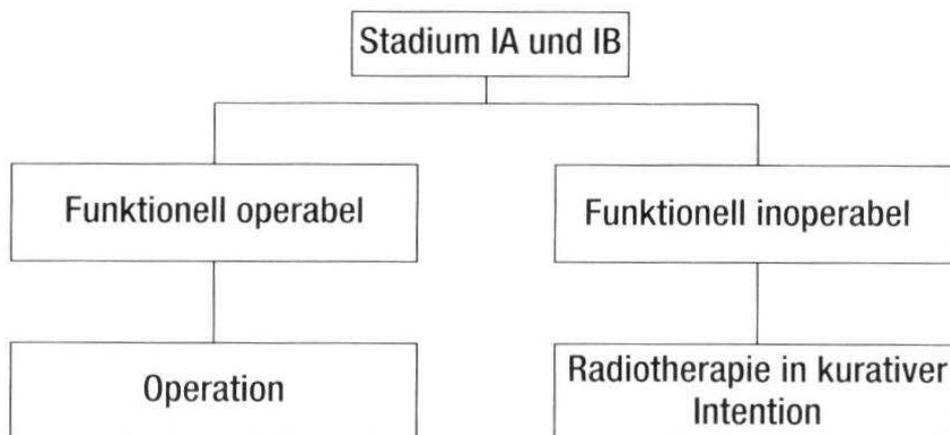


Abbildung 1: Therapeutisches Vorgehen in den Stadien IA und IB bei NSCLC (10)

Es gibt jedoch argumentative Ansätze, die das Konzept einer zusätzlichen prä- oder postoperativen systemischen Therapie bereits in frühen Stadien des NSCLC bestärken. Dieses Konzept besteht aus einer Chemotherapie oder Bestrahlung sowie deren Kombination. Diese Maßnahmen kommen zur Anwendung, um die Heilungschancen der operativen Therapie zu erhöhen. Die neoadjuvante Therapie geht der Operation voraus, adjuvante Maßnahmen schließen sich einer operativen Tumorentfernung an (10).

Im Stadium II wird erstmals auch bei Inoperabilität sowie bei R1- und R2-Resektionen eine adjuvante Radiotherapie empfohlen, was folgende Abbildung 2 zeigen soll.

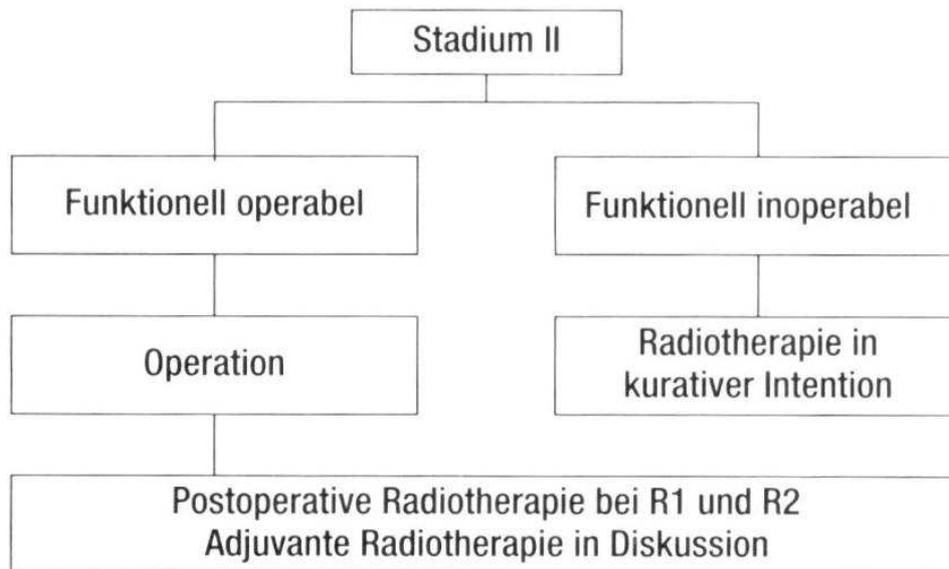


Abbildung 2: Therapeutisches Vorgehen im Stadium II des NSCLC (10)

Frühere Studien über eine adjuvante Chemotherapie auf Cisplatin-Basis zeigten gemischte Ergebnisse und die Verbesserung der Überlebensraten lag lediglich bei 5 % bezogen auf die Fünf-Jahres-Überlebensrate (26). Ein Grund hierfür ist vermutlich die mangelnde Unterstützung durch fehlende oder nicht veröffentlichte Daten, so dass ein Routinegebrauch nicht standardisiert werden konnte. Oftmals bestanden diese Studien aus einer kleinen Fallzahl von Patienten, bei denen inadäquat dosierte und veraltete Chemotherapeutika zum Einsatz gekommen waren (52).

Aktuelle Ergebnisse randomisierter Phase-III-Studien konnten allerdings einen absoluten Überlebensbenefit von 12 % - 15 % für Patienten in frühen Stadien des NSCLC aufzeigen, die nach erfolgter R0-Resektion ein platinhaltiges Chemotherapeutikum erhalten hatten (24).

Ergebnisse zweier großer nordamerikanischer Studien mit randomisierten Gruppen beschreiben erstmalig auch bei resektablen lokal fortgeschrittenen Stadien des NSCLC einen statistisch nachgewiesenen Überlebensbenefit durch Gabe einer adjuvanten Chemotherapie (2). Trotz größerer Tumorausbreitung,

Lymphknotenbefall oder Auftreten von Fernmetastasen konnte die rezidivfreie Zeit verlängert und Mikrometastasen effektiv mittels Chemotherapie bekämpft werden. Der Benefit einer neoadjuvanten Chemotherapie in frühen Stadien ist Mittelpunkt zahlreicher Studien. Unterstützt wird die Etablierung dieses neuartigen Therapiekonzeptes durch eine Studie von Milleron und Mitarbeitern, die eine Zunahme der Ansprechraten von 50 % auf 70 % bei Patienten in den Stadien I-II des NSCLC zeigte (31).

Eine erst kürzlich veröffentlichte Phase III-Studie aus Frankreich manifestiert einen Überlebensbenefit bei Stadium I/II-Patienten. Man macht hierfür die hohe Aktivität und die guten Ansprechraten von platinhaltigen Chemotherapeutika in frühen Stadien des NSCLC verantwortlich, besonders bei Patienten, die bis jetzt nur eine operative Versorgung erhalten hatten (6).

Allgemein akzeptiert ist die interdisziplinäre Therapie beim NSCLC ab dem klinischen Stadium IIIA, die in Abbildung 3 gezeigt ist.

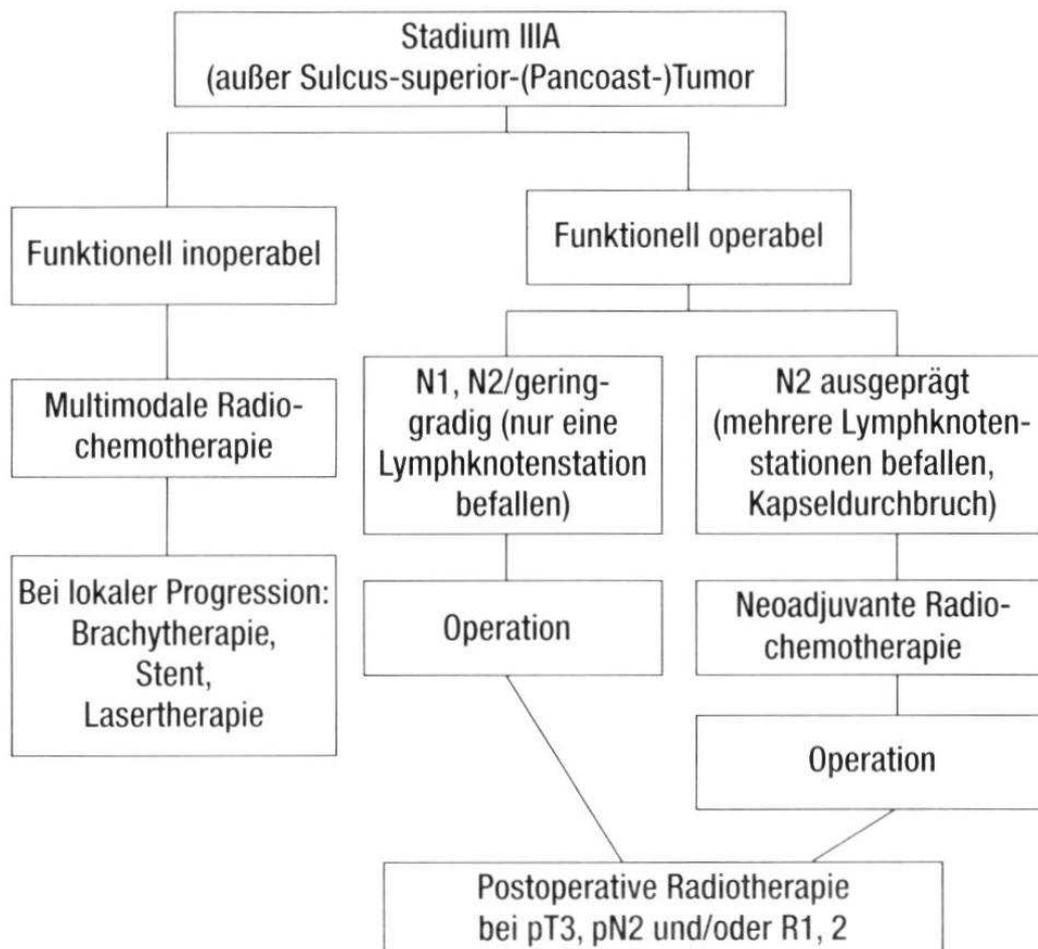


Abbildung 3: Therapeutisches Vorgehen im Stadium IIIA des NSCLC (10)

Funktionell operable Tumore, die maximal Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten zeigen, werden nach heutigen Standards sofort operiert oder zuvor einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt. Eine postoperative Radiotherapie wird bei pT3, pN2 und/oder R1- bzw. R2-Resektionen empfohlen und muss patientenbezogen diskutiert werden. Während des letzten Jahrzehnts evaluierten vier Phase III randomisierte Studien die Rolle von neoadjuvanter Chemotherapie im Stadium IIIA des NSCLC (6).

Die ersten drei Studien zeigten durchgehend, dass eine präoperative Gabe von Chemotherapeutika das Überleben gegenüber einer alleinigen Operation verlängern konnte (45);(47);(51). Die Rolle, die die Operation in solch fortgeschrittenen Stadien nach verabreichter Radiochemotherapie spielt, konnte bislang noch nicht eindeutig definiert werden (13). Wird der Tumor von vornherein als inoperabel eingestuft, ist die multimodale Radiochemotherapie Mittel der Wahl, gefolgt von Brachytherapie, Stent oder Lasertherapie bei lokaler Progression.

Im fortgeschrittenen Stadium IIIB des NSCLC ist der multimodale Ansatz der Radiochemotherapie bereits fester Bestandteil des Therapiekonzeptes, wie Abbildung 4 zeigt.

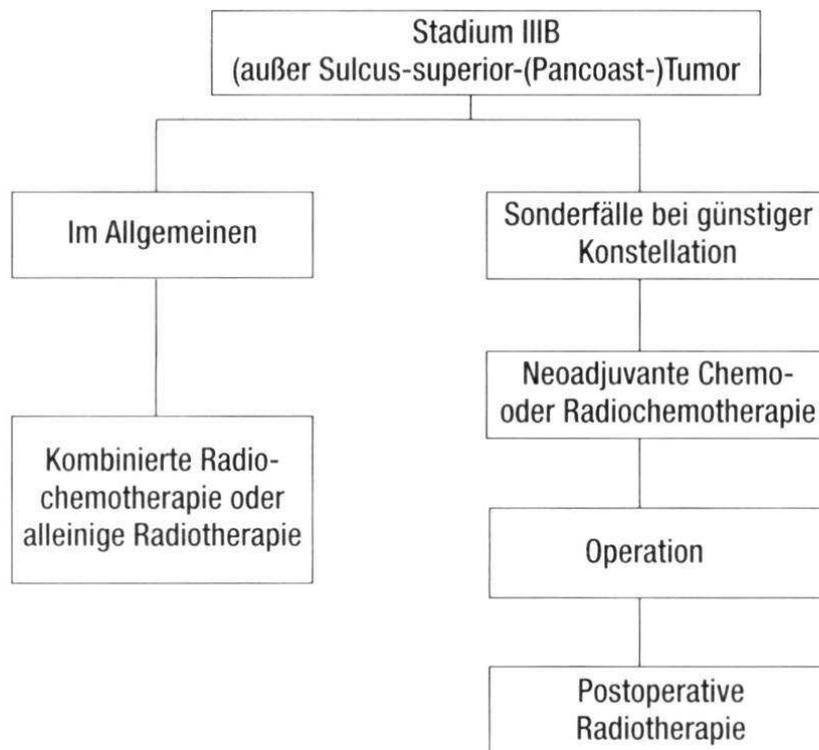


Abbildung 4: Therapeutisches Vorgehen im Stadium IIIB des NSCLC (10)

In Sonderfällen bei günstiger Konstellation, z. B. bei noch jungem Alter des Patienten oder bei gutem Ansprechen auf eine Radiochemotherapie, ist eine Operation auch in diesem Stadium planbar, was in Abbildung 5 gezeigt wird.

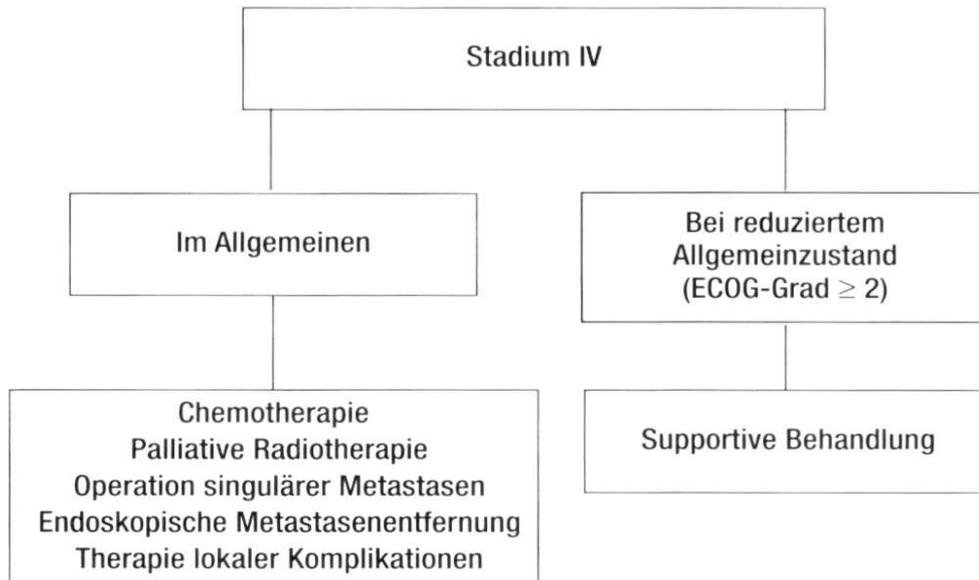


Abbildung 5: Therapeutisches Vorgehen im Stadium IV des NSCLC (10)

Befindet sich der Patient bereits im Stadium IV, wird im Allgemeinen nicht mehr radikal operiert, sondern Supportivmaßnahmen zugeführt. Alle hier aufgeführten Maßnahmen müssen im Rahmen einer Palliativsituation gesehen werden.

1.3. Neoadjuvante Chemotherapie

Das Konzept der neoadjuvanten Chemotherapie in fortgeschritteneren Stadien wurde in den letzten Jahren vielseitig diskutiert. So ist es eine Tatsache, dass potentiell heilbare Stadien des NSCLC einen bedeutenden Anteil an Rezidiven und Fernmetastasen zeigen und die Überlebensraten bei konventioneller Therapie, d. h. mit Operation oder Bestrahlung, im Stadium IIIA bei 9 % - 22 % und im Stadium III B lediglich bei 5 % - 13 % liegen (25).

In Phase III-Studien konnte erstmalig anhand zweier Vergleichsgruppen gezeigt werden, dass die Überlebenszeit verbessert werden kann, wenn Patienten im Stadium IIIA auf eine neoadjuvante Behandlung ansprechen (46);(47).

Die 3-Jahres-Überlebensrate konnte hier von 12 % bei alleiniger Operation auf 32 % mit Hilfe präoperativer Chemotherapie gefolgt von einer operativen Therapie gesteigert werden.

Um den molekulare Aufbau des Tumors sowie dessen Mikrometastasierung zu beeinflussen (11);(25);(37);(39), diskutiert man den Einsatz einer Chemotherapie vor der chirurgischen Intervention als geeigneteren Zeitpunkt der Applikation.

Erste Ergebnisse neoadjuvanter Therapien in den Stadien I, II aber auch IIIA des NSCLC weisen eindeutig auf einen Trend Richtung präoperativer Chemotherapie hin. Besonders profitabel ist dieses Vorgehen bei Patienten, die in einem frühen Stadium der Krankheit hohe Ansprechraten zeigten (9);(41).

Die Bedeutung neoadjuvanter Chemotherapie bei primär operablem NSCLC in den Stadien IA-III A könnte sich aufgrund dieser Ergebnisse, die einen bedeutenden Benefit für die Überlebensraten zeigen, in naher Zukunft ändern.

Die nCT wird auch dazu benutzt, den Tumor vor Operation bereits zu verkleinern, sowie eventuelle Tumorabsiedelungen zu bekämpfen (3).

Dies bedeutet, das Tumorausmaß mittels Chemotherapeutika oder auch Bestrahlung zu minimieren, um gegebenenfalls eine bessere Ausgangsposition für die Operation zu schaffen oder in palliativer Absicht die Tumormasse zu verringern.

Die neoadjuvante Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien des NSCLC scheint in Einzelfällen auch kurative Ansätze einer nachfolgenden Operation zu ermöglichen und ist somit eine potentielle multimodale Therapieoption der Zukunft.

1.4. Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Betrachtung war es, den therapeutischen Erfolg neoadjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC in frühen, aber auch in resektablen lokal fortgeschrittenen Stadien aufzuzeigen, und Aussagen über den Benefit bezogen auf das Gesamtüberleben zu treffen.

Mittelpunkt dieser Betrachtung waren 40 Patienten mit unterschiedlichen Stadien eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms, die nach Prüfung eventueller Kontraindikationen und bei gutem Allgemeinzustand eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Anschließend wurde mittels radiologischer Verfahren ein Restaging durchgeführt. Bei adäquater Ansprechrate wurden diese dann einer Operation zugeführt und das histologische Präparat nachuntersucht.

Im Rahmen dieser Arbeit werden diese radiologischen Verfahren aufgezeigt und deren prognostischer Wert und Einsatz in Abhängigkeit von der individuellen Gesamtsituation des Patienten vorgestellt.

Die biologische Ansprechrate nach nCT wurde mit Hilfe einer Regressionseinteilung nach Junker und Mitarbeitern (25) in den histologischen Präparaten ermittelt. Die Patienten wurden anhand des Verbleibes vitalen Tumorgewebes in ihren histologisch aufgearbeiteten Präparaten bezüglich tumorfreiem Intervall und Langzeitüberleben beobachtet. Mit Hilfe der ausgewerteten Daten sollten anhand von Überlebensraten Aussagen über die Vorteile neoadjuvanter Chemotherapie, auch in lokal fortgeschrittenen Stadien des NSCLC, getroffen werden können.

Mit Hilfe dieses Verfahrens könnte es in der Zukunft möglich gemacht werden, den therapeutischen Erfolg am resezierten Präparat angeben zu können, was bei konventioneller Methode bisher nur anhand radiologischer Verlaufskontrollen festzumachen war. So könnten exaktere Einteilungen der Tumore nach pathologischer Begutachtung in ihre Nekrograde erfolgen und deswegen präzisere Angaben zu Prognose und Therapieerfolg getroffen werden.

Dieser histologisch erfasste Tumorrückgang, der von Junker und seinen Mitarbeitern (25) als ein prognostischer Wert für das Langzeitüberleben beschrieben wurde, wurde in dieser Arbeit mit dem radiologischen Befund nach verabreichter Chemotherapie verglichen. Diskrepanzen und Gemeinsamkeiten sowie mögliche Erklärungsversuche für ein Abweichen von radiologischen und histologischen Ergebnissen wurden dabei erläutert und diskutiert.

Ferner wurden unterschiedliche Chemotherapieschemata aufgezeigt, sowie Vor- und Nachteile gegenüber herkömmlichen Therapieschemata herausgearbeitet.

Daneben wurden unterschiedliche Operationsmöglichkeiten dargelegt, wobei die Standardtechniken, wie die Lobektomie, aber auch differenzierte Operationsmöglichkeiten wie die Pneumonektomie oder die erweiterten Resektionsverfahren sowie deren typische Komplikationen erläutert wurden.

Abschließend sollten auch die peri- und postoperativen Komplikationen beleuchtet werden, die bei Patienten auftraten, die vor der Operation eine Chemotherapie erhalten hatten. Verwiesen wird dabei auf Komplikationen, die sich bei der Operation bzw. aufgrund der verabreichten chemotherapeutischen Substanzen ergeben hatten.

Ob das Konzept der neoadjuvanten Chemotherapie mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate einhergeht, sollte im Rahmen dieser Betrachtung aufgezeigt und diskutiert werden.

Aufgrund der Betrachtung nur eines Patientenkollektives ohne Kontrollgruppe sowie in Anbetracht der geringen Fallzahl ist diese retrospektive Betrachtung rein deskriptiv und enthält keine statistischen Angaben.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom August 1993 bis zum Januar 2006 wurden Daten von 40 Patienten mit histologisch gesichertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom retrospektiv analysiert. Davon waren es 25 Männer, deren Durchschnittsalter bei 65 Jahren lag. Der älteste männliche Patient war 76 Jahre, der Jüngste war 42 Jahre alt. Von den insgesamt 15 Frauen, die im Mittel 62 Jahre alt waren, war die Älteste 76 Jahre und die jüngste Patientin 39 Jahre alt.

Alle Patienten mit histologisch nachgewiesenem NSCLC erhielten vor einer geplanten Operation ein neoadjuvantes Chemotherapieschema.

Dieses Patientenkollektiv wurde nach drei Zyklen unterschiedlicher Chemotherapie einem erneuten Staging unterzogen, d. h. anhand radiologischer Bildgebung auf ihre Ansprechrate überprüft. Bestand zu diesem Zeitpunkt die Möglichkeit der Resektabilität und ein adäquater Allgemeinzustand, wurde eine Operation an die erfolgreiche neoadjuvante Therapie angeschlossen.

37 Patienten wurden in den Stadien IB bis IIIB unter dem Aspekt der Tumorreduktion oder zum Erreichen einer Resektabilität vorbehandelt.

Von insgesamt 12 Patienten aus der „Chemotherapy for Early Stages Trial“-Studie (Ch.E.S.T.-Studie), welche das Stadium IB - IIIA einschließt, wurden 3 Patienten in den Arm der neoadjuvanten Behandlung randomisiert und anschließend operiert.

Drei Patienten wurden unter rein palliativen Aspekten in Situationen vitaler Bedrohung operiert. Eine durch die Therapie bedingte Komplikation, wie z. B. eine Blutung, Tumornekrosen mit Abzessbildung oder die Ausbildung eines Pleuraempyems rechtfertigte auch in diesem Stadium die anschließende Operation. Ein kurativer Therapieansatz war zwar nicht mehr möglich, da diese Patienten bereits unter Chemotherapie eine Progression ihrer Krankheit zeigten, sie wurden aber dennoch unter dem Aspekt der Tumorlastreduktion operiert.

Neben der üblichen kardialen Abklärung mittels Ruhe- und Belastungs-EKG sowie 2-D-Echokardiographie, wurden bei allen Patienten eine pulmonologische Untersuchung mit Lungenfunktionstest und einem Röntgen-Thorax in zwei Ebenen durchgeführt. Lungenfunktionsprüfungen umfassen Ventilations-, Diffusions- und

Perfusionsmessungen. Mittels einer Spirometrie lässt sich die Ventilation prüfen. Dabei werden die statischen und dynamischen Lungenvolumina gemessen.

Ein weiterer Atemtest ist die Messung der Diffusionskapazität für Kohlendioxid. Diese Untersuchung liefert Informationen zum Gasaustausch, also die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von Kohlendioxid (57).

Eine weitere Methode der Lungenfunktionsmessung ist die Bodyplethysmographie mit der Messung des Atemwegwiderstandes. Hierbei wird eine Druck-Strömungskurve aufgezeichnet, die Aufschluss über eventuelle Obstruktionsproblematiken gibt (23).

In Anbetracht der toxischen Nebenwirkungen der verwendeten Chemotherapeutika, die besonders Leber und Niere betreffen, wurde strikt auf eine ausreichende Leberfunktion (Bilirubin \leq 1,5 mg/dl) und Nierenfunktion (Kreatinin $<$ 1,5 mg/dl, Kreatininclearance $>$ 30 ml/min) geachtet. Des Weiteren war eine ausreichende Knochenmarkreserve (Leukozyten $>$ 4000/ μ l, Thrombozyten $>$ 100. 000/ μ l) Voraussetzung für die Qualifikation zur Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie, da vor allem das hierbei oft eingesetzte Carboplatin für eine Knochenmarksdepression verantwortlich gemacht wird.

Ausgeschlossen von der retrospektiven Betrachtung wurden Patienten mit diagnostiziertem „Pancoast“-Tumor oder einem bronchoalveolären Karzinom mit pneumonischer Ausbreitung. Eine vorherige Chemo- oder Radiotherapie sowie die bereits stattgefundenene Resektion des Primärtumors waren ebenfalls Ausschlusskriterien, wie auch supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen oder ein gleichzeitig bestehendes Zweitmalignom.

Erhöhte Aufmerksamkeit bei der Zulassung zu dieser retrospektiven Betrachtung gehörte Patienten mit manifester Infektion vor Therapiebeginn, sowie Patienten mit malignem Pleuraerguss. Eine bestehende Herzinsuffizienz NYHA III/IV oder eine periphere AVK Stadium III/IV oder das Vorliegen einer schweren psychischen Erkrankung schlossen eine Teilnahme nicht aus.

2.2. Staging

Zum Zweck der Diagnosefindung und im Rahmen des Stagings wurden alle diagnostischen Standards wie Thorax-Computertomographie, Röntgen Thorax in zwei Ebenen, Abdomensonographie, Bronchoskopie und eine Laborabnahme mit BSG, LDH, SGOT, SGPT, AP, γ GT, Serumbilirubin, Blutbild, Kreatinin, Harnsäure und Tumormarkern durchgeführt. Bei suspekten Befunden oder klinischem Verdacht auf eine ossäre Metastasierung wurde darüber hinaus eine Knochenszintigraphie durchgeführt.

Im Zeitraum von 1993 bis 1998 wurde die Mediastinoskopie zum Staging verwendet, wenn die Situation einer unklaren Vergrößerung der Hiluslymphknoten bestand, wie es in einer N2/N3-Tumorsituation der Fall ist.

Als Mediastinoskopie wird die endoskopische Untersuchung des vorderen Mediastinums in Intubationsnarkose mittels Mediastinoskop bezeichnet. Bei dieser endoskopischen Methode handelt es sich somit um eine sogenannte minimal-invasive diagnostische Thorax-Operation des zwischen den beiden Lungen gelegenen Mittelfellraums, die heute üblicherweise als Videomediastinoskopie durchgeführt wird. Angezeigt ist diese chirurgische Exploration z. B. zur Abklärung vergrößerter Hiluslymphknoten, um mittels einer Biopsie einen histologischen Befund zu erhalten und damit die Diagnose zu sichern. Besonders wichtig ist dies in der Diagnostik des NSCLC zur Beurteilung des Tumorstadiums, da sich daraus Konsequenzen bezüglich der Therapieplanung ableiten (14).

Der Mediastinoskopie sind entsprechende Voruntersuchungen wie CT, MRT und PET vorausgegangen, um letztlich die Genauigkeit des Lymphknoten-Stagings zu erhöhen, besonders, wenn es um eine N2/3-Lymphknotensituation geht. Denn obwohl die Mediastinoskopie ein geringes Komplikationsrisiko aufweist, sind doch Verletzungen von Gefäßen bzw. Nerven (N. laryngeus recurrens) mit einer daraus resultierenden Stimmbandlähmung oder eine Verletzung der Lungen selbst (Pneumothorax) möglich. Es besteht wie bei jedem invasiven Eingriff die Gefahr einer Keimeinschleppung und damit einer Infektion des Mediastinums.

Trotz modernster Technologie der bildgebenden Verfahren ist aber im Falle des Bronchialkarzinoms die Vorhersagekraft der Computertomografie alleine zur Beurteilung mediastinaler Lymphknoten zur Stadieneinteilung nicht ausreichend. Hier kommt der Mediastinoskopie eine große Bedeutung zu, falls im CT

Lymphknoten von mehr als 1 cm Durchmesser auffallen. Ähnlich verhält es sich beim Einsetzen eines PET-CT. Inwieweit dieses die Mediastinoskopie ersetzen kann, ist gegenwärtig Ziel verschiedener Untersuchungen.

Um mediastinale sowie weiter entfernt lokalisierte Metastasen zu detektieren, erweist sich das PET als sensitiver wie auch spezifischer gegenüber den Standardmethoden (21);(30).

Des Weiteren zeigt das PET im Vergleich zum CT eine höhere Genauigkeit, wenn es darum geht, den hilären und mediastinalen Lymphknotenstatus zu erheben (20). Durch Einführung des PET-CT kann das Staging zeitlich erheblich gestrafft und inhaltlich möglicherweise noch weiter verbessert werden (58).

Bei diesem Patientengut wurde ab 1998 das PET eingesetzt. In ausgewählten Fällen, wenn beispielsweise das PET einen unklaren Befund zeigte, oder man zur primären Histologiegewinnung Material asservieren wollte, wurde es von der Mediastinoskopie ergänzt. Auch bei einer N3-Situation entschied man sich zu dieser ergänzenden Maßnahme.

Die folgende Abbildung 6 zeigt beispielhaft den Einsatz des PET-CT beim NSCLC.

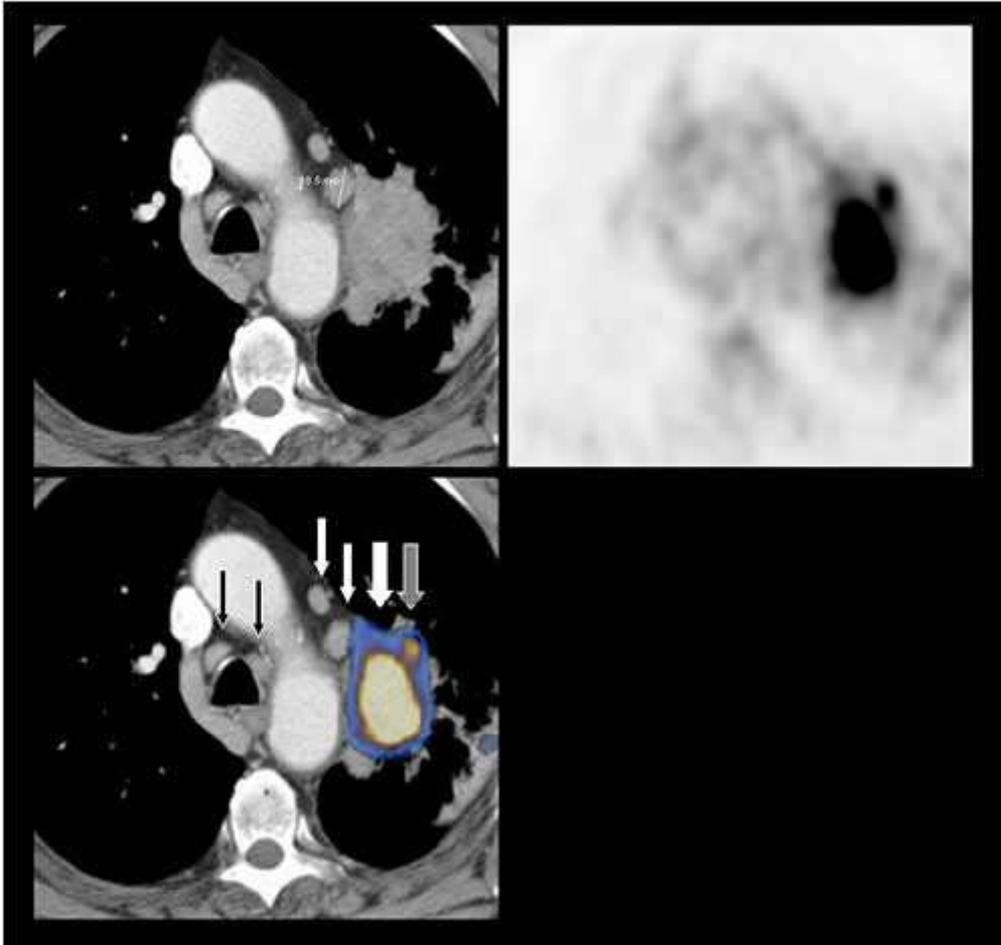


Abbildung 6: Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Computertomogramm eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms im linken Oberlappen (dicker weisser Pfeil). Eine kleine Lymphknotenmetastase (dicker Pfeil, halbtransparent) zeigt eine hohe Stoffwechselaktivität. Mehrere mediastinale Lymphknoten (dünne weisse und schwarze Pfeile) sind vergrößert, jedoch besitzen sie keine gesteigerte Stoffwechselaktivität und waren histologisch unauffällig (58)

2.3. Tumorstadien

Die klinische präoperative Einteilung erfolgte anhand der TNM-Klassifikation (alte Version nach der UICC 2002), worüber dann die Indikation zur Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie gestellt wurde.

Von den 40 Patienten mit NSCLC befanden sich zwei im Stadium I, zwei weitere im Stadium IIB. 16 Patienten wurden dem Stadium IIIA zugeteilt, 17 Patienten befanden sich im Stadium IIIB. 3 Patienten im Stadium IV wurden unter rein palliativen Aspekten in Situationen vitaler Bedrohung (z. B. Blutung oder Empyem) operiert.

Eine detaillierte Übersicht über die Stadieneinteilung liefert Tabelle 4.

Tabelle 4: Initiales klinisches Stadium sowie die Einteilung anhand der TNM-Klassifikation der Bronchialtumore bei $n_{\text{Gesamt}} = 40$ Patienten dieses Patientenkollektives

| Stadium | cTNM | n |
|---------------------------------------|-------------|-----------|
| IA | T1N0M0 | 0 |
| IB | T2N0M0 | 2 |
| IIA | T1N1M0 | 0 |
| IIB | T2N1M0 | 1 |
| | T3N0M0 | 1 |
| IIIA | T1N2M0 | 1 |
| | T2N2M0 | 5 |
| | T3N1-2M0 | 10 |
| IIIB | T4N0-3M0 | 11 |
| | T0-4N3M0 | 6 |
| IV | M1 | 3 |
| n_{Gesamt} | | 40 |

2.4. Resektabilität

Um das Risiko vor lungenresezierenden Eingriffen besser einschätzen zu können, sollte vor der Operation eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden. Postoperative Funktionseinschränkungen, wie reduzierte Atemarbeit durch reduzierte Austauschfläche, die Gefahr einer Pneumonie sowie Schmerzen im Bereich der Thorakotomienarbe fördern postoperative Komplikationen. Aus diesem Grund sollten zur Basisdiagnostik bei jedem Patienten eine Blutgasanalyse sowie eine Spirometrie mit Bestimmung der Vitalkapazität und der FEV₁ erfolgen (14).

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Indikationsstellungen bei diesem gemischten Patientenkollektiv wurde für jeden einzelnen Patienten Resektabilität und Operabilität mittels oben aufgeführter Staging-Untersuchungen festgelegt.

2.5. Chemotherapeutika

Bisher ist eine chemotherapeutische Standardtherapie für das NSCLC nicht definiert worden. Eine neoadjuvant eingesetzte Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin scheint eine sichere Kombination vor Lungenresektionen zu sein (2).

Das Patientenkollektiv erhielt überwiegend eine Kombination aus einem platinhaltigen Chemotherapeutikum und dem Pyrimidinantagonisten Gemcitabin (n=23).

Eine Abweichung von diesem „Standard“ aus Platinkomplex und Gemcitabin hat unterschiedliche Gründe. Zum einen gab es zeitliche Probleme der Applikation. Diese ergaben sich hauptsächlich aus Neben- oder Begleiterkrankungen bzw. Komorbiditäten der Patienten. Hoher Leidensdruck und drohende Komplikationen zwangen oft zur Umstellung des Therapieschemas, womit aber auch eine Zeitersparnis und Reduktion der Belastung auf den Organismus zu verzeichnen war.

Ein weiterer Grund für das Abweichen vom üblichen Schema waren auch Unverträglichkeiten der Standardsubstanzen. Vor allem bei platin- und auch gemcitabininduzierter Übelkeit mit Erbrechen mussten initial begonnene

Therapieschemata in einzelnen Fällen beendet und durch besser verträgliche Substanzen ersetzt werden.

Auch die Behandlung einer reinen Palliativsituation begründet ein anderes Therapieschema. Patienten in reduziertem Allgemeinzustand aber mit Therapiewunsch eignen sich eher für eine Monotherapie (43).

Fünf Patienten dieser retrospektiven Betrachtung erhielten folglich eine Kombination aus einem Platinkomplex und dem Vinca-Alkaloid Vinorelbin (Navelbine). Sieben weitere Patienten wurden mit einer Kombination aus Carboplatin und dem Spindelgift Taxol (Paclitaxel) vorbehandelt. Ein Patient erhielt statt Taxol das Podophyllotoxin-Derivat Etoposid.

Auch eine Monotherapie mit Gemcitabin wurde bei einem Patienten durchgeführt. Die hier üblichen Dosen lagen bei 1000 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8, die über einen Zeitraum von 15 Minuten intravenös infundiert wurden (43).

Eine eher selten eingesetzte Dreierkombination bestehend aus Doxorubicin/Vincristin/Cyclophosphamid war für einen weiteren Patienten bestimmt. Mit einer Kombination aus Cisplatin/Navelbine/Ifosfamid wurde ein weiterer Patient behandelt, ein Patient erhielt neben dem Alkylanz Ifosfamid (Holoxan) das Anthracyclin Doxorubicin (Adrioblastin).

In der Kombination mit Cisplatin wurde ein drei- oder vierwöchiges Dosierungsschema verwendet. Während des dreiwöchigen Behandlungszyklus beträgt die empfohlene Dosis für Gemcitabin 1250 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 jeweils über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert.

Während des vierwöchigen Behandlungszyklus beträgt die empfohlene Dosis für Gemcitabin 1000 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1, 8 und 15, die über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert wird.

Eine Dosisreduktion, abhängig von der individuellen Verträglichkeit, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim darauffolgenden Zyklus erfolgen (27).

Die empfohlene Dosis für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin beträgt 100 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1, intravenös verabreicht über einen Zeitraum von 30 Minuten (43).

Eine zusammenfassende Darstellung über die verabreichten Substanzen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5 : Chemotherapie-Schemata, die in dieser Betrachtung verwendet wurden sowie die jeweilige Anzahl der Patienten (= n), die sie erhalten hatten

| Chemotherapie-Schema | n |
|--|-----------|
| Carboplatin/ Etoposid | 1 |
| Carboplatin/(Me)taxol | 7 |
| Carboplatin/Gemcitabin | 15 |
| Cisplatin/Gemcitabin | 8 |
| Carboplatin/Navelbine | 3 |
| Cisplatin/Navelbine | 2 |
| Gemcitabin (Monotherapie) | 1 |
| Doxorubicin/ Vincristin/ Cyclophosphamid | 1 |
| Cisplatin/Navelbine/Ifosfamid | 1 |
| Holoxan/ Adriblastin | 1 |
| nGesamt | 40 |

Diese Chemotherapiekombinationen basieren auf individuellen Erfahrungen der letzten 13 Jahre und auf Ergebnissen internationaler Studien. Die Zusammensetzung der jeweiligen Chemotherapie orientierte sich dabei an der individuellen Patientensituation. Einen Goldstandard gibt es wie erwähnt nicht. Erfolgsversprechende Therapiekonzepte werden derzeit in vielen Studien untersucht.

Eine weitere Kombination aus Irinotecan und Cisplatin zeigte eine vielversprechende Aktivität mit guten Ein-Jahr-Überlebensraten von 43,8 % (22).

In Kombination mit Cisplatin können auch Vinorelbin, Docetaxel und Paclitaxel gegeben werden (43).

Letztendlich entscheiden Ansprechen und Vertragen über die verabreichten Substanzen.

3. Ergebnisse

3.1. Chirurgie

3.1.1. *Operatives Verfahren*

Die Lobektomie ist der onkologisch erforderlich kleinstmögliche Eingriff und gilt als Standardverfahren bei der Resektion von Bronchialkarzinomen. Dazu werden der Lappenbronchus und die Gefäße mit dem Lungenlappen am Hauptbronchus abgesetzt. Dieses Verfahren wird heutzutage mitunter auch schon thorakoskopisch durchgeführt (34). Wann immer möglich gilt die Lobektomie als Mittel der Wahl. Sitzt der Tumor jedoch sehr zentral oder sind mehrere Herde in der Lunge vorhanden, muss eine Pneumonektomie ins Auge gefasst werden. Hier wird das gesamte Lungengewebe einer Seite direkt am Hauptbronchus abgesetzt (34). Ähnlich verhält es sich bei einer unteren Bilobektomie, wo Unter- und Mittellappen entfernt werden, oder einer oberen Bilobektomie, bei der die Resektion von Ober- und Mittellappen erforderlich wird (14). Kleinere Resektionen wie die Segmentektomie oder Keilinzisionen sind bei NSCLC nicht indiziert und nur in Ausnahmesituationen, z. B. bei Patienten mit hoher Komorbidität vertretbar. Spezifische parenchymsparende Eingriffe wie tracheo- und bronchoplastische Maßnahmen sind nur in ausgewählten Fällen notwendig. Dazu zählt unter anderem die zentrale Lokalisation des Tumors.

Bei sehr ausgedehnten Befunden, wo bereits eine Infiltration von Nachbarstrukturen wie Perikard, parietale Pleura, Brustwand oder Diaphragma stattgefunden hat, wird die sogenannte erweiterte Pneumonektomie nötig. Hier wird radikal das gesamte Lungengewebe inklusive der befallenen Strukturen entfernt. Diese Art der Resektion nennt man „en bloc-Resektion“. Eine Defektdeckung geschieht heutzutage mittels Gore-Tex®-Materialien, deren Anwendung allerdings mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einhergeht (34).

Genau präoperative Untersuchungen sollen das Ausmaß der Resektion möglichst präzise festlegen, um die anatomische Resektionsgröße zu minimieren.

Eine Pneumonektomie sollte möglichst umgangen werden, da sie mit höheren Mortalitäts- und Morbiditätsraten verbunden ist (55).

18 Patienten aus unserem Kollektiv wurden pneumonektomiert, davon 7 Patienten intraperikardial. 11 von insgesamt 18 weiteren Patienten, die lobektomiert wurden, unterzogen sich einer erweiterten Resektion. Sechs Patienten unterzogen sich einer extrapleuralen, ein Patient einer intraperikardialen, 3 Patienten einer kombinierten atypischen Resektion, bei einem Patienten musste ein Teil des rechten Vorhofes mit entfernt werden.

Weitere drei Patienten unterzogen sich einer Bilobektomie.

Ein weiterer Patient erhielt eine intraperikardiale Manschettenbifurkationsresektion mit cava-Resektion. Eine Manschettenresektion beinhaltet die Entfernung eines Lappens inklusive eines Bronchusegments mit Reanastomosierung des Bronchus. Sie gilt als parenchymsparend (14).

Routinemäßig wurde eine radikale Mediastinallymphadenektomie durchgeführt.

Eine detaillierte Information über die chirurgischen Eingriffe liefert Tabelle 6.

Tabelle 6 : Operatives Vorgehen, dem sich die Patienten dieser Betrachtung unterziehen lassen mussten sowie die Angabe der jeweiligen Patientenzahl (=n)

| Operatives Verfahren | n |
|---|-----------|
| Pneumonektomie | 11 |
| Intraperikardiale Pneumonektomie | 7 |
| Lobektomie | 7 |
| Extrapleurale Lobektomie | 6 |
| Intraperikardiale Lobektomie | 1 |
| Lobektomie mit partieller Resektion des rechten Vorhofes | 1 |
| Lobektomie mit atypischer Resektion | 3 |
| Bilobektomie | 1 |
| Extrapleurale Bilobektomie | 2 |
| Intraperikardiale Manschettenbifurkationsresektion mit cava- Resektion | 1 |
| nGesamt = | 40 |

3.1.2. *Komplikationen*

Die Operationsletalität beträgt heute für eine Lobektomie etwa 3 % - 5 %, für eine Pneumektomie 7 % - 9 %. Sie steigt ab dem 70. Lebensjahr deutlich an (14).

Wichtigste postoperative Komplikationen sind neben Blutungen vor allem postoperative Pneumonien sowie Schmerzen im Bereich der Thoraxwand bzw. im Ausstrahlungsgebiet der Interkostalnerven (Postthorakotomiesyndrom). Darüber hinaus können bronchopleurale Fisteln auftreten. Sie sind entweder als Früh- oder Spätkomplikation einer zentralen Bronchusstumpfsuffizienz (2 %) oder als meist spontan ausheilende Undichtigkeit des Lungenparenchyms anzusehen. Die unmittelbar postoperativ (bis zum 7. Tag) auftretende Bronchusstumpfsuffizienz ist als technische Komplikation anzusehen und stellt deshalb eine Indikation für eine operative Sofortversorgung dar, um das sonst zwangsläufig auftretende Pleuraempyem zu vermeiden. Die spät auftretende Insuffizienz (ca. 14 Tage und später) ist Ausdruck einer Heilungsstörung (Durchblutungsstörung) und wird zumeist erst an einem Pleuraempyem erkannt (14).

Fünf Patienten unseres Kollektives starben innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ (12,5 %). Ein Patient mit cT4N2M0 (IIIB) und pTisN0M0 mit 0 % vitaler Tumormasse nach nCT erhielt am 2. postoperativen Tag eine Rethorakotomie aufgrund einer Nachblutung, verstarb jedoch am 21. postoperativen Tag aufgrund einer Pneumonie. Ein weiterer Patient mit cT4N3M0 (IIIB) und pT3N1M0 (IIIA) mit 60 % vitaler Tumormasse erhielt am 18. postoperativen Tag eine Rethorakotomie aufgrund einer Bronchusstumpfsuffizienz, entwickelte jedoch einen septischen Schock und verstarb am 24. postoperativen Tag. Der dritte Patient mit cT4N2M0 (IIIB) und pT2N1M0 (IIB) mit 100 % vitaler Tumormasse nach nCT erlag einer postoperativen Peritonitis, die zum Multiorganversagen führte und starb am 23. postoperativen Tag. Der vierte Patient mit cT2N2M0 (IIIA), pT0N0M0 und 0 % vitaler Tumormasse erhielt am 6. postoperativen Tag noch eine Laparotomie, da er einen Ileus entwickelt hatte, verstarb jedoch am 18. postoperativen Tag. Ein weiterer Patient mit cT3N2M0 (IIIA), pT2N0M0 (IB) mit 100 % vitaler Tumormasse nach nCT verstarb am 15. postoperativen Tag an respiratorischer Insuffizienz bei postoperativ entwickelter Pneumonie.

Von den fünf verstorbenen Patienten erhielten zwei Patienten eine reguläre Pneumonektomie, ein Dritter erhielt eine erweiterte Pneumonektomie. Ein Patient hatte sich einer linksseitigen Unterlappenresektion unterzogen, ein Weiterer hatte eine intrapericardiale Manschettenbifurkationsresektion mit cava-Resektion erhalten.

Neben den fünf Patienten, die während der ersten 30 Tage postoperativ starben, verstarben drei weitere nach 30 und mehr postoperativen Tagen, einer davon drei Monate postoperativ. Er befand sich vor und nach nCT im Stadium IV bei einer Tumorreduktion um 50 %. Trotz adjuvanter Chemoradiatio hatte er Nebennieren-, Leber-, Knochen- und Hirnmetastasen entwickelt.

Der andere verstarb am 31. postoperativen Tag aufgrund eines Empyems. Er befand sich vor und nach nCT im Stadium IIIB, seine Tumormasse war jedoch auf 80 % reduziert worden.

Ein weiterer Patient mit klinischem Stadium IIIB, der nach erhaltener Chemotherapie auf das Stadium pIA eingestuft werden konnte und einen Resttumoranteil von lediglich 5 % zeigte, verstarb unglücklicherweise 5 Monate postoperativ.

Neun Patienten dieser Studie mussten sich aufgrund von Komplikationen ein zweites Mal einer chirurgischen Intervention unterziehen. Sechsmal wurde eine Thorakotomie wiederholt, dreimal aufgrund bronchialer Stumpfsuffizienz und zwei weitere Male aufgrund von Nachblutungen. Ein anderer Patient entwickelte ein Empyem. Ein Patient mit Ileus wurde am 6. postoperativen Tag laparotomiert. Ein weiterer Patient nach Lobektomie musste aufgrund einer postoperativen Bronchuseinengung am ersten postoperativen Tag einer Restpneumonektomie unterzogen werden, bei einem weiteren wurde am 21. postoperativen Tag ein subkutaner Abszess gespalten.

Insgesamt sieben Patienten (17,5 %) erlitten ein Rezidiv. Ein Patient, der eine Reduktion von 40 % seiner vitalen Tumormasse erfahren hatte, erkrankte 15 Monate postoperativ an Pankreas- und Lymphknotenmetastasen, ein weiterer Patient mit initialem Stadium IIIB und postoperativem Stadium pIIA mit nur noch 5 % vitaler Tumormasse erkrankte 17 Monate postoperativ an einem mediastinalen Tumor-Rezidiv. 11 Monate nach OP entwickelte ein anderer Patient mit klinischem Stadium IIIB und pIIIA nach histologischer Aufarbeitung des Resektates mit 90 % vitaler Tumormasse pulmonale und ossäre Metastasen, bei

drei weiteren Patienten (cIIIA→pIIIA mit 80 % vitaler Tumormasse sowie cIIIA→pIIIA mit 70 % vitaler Tumormasse) fand man drei und einmal sechs Monate (cIIIA→pIIIA mit 20 % vitaler Tumormasse) postoperativ mediastinale Lymphknotenmetastasen. Die siebte Patientin (cIV→pIV mit 50% vitaler Tumormasse) erlitt zwei Monate nach Operation Nebennieren-, Leber-, Knochen- und Hirnmetastasen und verstarb drei Monate postoperativ.

3.2. Erfolge

3.2.1. *Ansprechraten (TNM-Klassifikation)*

28 von 40 Patienten (70 %) mit NSCLC erfuhren nach neoadjuvanter Chemotherapie gemäß der UICC-Krebs-Klassifikation ein Downstaging vom klinischen zum histopathologischen Stadium, was auf ein gutes Ansprechen der Chemotherapie hinweist.

Ein Patient konnte vom Stadium IB auf IA eingestuft werden, ein weiterer von IIB zu IA. Von den 16 Patienten mit Stadium IIIA konnten insgesamt elf Patienten downgestaged werden, zwei auf das Stadium IB, fünf Patienten auf IIB und vier Patienten boten im histologischen Resektat kein Tumorgewebe mehr. Ursprünglich 17 Patienten befanden sich im klinischen Stadium IIIB, von ihnen konnten 15 Patienten histologisch auf ein niedrigeres Stadium eingestuft werden. Ein Patient von insgesamt zwei im Stadium IIIB konnte gemäß TNM-Stadium nicht heruntergestuft werden. Einer von ihnen erfuhr eine klinische Verschlimmerung seiner Krankheit, da der Tumor Teile des Perikards sowie der Pulmonalarterie infiltriert hatte. Fünf Patienten erfuhren ein Downstaging auf IIIA, einer auf IIA, zwei auf IIB, drei auf IA und einer auf IB. Auch hier gab es drei Patienten, die nach neoadjuvanter Chemotherapie eine komplette Remission erfahren hatten.

Von den drei Patienten mit Stadium IV erfuhr keiner eine Herabstufung seines klinischen Stadiums.

In der folgenden Tabelle 7 wird das initial klinische Stadium mit dem histologischen Ergebnis nach Operation verglichen. So konnten folgende Downstaging-Ergebnisse ermittelt werden.

Tabelle 7: Klinische Stadien des Patientenkollektives dieser retrospektiven Betrachtung (n_{Gesamt} = 40) mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom vor Chemotherapie und anschließender Operation (cTNM, linke Spalte) versus histologische Stadien des gleichen Patientenkollektives nach neoadjuvanter Chemotherapie und Operation (pTNM, mittlere Spalte) anhand der TNM-Klassifikation mit T(=Tumogrösse), N(=Lymphknotenmetastasen), M(=Fernmetastasen) im Vergleich; jeweils in Klammern die Anzahl der jeweiligen Patienten hinter dem jeweiligen Stadium. Die rechte Spalte zeigt die Downstagingergebnisse im Vergleich vorher/nachher

| Klinisches Stadium (cTNM) | Histologisches Stadium (pTNM) | Downstaging |
|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| IB (2) | IA (1) | 1/2 |
| | IB (1) | |
| IIB (2) | IIB (1) | 1/2 |
| | IA (1) | |
| IIIA (16) | IIIA (5) | 11/16 |
| | IB (2) | |
| | IIB (5) 0 (4) | |
| IIIB (17) | IIIB (2) | 15/17 |
| | IIIA (5) | |
| | IIA (1) | |
| | IIB (2) | |
| | IA (3) | |
| | IB (1) 0 (3) | |
| IV (3) | IV (3) | 0/3 |
| 40 | 40 | 28/40 |

3.2.2. Tumorremission

Die von Junker und seinen Mitarbeitern beschriebene histologische Einteilung des Tumorrückgangs wurde verwendet, um den erhaltenen Operationspräparaten Remissionsraten zuteilen zu können. Anhand des resezierten Präparates konnte mit Hilfe histologischer Fachkenntnisse der genaue Grad der Tumorrückbildung bestimmt werden. Demnach bedeutet Grad I kein Tumorrückgang, während Grad III das vollständige Verschwinden von Tumorzellen im Resektat bezeichnet. Bei Grad IIa konnte noch mindestens 10 % vitales Tumorgewebe ausgemacht werden, IIb bedeutet weniger als 10 % vitaler Tumor im Resektat (25).

In der folgenden Tabelle 8 ist die von Junker und Mitarbeitern beschriebene Klassifikation aufgeführt und spiegelt den morphologischen Beweis der chemoinduzierten Tumorremission wieder.

Tabelle 8: Pathologisches Grading I-III vitaler Tumormasse unseres Patientenkollektives angelehnt an die Gradeinteilung nach Junker et. al. (25), wobei n = Anzahl der Patienten mit jeweiligem pathologischen Ergebniss, auch ausgedrückt darunter in Prozentangaben.

| Grad | I | IIa | IIb | III | |
|-------------|------|------|------|------|------------|
| n | 4 | 25 | 4 | 7 | 40 |
| % | 10,0 | 62,5 | 10,0 | 17,5 | 100 |

Bei vier unserer Patienten konnte kein Rückgang vitaler Tumormasse verzeichnet werden. 25 Patienten zeigten im Resektat noch mindestens 10 % vitale Tumormasse, vier von 40 Patienten lagen unter 10 %. Ein kompletter Tumorrückgang wurde bei sieben Patienten beobachtet.

3.2.3. Vitaler Tumor

Mit Hilfe eines Pathologen führten wir in den gewonnenen Resektaten eine nach Junker et al. entsprechende Graduierung durch.

Bei sieben Patienten (17,5 %) konnte kein vitales Tumorgewebe mehr im Lungenresektat gefunden werden, was auf ein 100 %iges Ansprechen hinweist. Vier Patienten hatten ein initial klinisches Stadium IIIA, die anderen drei waren auf IIIB eingestuft worden. Bei 15 Patienten war die Tumormasse auf die Hälfte und weniger reduziert. Bei weiteren 14 Patienten lagen noch über 50 % vitale Tumormasse vor. Bei vier Patienten (10,0 %) konnte kein Unterschied zum klinischen Ausgangsbefund festgestellt werden. Zwei von ihnen hatten initial das Stadium IIIB, einer IIIA und einer IB.

Tabelle 9 liefert eine detaillierte Übersicht über den Verbleib vitalen Tumors.

Tabelle 9 : Vitale Tumormasse (vitaler TU) in Prozent nach histologischer Auswertung bezogen auf die Anzahl an Patienten unseres Kollektives

| Vitaler TU [%] | 0 | 1 | 3 | 5 | 10 | 20 | 25 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | n |
|----------------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----------|
| n | 7 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 5 | 1 | 2 | 4 | 4 | 3 | 3 | 4 | 40 |

Tabelle 10 soll veranschaulichen, in welchem klinischen TNM-Stadium sich die Patienten befanden und wie sich der Anteil an vitaler Tumormasse nach nCT und anschließender Operation im histopathomorphologischen Präparat darstellte.

Tabelle 10: Vergleich von klinischem Stadium vor neoadjuvanter Chemotherapie und Operation (=cTNM) mit der Anzahl an jeweiligen Patienten in Klammern; darunter der Verbleib vitaler Tumormasse in Prozent nach neoadjuvanter Chemotherapie und Operation

| cTNM-Stadium (n) | IIIA (4), IIIB (3) | IIIB (4) | IB (1), IIB(2), IIIA (11), IIIB (8) , IV(3) | IB (1), IIIA (1), IIIB (2) |
|-------------------|-----------------------|----------|---|----------------------------------|
| Vitaler Tumor [%] | 0 | <10 | >10 | 100 |

Tabelle 10 ist zu entnehmen, dass 7 Patienten einen kompletten Tumorrückgang erfuhren, von denen sich vier ursprünglich im Stadium IIIA und drei Patienten im Stadium IIIB befanden. Unter 10 % vitaler Tumormasse lagen vier Patienten mit initialem Stadium IIIB. Über 10 % vitalen Tumors konnten bei einem Patienten mit Stadium IB, bei zwei mit Stadium IIB, bei elf Patienten mit Stadium IIIA und bei acht Patienten mit Stadium IIIB beobachtet werden. Auch die drei Patienten, die unter nCT eine Tumorkomplikation erlitten hatten und unter rein palliativen Aspekten operiert wurden, erfuhren zumindest histologisch gesehen eine Verminderung ihrer Tumormasse. Keine Veränderung der vitalen Tumormasse zeigte sich sowohl bei einem Patienten, der sich initial im Stadium IB befand, als auch bei einem mit IIIA und bei zweien mit Stadium IIIB.

Zusammenfassend kann man sagen, dass 90 % des Patientenkollektives (n=36) durch nCT nach Junker und Mitarbeitern eine Reduktion ihrer vitalen Tumormasse erfahren haben.

3.3. Histologische und radiologische Restaging-Befunde

3.3.1. *Diskrepanz und Konkordanz radiologischer Restaging-Befunde und vitaler Tumormasse*

Das Restaging nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie wurde mittels konventionellem CT, PET-CT oder auch FDG-PET-CT etwa vier bis acht Wochen nach Beendigung der jeweiligen Chemozyklen durchgeführt. Welche Bilddarstellung im Einzelnen zum Restaging gewählt wurde, hängt von zeitlichen und organisatorischen Faktoren ab. Im Wesentlichen wurde darauf geachtet, mit der Technik zu verfahren, wie sie bereits beim Primärstaging eingesetzt worden war.

Ein Restaging mittels PET-CT ist dem normalen CT vorzuziehen. Der prädiktive pathologische Wert der Regression des Primarius und des Lymphknotenstatus sind dabei exakter. Cerfolio und Mitarbeiter untersuchten die Genauigkeit von Restaging-Verfahren bei Patienten mit gesicherter N2-Situation (7).

Danach erhält man mittels PET-CT weniger falsche Ergebnisse, die nach erfolgter Operation verifiziert werden können, als mit einem herkömmlichen CT.

Gegenüber einem PET-CT scheint ein FDG-PET-CT keine Vorteile zu bieten was die Genauigkeit des bildgebenden Restagingbefundes nach neoadjuvanter Chemotherapie des NSCLC betrifft (38). Jedoch wird zur Darstellung der Tumorausdehnung des Bronchialkarzinoms mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oftmals auch ein mit dem Positronenstrahler F-18 (physikalische Halbwertszeit: 110min) markierter Traubenzucker (F-18-Fluordesoxy-glukose, F-18 FDG) eingesetzt. Hintergrund dafür ist, dass maligne Lungentumore im Vergleich zum umliegenden normalen Gewebe einen deutlich gesteigerten Glukosestoffwechsel aufweisen. Diese biologische Eigenschaft nutzt die PET mit F-18 FDG sowohl im Primärtumor wie auch in Lymphknoten und Organen (z. B. Leber, Nebenniere, Knochen) (58).

Der Erfolg der nCT kann unter klinischen Umständen entweder mit einer Computertomographie oder einem PET-Scan reevaluiert werden. Nur wenn der nCT eine Operation folgt, kann eine detaillierte Aussage über die Gesamtvitalität des Tumors gemacht werden. Dieser günstige Vorteil kam unseren 40 Patienten

zu Gute, da so das klinische Restaging mit dem endgültigen Grad der Tumorremission verglichen werden konnte.

Mittels CT oder PET-CT wurde nach applizierter neoadjuvanter Chemotherapie erneut ein Staging durchgeführt und zeigte in der Bildgebung bei 30 Patienten einen Tumorrückgang (75 %).

Dies stimmte bei 23 Patienten mit den Ergebnissen überein, die laut der Graduierung nach Junker ein Downstaging erfahren hatten, während in den weiteren zwei Fällen kein Tumorrückgang beobachtet werden konnte. Bei den restlichen fünf Patienten der insgesamt 30 Patienten mit radiologischem partiellem Tumorrückgang war der Tumor histologisch komplett verschwunden.

Zwei Patienten, die nach neoadjuvanter Chemotherapie im CT eine komplette Remission geboten hatten, enthielten auch histologisch keine, bzw. nur noch 1% vitale Tumorzellen. Bei komplettem histologischem Tumorrückgang erwies sich demnach die Bildgebung als sehr verlässlich.

Neun Patienten zeigten im CT keine Verbesserung ihres ursprünglichen klinischen Stadiums. Dies verifizierte sich histologisch jedoch nur bei zwei Patienten. Die anderen sechs konnten nach erfolgter histologischer Aufarbeitung downgestaged werden, hatten jedoch alle noch zwischen 50 % und 80 % vitale Tumormasse.

Ein Patient, bei dem man im CT keinen Tumorrückgang beobachtet hatte, bot im Resektat kein vitales Tumorgewebe mehr. Dies ändert die Prognose natürlich dramatisch.

Im Vergleich zwischen histologischem und radiologischem Ansprechen konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass bei 13 von 40 (32,5 %) Patienten ein abweichender radiologischer Befund aufgetreten war. Bei 67,5 % (27 Patienten) korrelierten die histopathomorphologischen Ergebnisse in den Resektaten gut mit den radiologischen Ergebnissen.

Somit konnte eine hohe Konkordanz zwischen klinischem Ansprechen auf die nCT, validiert mittels Bildgebung, und dem Ausmaß der Tumorremission, die histopathomorphologisch bestimmt worden war, ausgemacht werden.

Diese Ergebnisse könnten natürlich auch auf die Verwendung von bereits angesprochenen verlässlicheren bildgebenden Verfahren zurückzuführen sein, wie z. B. dem PET-Scan, der in jüngster Zeit häufig eingesetzt wird.

Tabelle 11 fasst die Korrelation zwischen radiologischem und histologischem Ansprechen zusammen.

Tabelle 11: Vergleich von pathologischem und radiologischem Grading des Tumors bei den 40 Patienten des Kollektives. Das radiologische Staging umfasst eine komplette Remission („complete response“, CR), eine partielle Remission („partial response“, PR) und keine Veränderung zum Ausgangsbefund („no change“, NC).

| | CR | PR | NC | n |
|----------|----------|-----------|----------|-----------|
| Grad I | | 2 | 2 | 4 |
| Grad IIa | | 19 | 6 | 25 |
| Grad IIb | 1 | 3 | 0 | 4 |
| Grad III | 1 | 5 | 1 | 7 |
| n | 2 | 29 | 9 | 40 |

3.3.2. CT-Befunde

Zum Vergleich die Abbildung 7 eines Thorax-CT bei einem Patienten des Kollektives mit initial klinischem Stadium T4N2M0, der nach neoadjuvanter Chemotherapie auf T2N0M0 downgestaged werden konnte. Auch im CT sieht man eine deutliche Reduktion der Tumormasse.

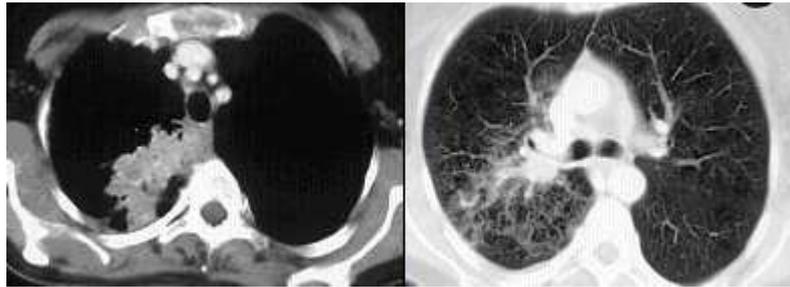


Abbildung 7a: Kontrastmittelunterstütztes Computertomogramm des Thorax; rechts Weichteilfenster und links Lungenparenchymfenster bei initialem Tumorstadium T4N2M0

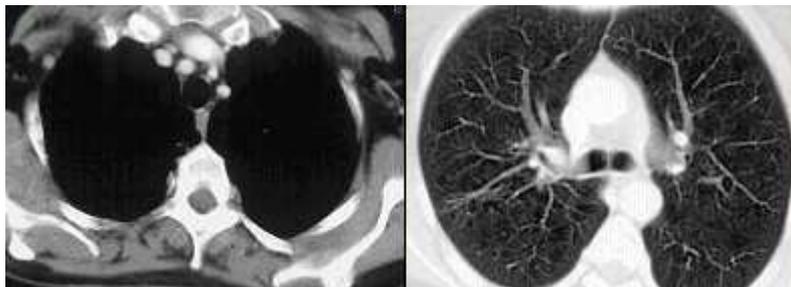


Abbildung 7b: Kontrastmittelunterstütztes Computertomogramm des Thorax; rechts Weichteilfenster und links Lungenparenchymfenster: Downstaging auf T2N0M0

4. Diskussion

4.1. Rezidivrate

Der Goldstandard zur Behandlung des NSCLC in den resektablen Stadien I, II und IIIA ist nach wie vor der radikale chirurgische Ansatz. Er bot bis jetzt die besten Langzeitüberlebensprognosen, wenn zum einen die Operabilität gegeben war und zum anderen eine komplette R0-Resektion erreicht werden konnte. Die mittleren Überlebensraten waren höher als bei allen anderen Behandlungsmöglichkeiten (19). Ist jedoch eine R0-Resektion nicht durchführbar oder kommt es im Verlauf zum Auftreten eines Tumorrezidives, kann die alleinige chirurgische Intervention in vielen Fällen kein befriedigendes Ergebnis liefern. In 70 % der Fälle treten Metastasen außerhalb des Thorax wieder auf, 25 % aller Patienten erleiden ein Lokalrezidiv (42).

Auch im Rahmen dieser retrospektiven Betrachtung kam es bei sieben Patienten nach Gabe nCT zum Rezidiv.

Während der letzten Jahrzehnte konnten hinsichtlich dieser Tatsache keine Verbesserungen erzielt werden. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass Mikrometastasen, die zum Zeitpunkt der Operation schon existieren, von konventionellen diagnostischen Methoden nicht erfasst werden können. Allerdings können diese Mikrometastasen durch bestimmte Marker, wie den gewebständigen oder frei zirkulierenden Cytokeratinen und dem Tumorsuppressorgen p53, aufgespürt werden (11)(37).

Dobashi und Mitarbeiter (11) fanden heraus, dass annäherungsweise ein Viertel aller Patienten im Stadium I des NSCLC an einem Tumorrezidiv versterben, obwohl der Tumor radikal reseziert wurde. Deswegen versuchten sie, in regionalen Lymphknoten Mikrometastasen zu finden, die histologisch als tumorfrei gegolten hatten. Dies geschah mittels immunhistochemischer Anfärbung des p53-Proteins.

Ferner wurde in dieser Studie der Zusammenhang zwischen p53-positiven Mikrometastasenzellen in den Lymphknoten und der Prognose der Patienten untersucht. Man nahm dafür 480 regionale Lymphknoten von 47 Patienten, die sich einer Lungenresektion unterzogen hatten und deren Primärtumor für p53

anfärbbar war. Diese behandelten sie immunhistochemisch und fanden bei 14 von 31 (45 %) Patienten und in 26 von 315 (8,3 %) ihrer Lymphknoten p53-positive Zellen. Deren pathologischer Lymphknotenstatus war als tumorfrei deklariert worden. Der Anteil an Patienten mit Mikrometastasen, der überlebte, war signifikant niedriger als der ohne. So kam man zum dem Schluss, dass das immunhistochemische Anfärben des p53-Proteins eine schnelle, sensitive und praktikable Methode darstellt, Mikrometastasen in regionalen Lymphknoten bei Patienten mit p53-anfärbbarem NSCLC zu detektieren. Allerdings haben solche Patienten auch eine schlechtere Prognose und bedürfen nach der Lungenresektion besonderer Nachsorge und Aufmerksamkeit.

Darüber hinaus kann eine lymphogene und hämatogene Metastasierung stattfinden, noch bevor der eigentliche Primärtumor lokalisiert werden kann (16);(37);(39);(40). Bis jetzt ist noch nicht klar, ob eine Überarbeitung der UICC-Krebs-Klassifikation das postoperative Outcome infolge besserer Auswahl resektabler Tumore günstig beeinflussen wird. Es wird zunehmend Wert darauf gelegt, potentielle Mikrometastasen vor einer Operation aufzuspüren.

Ferner wird diskutiert, ob stimulatorische Effekte auf Wachstumsfaktoren, die als Antwort auf den mechanischen Stress während der Operation freigesetzt werden und das Tumorwachstum vorantreiben, von einer neoadjuvanten Chemotherapie unterdrückt werden können (46).

Dieser Gedankenansatz könnte sich aus den Beobachtungen von A. Sakurada und Mitarbeitern ergeben. Er fand heraus, dass NSCLC-Patienten mit einer Mutation im EGFR-Genlocus, speziell an der Tyrosin-Kinase-Domäne, mit den Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Erlotinib and Gefitinib behandelt werden können, wodurch sich ein positiver Effekt auf Ansprechen und Überlebensraten ergab (48). Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) ist in vielen epidermalen Tumoren abnorm aktiviert. Verschiedene Mechanismen führen zu einer abberanten Aktivität des Rezeptors wie z. B. Rezeptorüberexpression, Mutation, ligandenabhängige Rezeptordimerisierung und ligandenunabhängige Aktivität. Es gibt inzwischen zwei Wirkstoffklassen von Anti-EGFR-Substanzen, die bei Tumorpatienten im Rahmen einer adjuvanten Therapie Anwendung gefunden haben. Anti-EGFR-monoklonale Antikörper zeigten bereits gute therapeutische

Aktivität bei kolorektalen Karzinomen und einer Auswahl verschiedener epithelialer Tumortypen, einschließlich des NSCLC (29).

Zum einen gibt es hierbei Cetuximab, einen monoklonaler Antikörper, der gegen extrazelluläre Domänen des Rezeptors gerichtet ist. Zum anderen werden die beiden bereits erwähnten Substanzen Gefitinib und Erlotinib verabreicht, die oral applizierbare kompetitive Adenosintriphosphat-inhibitoren der Tyrosinkinase darstellen.

Eine weitere Zukunftsidee wird derzeit in einer prospektiven randomisierten doppelblinden, plazebokontrollierten und multizentrischen Studie verfolgt. Objekt dieser Studie ist die aktive Immunisierung als adjuvante Therapie nach radikaler Resektion des nichtkleinzelligen Bronchiakarzinoms. Die Elimination von residuellen Tumorzellen im Körper soll durch eine aktive Immunisierung erreicht werden. Ein Mausantikörper, der Antikörper gegen das EpCam-Antigen induziert, dient als Impfstoff. Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom konnte festgestellt werden, dass in deren Blut zirkulierende, EpCAM-antigenspezifische CD4+ T-Zellen zu finden sind und es nach Vakzinierung zu einer starken humoralen Immunantwort kommt. EpCam ist ein bis jetzt kolon-assoziiertes Antigen, sein Synonym ist Tacstd1: „tumor-associated calcium signal transducer 1“. Die Impfungen erfolgen als Grundimmunisierung innerhalb von 3 Monaten und dann im Abstand von 3 Monaten bis zum 24. Monat nach radikaler Resektion eines NSCLC im Stadium II und IIIA. Primärer Endpunkt ist das rezidivfreie Überleben nach 2 Jahren. Ergebnisse liegen noch nicht vor (53).

Derzeit wird geprüft, ob diese in der Klinik eingesetzten adjuvanten Therapien auch im neoadjuvanten Therapieansatz zur Anwendung kommen könnten.

Doch so zukunftsversprechend diese neuen Untersuchungs-, und Behandlungsmethoden auch klingen, die Durchführung jener wird sich vorerst auf große Zentren beschränken, die den allgemeinen Zugang zu diesen Verfahren reglementieren werden. Ferner unterliegen diese Therapieansätze zum Teil immer noch experimentellen Bedingungen und werden Gegenstand weiterführender Studien darstellen.

4.2. Überlebensraten

Die ungünstigen Aussichten für die 3-Jahres-Überlebensraten bei ausgedehntem Stadium IIIA und IIIB, die im Moment bei 18 % - 27 % liegen und nur mit neoadjuvanter Bestrahlung und anschließender Operation (49) behandelt werden, könnten in Richtung 26 % - 36 % verbessert werden. Voraussetzung dafür wäre die Kombination aus Operation, die einen wichtigen Baustein im berechtigten multimodalen Ansatz darstellt, mit einer neoadjuvanten Chemotherapie und gleichzeitiger Bestrahlung (13).

Diese neoadjuvante Bestrahlung basiert auf einer hyperfraktionierten, beschleunigten Radiotherapie. Diese Ergebnisse gelten auch für das klinische Stadium IIIB alleine. In der Gruppe dieser Untersuchung lag die 3-Jahres-Überlebensrate nach einer gleichzeitigen Chemo-Radiotherapie bei 17 % (1). Dieser trimodale Ansatz im Stadium IIIB scheint sicher und effektiv zu sein und gute therapeutische Ergebnisse mit akzeptabler Morbidität zu erzielen (17). Eine kombinierte Radio-Chemotherapie sollte sogar laut den Durchführenden die Therapie der Wahl werden (15).

Mit Fokussierung auf das Outcome bei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie wurden in die vorliegende Untersuchung keine Patienten einbezogen, die eine Radiochemotherapie erhalten hatten.

Von insgesamt acht Todesfällen in diesem Patientenkollektiv verstarben fünf Patienten bis zu 30 Tage nach der Operation an den Komplikationen des chirurgischen Eingriffes bzw. deren in Zusammenhang stehenden Folgen wie beispielsweise respiratorische Insuffizienz nach Pneumonie. Bei all diesen Patienten gab es keine adjuvanten Maßnahmen wie Chemotherapie und/oder Radiatio. Lediglich bei einem Patienten, der drei Monate nach der Operation an multiplen Metastasen erkrankt war und verstarb, war eine adjuvante Radiatio durchgeführt worden. Dabei muss bedacht werden, dass dieser Patient eventuell vorbelastet war, wie z.B. durch eine verminderte Immunresponz oder verzögerte Rekonvaleszenz durch die vorangegangene Chemotherapie, oder durch verminderte hämatologische Reserven aufgrund der lymphozytogenen und thrombozytogenen Suppression der nCT, was zu einer Infektion oder Blutung geführt haben könnte.

4.3. Compliance

Ein praktischer Grund, der für das Einsetzen von nCT vor einer Operation spricht, ist die bessere Compliance von Seiten der Patienten.

Eine schlechte Compliance war ein sehr ernstes Problem in großen Studien wie dem ALPI („Adjuvant Lung Project Italy“) oder der EORTIC (Studie 08952), bei denen die Compliance unter 70 % lag (8),(16). Hier wurde nach Lungenresektion eines NSCLC in den Stadien I, II und IIIA ein adjuvantes Chemotherapieschema mit Mitomycin, Vindesin und Cisplatin im Abstand von drei Wochen für drei Zyklen angeboten. Grad 3 und 4 Toxizität wurde bei 25 % beziehungsweise bei 16 % der Patienten der ALPI-Studie festgestellt (16). Grad 3 und 4 der Neutropenie traten bei 16 % der Patienten auf, was die Mehrheit der Patienten zum Therapieabbruch veranlasste.

Es wurde bereits herausgefunden, dass neoadjuvante Chemotherapie potentiell besser toleriert wird als eine postoperative adjuvante Gabe (4). Oft erschweren signifikante Komorbiditäten und eine inkomplette Rekonvaleszenz es postoperativ den Patienten, noch eine systemische Therapie zu tolerieren oder zum Abschluss zu bringen. Deswegen könnte es sinnvoller sein, eine Chemotherapie vor einer solch belastenden Operation zu verabreichen, dazumal man weiß, dass sie die Tumorlast verringern kann und die Fähigkeit besitzt, bereits angesprochene Mikrometastasen zu bekämpfen. So könnten bessere Ergebnisse bezüglich des operativen Erfolges erzielt werden.

Nach ausführlicher Aufklärung, in der auch das erhöhte Mortalitätsrisiko angesprochen wurde, stimmten in unserem Patientenkollektiv nach Prüfung der Resektabilität alle elektierten Patienten dem neuartigen Therapieprinzip zu. Ferner gab es keinen Therapieabbruch während applizierter neoadjuvanter Chemotherapie.

4.4. Reevaluierung der Ansprechraten

Ein weiterer Vorteil der nCT ist die Möglichkeit, eine genaue pathologische Beurteilung des Ansprechens des Tumors auf die Chemotherapie zu erhalten, nachdem der Chemotherapie eine Operation folgte (6).

Bekannterweise ist der beste Zeitpunkt, um das Ansprechen eines Tumors auf die Chemotherapie zu evaluieren, ein in einem möglichst frühen Stadium vorhandener Primärtumor (46).

Histopathologisch konnten nach erfolgter Operation 36 Patienten (90 %) einen Rückgang ihrer Tumormasse verzeichnen.

28 Patienten (70%) konnten in ihrem Tumorstadium downgestaged werden.

Nach wie vor werden parallel bildgebende Verfahren eingesetzt, um ein genaueres Bild der Gesamtsituation zu erhalten.

Mittels moderner Restaging-Methoden mit der Computertomographie bzw. dem PET-CT wurde in unserem Patientenkollektiv vier bis acht Wochen nach applizierter Chemotherapie ein Restaging durchgeführt und zeigte bei 30 Patienten (75 %) einen Rückgang des Tumors.

Allerdings war es hier wie weiter oben beschrieben, nach eingehender histologischer Aufarbeitung zu Diskrepanzen zwischen radiologischem und histologischem Befund gekommen. Dies zeigt, dass die Bildgebung lediglich eine unterstützende informative Untersuchung ist, die jedoch eine histologische Aufarbeitung in keinem Fall ersetzen kann.

4.5. Erfolge

In einem Nachbeobachtungszeitraum der sieben Komplett-Responder zwischen 10 und 82 Monaten dieser retrospektiven Betrachtung wurden kein Rezidiv, dafür aber zwei Todesfälle 18 und 21 Tage postoperativ beobachtet. Initial befanden sich diese Patienten in den Stadien IIIA und IIIB, nach erfolgter Operation war im Resektat jedoch keine vitale Tumormasse mehr auffindbar. Der eine Patient musste am 6. postoperativen Tag einer Notoperation unterzogen werden. Er hatte einen Ileus entwickelt und musste laparotomiert werden. Der andere Patient musste am 2. postoperativen Tag aufgrund einer Nachblutung rethorakotomiert

werden. Unglücklicherweise kann in diesen Fällen keine sichere Aussage in Bezug auf Überlebensraten und Mortalität nach neoadjuvanter Chemotherapie gemacht werden, da beide Patienten bereits an den Komplikationen der Operation verstorben waren. Die übrigen fünf Komplett-Responder mit den initialen Stadien IIIA und IIIB waren nach Reevaluierung mit Hilfe des Hausarztes im Nachbeobachtungsintervall rezidivfrei.

Zwei randomisierte Studien konnten zeigen, dass eine nCT bei fortgeschrittenen Stadien des NSCLC das mediane Überleben und die 5-Jahres-Überlebensrate verbessern konnte.

In der Studie von Rosell und Mitarbeiter (45) wurde der Erfolg einer Operation mit und ohne vorausgehende Chemotherapie bei Patienten im Stadium IIIA des NSCLC untersucht. Es wurden sehr günstige Ergebnisse bei dem Patientenarm erzielt, der vor Operation eine Chemotherapie erhalten hatte. 60 Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Dreierkombination aus Mitomycin, Ifosfamid und Cisplatin. Alle Patienten wurden darüber hinaus nach erfolgter Operation einer Radiotherapie zugeführt. Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 26 Monaten bei der Chemotherapie-Gruppe, im Gegensatz zu durchschnittlich acht Monaten bei der Gruppe mit alleiniger Operation.

In einer Studie von Roth und Mitarbeiter (47) wurden ebenfalls 60 Patienten randomisiert. Die neoadjuvante Chemotherapie bestand hier aus Cyclophosphamid, Etoposid und Cisplatin. Die Patienten, die nach präoperativer Chemotherapie eine Tumorregression erfahren hatten, erhielten postoperativ drei zusätzliche Zyklen. Die durchschnittliche Überlebensrate lag hier in der Chemotherapie-Gruppe bei 64 Monaten im Gegensatz zu 11 Monaten bei Operation allein. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 56 % versus 15 %.

Skarin und Mitarbeiter belegten in ihrer Studie ähnliche Erfolge. Sie benutzten das CAP-Schema bestehend aus Cyclophosphamid, Adriamycin und Cisplatin bei 41 IIIA-Patienten und erreichten ein Level der Tumorregression von 72 % vor Operation mit einer mittleren Überlebenszeit von 32 Monaten und einer 3-Jahres-Überlebensrate von 31 % (51).

Depierre und Pisters berichten ebenfalls positiv vom Einsetzen neoadjuvanter Chemotherapie, auch bei Patienten in einem frühen Stadium. Depierre und Mitarbeiter (9) erkannten die Notwendigkeit, auch resektable Stadium I und II-NSCLC-Patienten in die Studie mit ein zu schließen. Es wurde beobachtet, dass

die krankheitsspezifische Mortalität bei Operation allein bei 50 % in fünf Jahren lag und die Effizienz der Chemotherapie größer war, wenn die Tumormasse verkleinert wurde. Bei ihrem Patientenkollektiv, das 355 Patienten in den Stadien I, II und IIIA beinhaltete, konnte die 3-Jahres-Überlebensrate um 11 % gesteigert werden. In dieser randomisierten Studie wurde der Erfolg einer alleinigen Operation der einer präoperativen Chemotherapie (PCT) gegenübergestellt. Das Schema bestand aus zwei Zyklen Mitomycin, Ifosfamid und Cisplatin und zwei zusätzlichen postoperativen Zyklen, falls die Patienten auf die Therapie angesprochen hatten. Die allgemeine Ansprechrate auf das Schema betrug 64 %. Die mittlere Überlebensrate lag beim PCT-Arm bei 37 Monaten versus 26 Monaten, wenn nur operiert worden war. Auch die rezidivfreie Zeit war beim PCT-Arm länger.

Pisters und Mitarbeiter (41) unternahmen Phase II- Studien mit Einsetzen der Kombination von Taxol und Carboplatin bei 21 NSCLC-Patienten. Ganze 89 % dieser Patienten konnten R0 reseziert werden, nachdem sie präoperativ mit dieser Chemokombination behandelt worden waren. Das Ansprechen auf dieses Schema betrug 78 % und postoperative Nebenwirkungen schienen sich nicht zu verschlimmern.

Cerfolio und Mitarbeiter (7) untersuchten in einer prospektiven Studie NSCLC-Patienten mit histologisch gesichertem N2-Tumorleiden, die sich einem initial klinischen Staging mit Mediastinoskopie, PET-CT und CT unterzogen hatten. Nach vier bis zwölf Wochen erhielten die Patienten dann anhand derselben Bildgebung ein Restaging, nachdem sie einer kombinierten Chemoradiotherapie zugeführt worden waren. Von dem gesamten Patientenkollektiv erfuhren 39 % ein pathologisch gesichertes Downstaging ihres Lymphknotenstatus.

In einer anderen Studie von Takeda und Mitarbeiter (54) untersuchte man die Rolle und die prognostischen Faktoren von nCT vor Operation eines fortgeschrittenen Stadiums des NSCLC. Dazu beleuchteten die Autoren ein Patientenkollektiv, bestehend aus 100 Patienten mit klinischem Stadium III des NSCLC (79 IIIA, 21 IIIB, 78 Männer, 22 Frauen, Durchschnittsalter 60,5 Jahre). Alle Teilnehmer erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie, wobei 84 Patienten von ihnen zwei Zyklen einer platinhaltigen Therapie kombiniert mit einer Radiatio von durchschnittlich 41,5 Gy erhielten. 16 Patienten erhielten nur eine nCT. Die operativen Methoden beinhalteten 74 Lobektomien, 7 beidseitige Lobektomien

und 19 Pneumonektomien. Zwei Patienten starben innerhalb der ersten 30 Tage an einem ARDS bzw. einer akuten Lungenembolie. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 39,7 % mit einer mittleren Überlebenszeit von 39,6 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Patienten, die ein Downstaging (pN1, 2) erfahren hatten, lag bei 53,5 %, während sie für eine verbliebene N2-Situation nur bei 16,3 % lag. Kein Unterschied zeigte sich zwischen den mittleren Überlebensraten der Lobektomierten und Pneumonektomierten (38 Monate versus 42 Monate). Durch multivariante Analysen fand man heraus, dass der Lymphknotenstatus und die Tumorgröße nach neoadjuvanter Chemotherapie unabhängige prognostische Faktoren waren.

Alle aufgeführten Studien konnten zeigen, dass der Einsatz neoadjuvanter Chemotherapie einen günstigen Effekt bezüglich der Tumorreduktion für die Patienten zeigte, die daraufhin einer Operation zugeführt werden konnten.

4.6. Auswahl des Patientenkollektives

Die hohe Ansprechrates, die anhand der histologischen Beurteilung innerhalb der Patientengruppe der vorliegenden Betrachtung festgemacht werden kann, könnte auch an der Auswahl der Patienten liegen. Retrospektiv konnte nicht festgestellt werden, wie viele unserer Patienten nach erhaltener Chemotherapie ein Fortschreiten ihres Krankheitsstadiums erfahren hatten und damit die Kriterien für eine Operation nicht erfüllen konnten. Diese Patienten wurden der chirurgischen Abteilung nicht zugeführt und auch nicht in diese Betrachtung miteingebunden. Wir selektierten bereits im Vorfeld die Patienten aus, die keine histologische Verbesserung erfahren würden. Weitere Studien in der Zukunft müssen klären, ob der Einsatz neoadjuvanter Chemotherapie auch bei Patienten zu einer letztendlichen Eindämmung des Tumorleidens führt, die zwar unter der neoadjuvanter Chemotherapie einen lokalen Prozess zeigten, in Bezug auf eine Mikrometastasierung jedoch profitieren würden.

4.7. Komplikationen

4.7.1. Nebenwirkungen der Chemotherapeutika

Postoperative Komplikationen können durch Nebenwirkungen der Chemotherapeutika verschlimmert werden. So rufen die Präparate Cisplatin-Gemcitabine und Carboplatin-Paclitaxel, zwei neuere, gut tolerierte und v.a. bei fortgeschritteneren Stadien mit am häufigsten verwendete Chemosubstanz-Kombinationen, Nebenwirkungen hervor. Ihre Einsetzbarkeit wurde aufgrund geringer Morbidität und Mortalität bestätigt (8). Ansprechraten über 60 % wurden mit beiden Substanzkombinationen beobachtet, ein komplettes Ansprechen war jedoch selten (18);(36). Trotzdem gibt es häufige Nebenwirkungen, die im Folgenden besprochen werden.

Die Hauptnebenwirkung von Cisplatin ist die Nephrotoxizität, die aber durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr, ebenso wie die Ototoxizität, reduziert werden kann. Hervorzuheben ist noch, dass Cisplatin wie kein anderes Zytostatikum Übelkeit und schweres Erbrechen auslöst.

Demgegenüber stehen bei Carboplatin Störungen der Blutbildung mit Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie im Vordergrund (35).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Gemcitabin gehören Übelkeit und Erbrechen, erhöhte Transaminasenwerte, Störungen der Blutbildung und Dyspnoe (27).

Bei Paclitaxel stehen die Knochenmarkssuppression und periphere Neuropathien im Vordergrund. Überempfindlichkeitsreaktionen und kardiovaskuläre Komplikationen werden ebenfalls häufig beobachtet (35).

In unserem Patientenkollektiv traten keine gravierenden Nebenwirkungen auf, Übelkeit und Erbrechen waren allerdings häufig. Inwieweit jedoch die präoperative Chemotherapiegabe und die damit verbundene Schwächung des Organismus einen negativen Einfluss auf das postoperative Outcome hatten, lässt sich nur schwer objektiv reevaluieren. Darüber hinaus fließen neben diesen beschriebenen Faktoren multiple weitere Komponenten, wie Komorbidität, Veranlagung und psychischer Verfassungszustand in einen Heilungsprozess mit ein. Eine intensivere Betrachtung derer könnte Thema nachfolgender Beobachtungen werden.

4.7.2. *Mortalitäts- und Morbiditätsraten von nCT und OP*

Depierre und Mitarbeiter beschrieben eine 8 %ige Mortalität in der Untersuchungsgruppe, die nCT erhalten hatten, versus 5 % in der Kontrollgruppe (alleinige Operation) bei NSCLC in den Stadien I-III A (9).

In unserer Patientengruppe konnte eine erhöhte Inzidenz der Mortalitätsrate beobachtet werden. Fünf Patienten (12,5 %), von denen alle an Stadium III A oder III B litten, starben 30 Tage nach Operation. Diese hohe Letalität könnte mit der erweiterten besonders kritischen Operation erklärt werden, die bei höheren Stadien erforderlich wird.

Von den fünf verstorbenen Patienten erhielten zwei Patienten eine Pneumonektomie, ein dritter war intrapericardial pneumonektomiert worden. Ein weiterer hatte sich einer linksseitigen Unterlappenresektion unterziehen müssen. Eine intrapericardiale Manschettenbifurkations-Resektion mit Cava-Resektion musste bei einem weiteren Patienten durchgeführt werden.

Genau präoperative Untersuchungen sollen das Ausmaß der Resektion möglichst genau festlegen, um eine Pneumonektomie zu umgehen, die mit höheren Mortalitäts- und Morbiditätsraten verbunden ist (55).

Drei der verstorbenen fünf Patienten mussten sich dabei einer zweiten Operation unterziehen, so dass es denkbar ist, dass es innerhalb dieses erweiterten Eingriffs zur Erhöhung der Mortalität gekommen war. Dieser spezielle Gesichtspunkt wurde in dieser Betrachtung jedoch nicht explizit beleuchtet. Ferner, auch wenn in diesem Patientenkollektiv nicht vorgekommen, reglementieren die vielfältigen Nebenwirkungen der verabreichten Chemotherapeutika bestmögliche Voraussetzungen für die nachfolgende Operation. Im Sinne eines wohl überlegten Abwägens von Nutzen und Schaden der präoperativ verabreichten Chemotherapie muss immer der Individualfall betrachtet und evaluiert werden, um den Nutzen überwiegen zu lassen.

4.7.3. *Postoperative Komplikationen*

Bronchiale Stumpfinsuffizienz wurde bei zwei der hier untersuchten Patienten nach rechtsseitiger Pneumonektomie (5 %) beobachtet. Verglichen mit 78 Patienten aus unserer Abteilung, die im Zeitraum von 1991 bis 1999 behandelt wurden, trat eine Stumpfinsuffizienz nach Pneumonektomie ohne vorausgegangene Chemotherapie nur bei 2,6 % auf.

Entsprechend der wesentlich höheren Raten an Stumpfinsuffizienz nach neoadjuvanter Chemotherapie und aufgrund des ohnehin schon höheren Operationsrisikos bei rechtsseitiger Pneumonektomie (7 % - 9 %), wurde in unserer Abteilung routinemäßig der bronchiale Stumpf mithilfe eines Flaps aus der Vena azygos oder des Perikards gedeckt.

Von anderen untersuchten Gruppen mit einem weitaus größeren Patientenkollektiv von 887 in den klinischen Stadien I und II des NSCLC wird nach alleiniger Operation von einer Letalitätsrate um 2,6 % berichtet (16). Eine Operation nach nCT in frühen oder lokal fortgeschrittenen Stadien des NSCLC ist machbar, oft jedoch komplexer und mit einem höheren Risiko behaftet, besonders nach rechtsseitiger Pneumonektomie (55).

4.7.4. *Zeitfaktor*

Das Einsetzen neoadjuvanter Chemotherapie bedeutet aber auch, dass eine gewisse Verzögerung bis zur endgültigen Resektion in Kauf genommen werden muss, was sich vor allem bei Patienten, die nicht auf die Chemotherapie ansprechen und in ihrer Krankheit fortschreiten, als großer Nachteil in Bezug auf Therapieoptionen und Prognose erweisen kann. Die Gefahr besteht, dass aufgrund des fortschreitenden Tumorwachstums die Tumormasse irresektabel wird (6).

Nach wie vor ist die Operation im frühen Stadium des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomes die bevorzugte Standardmethode und es kann gegenargumentiert werden, dass die nCT nur eine Überbehandlung darstellt. Doch wie im Rahmen dieser retrospektiven Betrachtung aufgezeigt wurde, profitierten in diesem Fall die Mehrheit des Patientenkollektives von der Verabreichung einer präoperativen Chemotherapie. Wie weiter oben beschrieben,

befanden sich sieben Patienten im Stadium IIIB und vier im Stadium IIIA, erfuhren aber ein solches histopathomorphologisches Ansprechen, dass die Tumormasse auf weniger als 10 % ihres Ausgangsbefundes reduziert, ja sogar teilweise eliminiert werden konnte.

Anders als in dieser retrospektiven Betrachtung scheinen Patienten im fortgeschritteneren, aber durchaus noch resektablen Stadium des NSCLC laut Weiden und Mitarbeiter (56) keinen größeren Benefit von einer neoadjuvanten Chemotherapie zu haben. Er begründet dies damit, die Rolle von präoperativen Therapiemöglichkeiten in Zukunft noch besser definieren zu müssen. Dies zeigt, dass weitere intensive klinische Studien nötig sein werden, um den Erfolg der neoadjuvanten Chemotherapie im Rahmen groß angelegter Patientenkollektive zu belegen.

5. Zusammenfassung

Die neoadjuvante Chemotherapie in den fortgeschrittenen Stadien IIIA/B des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) scheint in Einzelfällen kurative Ansätze einer nachfolgenden Operation zu ermöglichen. Unbefriedigende Ergebnisse einer ausschließlichen Operation in fortgeschrittenen Stadien des NSCLC mit Fünf-Jahresüberlebensraten von 9 % - 22 % (IIIA) und < 5 % (IIIB) fordern einen interdisziplinären Einsatz einer multimodalen Therapie (16).

In Phase III-Studien konnte die Überlebensrate im Stadium IIIA signifikant durch Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie (nCT) verbessert werden (45);(47).

Retrospektiv wurde das untersuchte Patienten-Kollektiv mit n = 40 nach 3 Zyklen Chemotherapie und Resektion eines NSCLC auf histologische Ansprechrate und Letalität untersucht. Patienten, welche eine komplette Tumornekrose oder unter 10 % vitales Tumorgewebe in den Präparaten aufzeigten, wurden bezüglich tumorfreiem Intervall und Langzeitüberleben beobachtet. Drei der sieben Patienten mit avitalem Tumorgewebe wurden ebenso wie die vier Patienten mit weniger als 10 % vitalem Tumor initial im Stadium IIIB eingestuft, die restlichen vier Komplett-Responder hatten initial das Stadium IIIA.

In einem Nachbeobachtungszeitraum zwischen 10 und 82 Monaten dieser retrospektiven Betrachtung der sieben Komplett-Responder wurde kein Rezidiv, dafür aber zwei Todesfälle 18 und 21 Tage post-operativ beobachtet. Initial boten sie das Stadium cT2N2M0 (IIIA) und cT4N2M0 (IIIB). Die übrigen fünf Patienten waren im Nachbeobachtungsintervall rezidivfrei.

Bei den vier Patienten mit einer Reduktion der Tumormasse auf weniger als 10 % kam es bei einem Patienten, der sich initial im klinischen Stadium IIIB befand und nach erfolgter Chemotherapie und Operation mithilfe des Pathologen auf das Stadium IIA mit lediglich 5% vitalem Tumorangehalt herabgestuft worden war, 17 Monate postoperativ zu einem mediastinalen Tumorrezidiv. Es folgte eine adjuvante Chemoradiatio.

Der zweite Patient mit initialem klinischen Stadium IIIB, und postoperativem Stadium IA mit 3 % vitaler Tumormasse war im Beobachtungszeitraum rezidivfrei. 1 % vitale Tumormasse und das postoperative Stadium IA zeigte der dritte Patient mit initialem Stadium IIIB, der bis zum letzten ambulanten Nachsorgetermin 22 Monate nach Operation rezidivfrei war.

Die vierte Patientin mit cIIIB, pIA und 5 % vitalem Tumoranteil verstarb vier Monate nach der Operation.

Bezogen auf die radiologischen Ergebnisse im Rahmen des Restagings kam es bei 13 Patienten (32,5 %) nach verabreichter Chemotherapie und der letzten Bildgebung vor Operation zu einem abweichenden bildgebenden Befund, im Vergleich zur postoperativen histopathomorphologischen Befundung des Operationsresektates.

Die biologische Ansprechrate nach nCT in den histologischen Präparaten wurde mit Hilfe einer Regressionseinteilung nach Junker und Mitarbeiter (25) ermittelt. Insgesamt war bei 36 von 40 Patienten (90 %) eine Reduktion der Tumormasse erreicht worden. Ein kompletter Tumorrückgang wurde bei sieben Patienten (17,5 %) beobachtet. 10 % (n = 4) der Patienten zeigten im Resektat unter 10 % vitale Tumormasse, 62,5 % (n = 25) darüber. Kein Tumorrückgang wurde bei vier Patienten (10 %) beobachtet.

28 von 40 Patienten (70 %) mit NSCLC erfuhren nach neoadjuvanter Chemotherapie gemäß der UICC-Krebs-Klassifikation von 2002 ein Downstaging vom klinischen zum histopathomorphologischen Stadium.

Fünf Patienten unseres Kollektives starben innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ (12,5 %). Drei Patienten (7,5 %) 30 Tage postoperativ.

Neun von 40 Patienten (22,5 %) mussten ein zweites Mal operiert werden.

Sieben Patienten (17,5 %) erlitten ein Rezidiv.

Zusammenfassend lässt sich folgendes sagen.

Patienten in frühen, aber auch in resektabel fortgeschrittenen Stadien des nichtkleinzelligen Bronchiakarzinoms, die ein klinisches Ansprechen auf eine präoperativ verabreichte Chemotherapie in der Bildgebung zeigten, wiesen zu 90 % eine Reduktion ihrer vitalen Tumorzellen auf.

Außerdem konnten Patienten, die eine (nahezu) vollständige Reduktion der Tumormasse verzeichneten, einen deutlichen Benefit in Bezug auf ihr Langzeitüberleben in Anspruch nehmen. Sie befanden sich alle in fortgeschrittenen Stadien IIIA und IIIB. Allerdings war dies mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden.

Zusammenfassend scheint das Therapieprinzip der neoadjuvanten Chemotherapie mit anschließender chirurgischer Behandlung eine effektive Therapiealternative zu bisherigen Therapiestandards darzustellen.

6. Literatur

- (1) Albain K.S., Crowley J.J., Turrisi A.T. 3rd., Gandara D.R., Farrar W.B., Clark J.I., Beasley K.R., Livingston R.B. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*, 3454-3460, 2002.
- (2) Arriagada R., Le Chevalier T., Pignon J.P., Scagliotti G.V. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment in all patients with resected non-small-cell lung cancer? *Lancet Oncol* 6, 182-184, 2005.
- (3) Belani C.P. Adjuvant and neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 32, 9-15, 2005.
- (4) Betticher D.C. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in NSCLC: a paradigm shift. *Lung Cancer* 50, 9-16, 2005.
- (5) Brunelli A., Xiume' F., Al Refai M., Salati M., Marasco R., Sabbatini A. Gemcitabine-cisplatin chemotherapy before lung resection: a case-matched analysis of early outcome. *Ann thorac surg*, 175-186, 2006.
- (6) Cappuzzo F., Bartolini S., Calandri C., Crino L. Induction therapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 18, 32-37, 2004.
- (7) Cerfolio R.J., Bryant A.S., Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131, 1229-1235, 2006.
- (8) Crino L. Combined platinum containing treatment in NSCLC. *Lung Cancer* 38, 51-52, 2002.
- (9) Depierre A., Milleron B., Moro D. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable stage I (except T1N0), II, IIIA non-small cell lung cancer: The French experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18, 465a (Abstract 1747), 1999.
- (10) Deutsche Krebsgesellschaft E.V.(Hrsg). Qualitätssicherung in der Onkologie, Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. W. Zuckschwerdt Verlag, 4. Auflage, 2004.
- (11) Dobashi K., Sugio K., Osaki T., Oka T., Yasumoto K. Micrometastatic P53-positive cells in the lymph nodes of non-small-cell lung cancer: prognostic significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114, 339-346, 1997.

-
- (12) Doddoli C., Thomas P., Thirion X., Seree Y., Giudicelli R., Fuentes P. Postoperative complications in relation with induction therapy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 20, 385-390, 2001.
- (13) Eberhardt W.E., Albain K.S., Pass H., Putnam J.B., Gregor A., Assamura H., Mornex F., Senan S., Belderbos J., Westeel V., Thomas M., Van Schil P., Vansteenkiste J., Manegold C., Mirimanoff R.O., Stuschke M., Pignon J., Rocmans P., Shepherd F.A. Induction treatment before surgery for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 42, 9-14, 2003.
- (14) Elfeldt, R. Tumoren der Lunge. In: Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer B. (Hrsg). *Chirurgie, Duale Reihe MLP*. Thieme-Verlag, 2. korrigierte Auflage, 1043-1051, 2003.
- (15) El Sharouni S.Y., Kal H.B., Battermann J.J., Schramel F.M. Sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 26, 495-505, 2006.
- (16) Fischer J.R., Baas P., Becker H.D., Chyczewski L., Dienemann H., Drings P., Ebert W., Herth F., Hoffmann H., Laudanski J., Lahm H., Manegold C.H., Monzo M., Mooi W.J., Muley T., Neuner A., Niklinski J., Niklinska W., Rosell R., Taron M., van't Veer L., Werle B., Zandwijk N. Report from the first meeting of the 'European Network on Translational Research in Lung Cancer Amsterdam-Barcelona-Bialystok-Heidelberg'. Thoraxklinik Heidelberg, Germany, July 25, 2001. *Lung Cancer* 36, 221-224, 2002.
- (17) Galetta D., Cesario A., Margaritora A., Porziella V., Macis G., D'Angelillo R. M., Trodella L., Sterzi S., Granone P. Enduring challenge in the treatment of nonsmall cell lung cancer with clinical stage IIIB: results of a trimodality approach. *Ann Thorac Surg* 76, 1802-1809, 2003.
- (18) Giaccone G., Smit E.F., van Meerbeeck J.P., Splinter T., Golding R.P., Pinedo H.M., Laan D., van Tinteren H., Postmus P.E. A phase I-II study of gemcitabine and paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 11, 109-112, 2000.
- (19) Ginsberg R.J. Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer. *Lung-Cancer* 12, 33-40, 1995.
- (20) Haberkorn U. Staging of lung cancer – CT, MRT, PET. 1st Heidelberg Thoracic Oncology Symposium : Diagnosis and Treatment of Stage I/II NSCLC: Current Strategies and Future Concepts, 2000.

-
- (21) Halter G., Buck A.K., Schirrmeister H., Aksoy E., Liewald F., Glatting G., Neumaier B., Muhling B., Nussle-Kugele K., Hetzel M., Sunder-Plassmann L., Reske S.N. Lymph node staging in lung cancer using [18F]FDG-PET. *Thorac Cardiovasc Surg* 52, 96-101, 2004.
- (22) Han J.Y., Lim H.S., Lee D.H., Ju S.Y., Lee S.Y., Kim H.Y., Park Y.H., Park C.G., Lee J.S. Randomized Phase II study of two opposite administration sequences of irinotecan and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 106, 873-880, 2006.
- (23) Herold G. und Mitarbeiter. Bronchialkarzinom. In: Herold G. und Mitarbeiter (Hrsg). *Innere Medizin*. 334, 2005.
- (24) Hoffmann H. Resected non-small-cell lung cancer stage I/II: indication for adjuvant/neoadjuvant therapy? *Lung Cancer* 45, 91-97, 2004.
- (25) Junker K., Langner K., Klink F., Bosse U., Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. *Chest* 120, 1584-1591, 2001.
- (26) Le Chevalier T., Lynch. Adjuvant treatment of lung cancer: current status and potential applications of new regimens. *Lung Cancer* 46, 33-39, 2004.
- (27) Lilly Fachinformation Gemzar®, 2004.
- (28) Martini N., Rusch V.W., Bains M.S., Kris M.G., Downey R.J., Flehinger B.J., Ginsberg R.J. Factors influencing ten-year survival in resected stages I to IIIa non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 117, 32-36, 1999.
- (29) Mendelsohn J., Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 33, 369-385, 2006.
- (30) Miller York E. Correspondence to Staging of Non-small-Lung Cancer with Positron Emission Tomography. *New Engl J Med* 343, 1571, 2000.
- (31) Milleron B., Westeel V., Depierre A. Neo-adjuvant chemotherapy of non-small cell bronchial cancers (NSCLC). *Presse Med*. 31, 797-801, 2002.
- (32) Mountain C.F. Revisions in the international staging system for staging lung cancer. *Chest* 111, 1710-1717, 1997.
- (33) Mountain C.F., Dressler C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111, 1718-1723, 1997.
- (34) Müller M. Thoraxchirurgie. In: Müller M. (Hrsg). *Chirurgie für Studium und Praxis*. Medizinische Verlags- und Informationsdienste - Breisach, 8. Auflage, 92-110, 2006/2007.

-
- (35) Oberdisse E. Zytostatika. In: Oberdisse E., Hackenthal E., Kuschinsky K. (Hrsg). *Pharmakologie und Toxokologie*. Springer-Verlag, 3. Auflage, 721-738, 2002.
- (36) O'Brien M.E., Splinter T., Smit E.F., Biesma B., Krzakowski M., Tjan Heijnen V.C., Van Bochove A., Stigt J., Smid Geirnaerd M.J., Debruyne C., Legrand C., Giaccone G. Carboplatin and paclitaxol (Taxol) as an induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. An EORTC phase II study (EORTC 08958). *Eur J Cancer* 39, 1416-1422, 2003.
- (37) Ohgami A., Mitsudomi T., Sugio K., Tsuda T., Oyama T., Nishida K., Osaki T., Yasumoto K. Micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 64, 363-367, 1997.
- (38) Ohtsuka T., Nomori H., Ebihara A., Watanabe K., Kaji M., Naruke T., Suemasu K., Uno K. FDG-PET imaging for lymph node staging and pathologic tumor response after neoadjuvant treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 12, 89-94, 2006.
- (39) Passlick B., Izbicki J.R., Kubuschok B., Thetter O., Pantel K. Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: impact on staging and prognosis. *Ann Thorac Surg* 61, 177-182, 1996.
- (40) Passlick B., Kubuschok B., Izbicki J.R., Thetter O., Pantel K. Isolated tumor cells in bone marrow predict reduced survival in node-negative non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68, 2053-2058, 1999.
- (41) Pisters K.M.W., Ginsberg R.J., Giroux D.J. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119, 429-39, 2000.
- (42) Potti A., Mukherjee S., Petersen R., Dressman H.K., Bild A., Koontz J., Kratzke R., Watson M.A., Kelley M., Ginsburg G.S., West M., Harpole D.H. Jr., Nevins J.R. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355, 570-580, 2006.
- (43) Preiß J. Monotherapie bei NSCLC. In: Preiß J., Dornoff W., Hagmann F.G., Schmieder A. (Hrsg). *Onkologie 2004/05, Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie*. Zuckerschwerdt Verlag GmbH, 12. Auflage, 378-379, 2005.
- (44) Pujol J.L., Barlesi F., Daures J.P. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 51, 335-345, 2006.

-
- (45) Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330, 153-158, 1994.
- (46) Rosell R., Molina F., Moreno I., Martinez E., Pifarre A., Font A., Li S., Skacel Z., Gome Codina J., Camps C. Mutated K-ras gene analysis in a randomized trial of preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12, 59-70, 1995.
- (47) Roth J.A., Fossella F., Komaki R. Randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 86, 673-680, 1994.
- (48) Sakurada A., Sheperd F.A., Tsao M.S. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: impact of primary or secondary mutations. *Clin Lung Cancer* 7, 138-144, 2006.
- (49) Sause W.T., Turrisi A.T. Principles and application of preoperative and standard radiotherapy for regionally advanced NSCLC, in Pass HL: *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 697-710, 1996.
- (50) Semik M., Riesenbeck D., Linder A., Schmid C., Hoffknecht P., Heinecke A., Scheld H., Thomas M. German Lung Cancer Cooperative Group: Preoperative chemotherapy with and without additional radiochemotherapy: benefit and risk for surgery of stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 26, 1205-1210, 2004.
- (51) Skarin A., Jochelson M., Sheldon T., Malcolm A., Oliynyk P., Overholt R., Hunt M., Frei E. Neoadjuvant chemotherapy in marginally respectable stage III M0 non-small-cell lung cancer: long term follow-up in 41 patients. *J Surg Oncol* 40, 266-274, 1989.
- (52) Socinski M.A. Adjuvant therapy of resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 6, 162-169, 2004.
- (53) Stoelben E., Hasse J., Stoelben S., Schmoor C., Loibner H. Aktive Immunisierung mit IGN 101 als adjuvante Therapie nach radikaler Resektion des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms: eine prospektive randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte multizentrische Studie. Abt. Thoraxchirurgie, Zentrum Klinische Studien, Univeritätsklinikum Freiburg.

3IGENEON Krebs-Immun-Therapie Forschungs- und Entwicklungs-AG,
Wien.

- (54) Takeda S., Maeda H., Okada T., Yamaguchi T., Nakagawa M., Yokota S., Sawabata N., Ohta M. Results of pulmonary resection following neoadjuvant therapy for locally advanced (IIIA-IIIB) lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 30, 184-189, 2006.
- (55) Van Schill P.E. Surgery: therapeutic indications. *Cancer Radiother*, 2006.
- (56) Weiden P.L., Piantadosi S. Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small-cell lung cancer: a phase II study of the Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 83, 266-273, 1991.
- (57) <http://www.lungenpraxis-schleswig.de/lungenfunktionstest.php>
- (58) http://www.uni-ulm.de/klinik/radklinik/rad3/fachinformation/PETOnkologie/p_lunge.htm
- (59) <http://de.wikipedia.org/wiki/Lungenkrebs>

7. Danksagung

Am Abschluss dieser Arbeit waren viele verschiedene Personen beteiligt, denen ich im Folgenden ganz herzlich danken möchte.

Herrn Prof. Dr. med. Karl-Heinz Orend danke ich für die Möglichkeit, diese Dissertation in der Abteilung für Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Ulm durchzuführen.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Priv. Doz. Dr. med. Jochen Kick für die Idee zu dieser Arbeit, seine Motivation und große Hilfe bei all meinen Fragen und Problemen. Er war stets sehr verständnisvoll und allseits mein wertvollster Ansprechpartner. Jetzt mag ich auch Indie-Musik.

All den Schwestern und Pflegern des Hauses III EG danke ich für die herzliche Unterstützung, wenn ich mal wieder nach Akten, Daten und Kuchen gesucht habe.

Danke auch an Dr. med. Katrin Simson und Dr. med. Mathew Muringaseril, nicht nur für das Bereitstellen des SAP-Zuganges.

Frau Andrea Söll und Dr. med. Florian Simon danke ich für die Bereitstellung ihrer mühsam erstellten Datenbanken, die mir eine große Hilfe waren.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Jörn Sträter aus der Pathologie in Esslingen danke ich für die Befundung der histologischen Präparate.

Danken möchte ich Prof. Dr. med. Hubert Schelzig aus der Thoraxchirurgie, Prof. Dr. med. Michael Kramer aus der Unfallchirurgie und Prof. Dr. med. Martin Hoffmann aus der Radiologie der Universität Ulm für die prompte Zusage, mich hinsichtlich Gutachten und Prüfung dieser Doktorarbeit zu begleiten.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinem stets zuverlässigen und treuen Freund Stefan Damm, ohne den diese Doktorarbeit nicht halb so toll formatiert und gestaltet wäre. Vielen Dank für all die geopferten Stunden mit mir am Computer

und natürlich die vielen leckeren Muffins, ohne die mein Insulinspiegel und Gemüt völlig zu Grunde gegangen wären.

Ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern, Marie und Peter Würfl, die mein gesamtes Studium aufmerksam und stolz verfolgt haben, und nun bis zum Abschluss dieser Arbeit ausgehalten haben. Sie haben mich zu dem gemacht, was ich heute bin. Ihnen ist diese Arbeit in größter Dankbarkeit gewidmet.

Nicht genug ist es, meiner Lieblingsschwester Dr. rer. nat. Stephanie Würfl zu danken. Ohne sie wäre ich schon längst mit meinem Boot untergegangen. Mein Leben ist soviel einfacher und schöner, weil es Dich gibt. Du bist mein größtes Vorbild. Für Deine Zukunft mit Deinem Schatz Niklas wünsche ich Dir nur das Allerbeste.

Hervorzuheben sind meine lieben Großeltern, Josefine und Wilhelm Bradatsch. Sie sind für mich der Inbegriff von Großzügigkeit und Warmherzigkeit. Familie Gillessen, ihr seid die Besten.

Liebe Tante Ulla und Onkel Gerhard, ein herzliches Dankeschön für Euren Stolz und Eure Liebe für meine Schwester und mich.

Liebe Freunde meiner leider vor mir verstorbenen Großeltern Emilie und Josef Würfl sind Dr. med. Kurt und Pummi Roth. Durch Euch sind meine Großeltern stets lebendig geblieben. Danke für all Eure in jeder Hinsicht großzügige Unterstützung der zwei Püppies.

Herzlichen Dank auch an dieser Stelle an Hans und Dr. med. Michaela Büchele, deren zwei Kinder Felix und Anna meine zwei hellsten Sterne am Himmel sind.

You're just too good to be true. Can't take my eyes of you.