

**Aus dem onkologischen Schwerpunkt des
Krankenhauses Großhansdorf
in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik III
der Universität zu Lübeck
Direktor: Professor Dr. med. P. Zabel**

**Erst- und Zweitlinien-Chemotherapie mit
verschiedenen Pemetrexed-Kombinationen bei 87 Patienten
mit einem nicht-resektablen malignen Pleuramesotheliom**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Barbara Gudrun Storbeck
aus Hamburg

Großhansdorf 2009

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Reck
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hodjat Shekarriz Foumani

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.01.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Für meine Kinder

KAPITEL 1 EINLEITUNG	7
1.1 Das maligne Pleuramesotheliom	9
1.1.1 Epidemiologie.....	9
1.1.2 Klinik und Diagnostik	12
1.1.3 Stadieneinteilung	17
1.1.4 Spontanverlauf.....	19
1.2 Therapie des malignen Pleuramesothelioms	20
1.2.1 Chirurgie.....	20
1.2.2 Strahlentherapie	22
1.2.3 Multimodale Therapie	24
1.2.4 Chemotherapie.....	26
1.3 Pemetrexed	33
1.3.1 Biochemie und Pharmokokinetik	33
1.3.2 Wirkmechanismus	34
1.3.3 Studienüberblick Pemetrexed.....	35
1.3.4 Nebenwirkungen.....	37
 KAPITEL 2 ZIEL UND FRAGESTELLUNG.....	 38
 KAPITEL 3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	 39
3.1 Ein-/ Ausschlusskriterien	39
3.2 Behandlungsoptionen/ Medikation	40
3.3 Vorgehensweise bei der Datenerhebung.....	41
3.4 Statistische Methoden.....	42
 KAPITEL 4 ERGEBNISSE	 43
4.1 Patientencharakteristika	43
4.1.1 Altersverteilung	43
4.1.2 Geschlechtsverteilung.....	44
4.1.3 Allgemeinzustand	44
4.1.4 Raucher.....	45
4.1.5 Asbest	45
4.1.6 Histologie	47
4.1.7 Tumorausdehnung	48
4.2 Behandlungsverlauf.....	49
4.2.1 Erstdiagnose	49
4.2.2 Therapie vor Studieneinschluss	50
4.2.3 Operation	51
4.2.4 Pleurodese.....	51
4.2.5 Radiotherapie.....	52
4.2.6 Vorbehandlung mit Chemotherapie	52
4.3 Studienverlauf	54
4.3.1 Studiendauer	54
4.3.2 Dosisreduktion.....	56
4.3.3 Studienabbruch	56
4.3.4 Behandlung nach Studienende	57
4.4 Nicht-hämatologische Toxizität.....	58

4.4.1	Symptome vor Studienbeginn	59
4.4.2	Leichtgradige Nebenwirkungen (CTC °1-2).....	60
4.4.3	Pemetrexed-assoziierte Nebenwirkungen.....	60
4.4.4	Schwergradige Nebenwirkungen (CTC °3-4)	64
4.5	Hämatologische Toxizität.....	64
4.5.1	Anämie	65
4.5.2	Neutrozytopenie.....	66
4.5.3	Thrombozytopenie.....	66
4.5.4	sonstige Laborwerte.....	67
4.6	Tumoransprechen.....	68
4.6.1	Auswertbarkeit	68
4.6.2	Best Response.....	69
4.6.3	Overall Response.....	70
4.6.4	Vergleich der Response in beiden Therapiearmen	71
4.6.5	Ansprechrate.....	72
4.6.6	Tumorkontrollrate.....	72
4.7	Tumorprogress.....	72
4.7.1	Progressionsfreie Zeit: Vergleich Pem vs. Pem/Carbo	73
4.7.2	Progressionsfreie Zeit abhängig von Anzahl vorheriger Chemotherapien.....	73
4.8	Überleben.....	74
4.8.1	Überlebenszeit ab Studienbeginn	75
4.8.2	Überlebenszeit ab Erstdiagnose.....	78
4.8.3	Überlebensraten (1-Jahres- und 2-Jahres-ÜR)	80
KAPITEL 5 DISKUSSION		83
5.1	Diskussion des Patientenkollektivs.....	83
5.2	Diskussion der Diagnostik.....	86
5.3	Diskussion des Behandlungsverlaufs	87
5.4	Diskussion der Toxizität.....	89
5.5	Diskussion des Tumoransprechens	91
5.6	Diskussion des Überlebens	93
5.7	Ausblick Therapie.....	96
KAPITEL 6 ZUSAMMENFASSUNG		98
KAPITEL 7 LITERATUR		101
KAPITEL 8 ANHANG		115
8.1	Tabellen	115
8.2	Danksagung.....	122
8.3	Lebenslauf	123

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer	n	Anzahl
ANC	Absolute Neutrophile Granulozyten	NSCLC	Non small cell lung cancer
AUC	Area under the concentration- time curve	NW	Nebenwirkung
AZ	Allgemeinzustand	OP	Operation
BG	Berufsgenossenschaft	p.o.	Per os
BSC	Best supportive care	P3D	Extrapleurale Pleuropneumoperikardektomie mit Diaphragmaresektion
CALGB	Cancer and Leukemia Group B	PD	Progressive Disease
Carbo	Carboplatin	Pem	Pemetrexed
CEA	Karzinembryonale Antigen	Pem Carbo	Pemetrexed/Carboplatin
Cis	Cisplatin	Pem Cis	Pemetrexed/Cisplatin
CR	Complete Response	Pem Mono	Pemetrexed Monotherapie
CT	Computertomografie	PET	Positronenemissionstomografie
CTC	Common Toxicity Criteria	PR	Partielle Remission
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase	RECIST	Response evaluation criteria in Solid tumors
Diff.-BB.	Differentialblutbild	RNS	Ribonukleinsäure
DNS	Desoxyribonukleinsäure	RR	Blutdruck nach Riva Rocci
EAP	Expanded access programm	SAE	Serious Adverse Event = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	SD	Stable disease
ED	Erstdiagnose	SMR	Soluble mesothelin-related
EGF	Epithelial Growth Factor	TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
EKG	Elektrokardiogramm	TS	Thymidylat-Synthetase
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	ÜLZ	Überlebenszeit
EPP	Extrapleurale Pleuropneumektomie	ÜR	Überlebensrate
FNP	Feinnadelpunktion	UICC	Union internationale contre le cancer
GARFT	Glycinamid-Ribonukleotid- Formyltransferase	VATS	Video Assisted Thoracic Surgery
ICE	Ifosfamid, Cyclophosphamid und Etoposid	VEGF	Vascular endothelial growth factor
IMIG	International Mesothelioma Interest Group	vs.	versus
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie	WHO	World Health Organization
k.A.	keine Angabe	ZNS	Zentrales Nervensystem
KF	Karnofski-Index		
KOF	Körperoberfläche		
LDH	Laktatdehydrogenase		
LK	Lymphknoten		
Mono	Monotherapie		
MPM	malignes Pleuramesotheliom		
MR	Minor Response		
MRT	Magnetresonanztomografie		
MTA	Multi Targeted Antifolat		

Kapitel 1 Einleitung

Das maligne Pleuramesotheliom gehört zu den soliden, bösartigen Tumoren und gilt als „Signaltumor“ einer stattgehabten Asbestexposition (Raithel et al. 1996). Aufgrund der langen Latenzzeit von 10 bis 60 Jahren nach der Asbestexposition (Sohrab und Konietzko 2002) und des verbreiteten Gebrauchs in den 50er bis 70er Jahren in Deutschland wird die Inzidenz des malignen Pleuramesothelioms in den folgenden Jahren deutlich steigen. Mit einem Erkrankungsgipfel muss um das Jahr 2020 gerechnet werden (Peto et al. 1999; Mahe et al. 2005).

Trotz verschiedenster therapeutischer Anstrengungen war es bis vor kurzen nicht gelungen eine Standardtherapie für diese hochaggressive Tumorerkrankung der Pleura zu definieren (Khalil et al. 2003; Tomek et al. 2003; Laack et al. 2005; Robinson 2005; Scagliotti und Novello 2005). Strahlentherapeutische und chirurgische Therapieansätze waren bislang lediglich in der Palliation effektiv (Gordon et al. 1982; Boutin et al. 1995; Baldini 2004). Eine Verlängerung der Überlebenszeit konnte nicht erreicht werden (Law et al. 1984; Berghmans et al. 2002; Serke und Loddenkemper 2005).

Lediglich bei einer kleinen Patientenuntergruppe, bei der die Erkrankung bereits im Frühstadium diagnostiziert und therapiert wurde, gibt es Hinweise auf eine Überlebensverlängerung durch ein multimodales Behandlungskonzept mit Kombination von extrapleuraler Pleuropneumonektomie, postoperativer Radiatio und Chemotherapie (Sugarbaker et al. 1996 und 1999; Rusch und Venkatraman 1999; Flores 2005). Die meisten Erkrankungen werden jedoch in einem fortgeschrittenen Tumorstadium entdeckt (Müller 1991).

Auch für die Chemotherapie gab es bisher aufgrund von kleinen, meist nicht-randomisierten Studien keine Hinweise auf Effektivität (Robinson und Lake 2005; Steele und Klabatsa 2005). Frühere Untersuchungen zur Monochemotherapie des malignen Pleuramesothelioms waren enttäuschend, Polychemotherapien brachten ebenfalls kaum bessere Ergebnisse (Ryan et al. 1998; Scagliotti und Novello 2003; Manegold et al 2004; Robinson 2004). Dies änderte sich erst in den letzten Jahren mit der systemischen Untersuchung der modernen Antimetaboliten, der „Multi-targeted Antifolate“ (MTA) (Thödtmann et al. 1999; Hughes et al. 2002; Steele 2003; Scagliotti et al. 2003).

Pemetrexed (Alimta®, LY 231514) ist ein neuer Folsäureantagonist, der nach dem MTA-Prinzip wirkt und im Gegensatz zu den bisherigen Antifolaten (wie z.B. Methothrexat) intrazellulär auf mehrere Schlüsselenzyme der Pyrimidin- und Purinsynthese eine hemmende Wirkung ausübt (Adjei 2003; Budde und Hanna 2004). Pemetrexed hat in Kombination mit Cisplatin versus Cisplatin Monotherapie in einer der ersten großen randomisierten Phase III Studien bei nicht-resektablem Pleuramesotheliom zu einer signifikanten Verlängerung von Überlebenszeit und progressionsfreiem Überleben geführt (Vogelzang et al. 2003). Im September 2004 wurde Pemetrexed als erstes Medikament in Europa für die Behandlung von Patienten mit malignem Pleuramesotheliom zugelassen. Unter Berücksichtigung des palliativen Therapieansatzes wurden in der Folge verschiedene Pemetrexed-Kombinationen in Hinsicht auf Aktivität und Verträglichkeit untersucht (Hazarika et al. 2005; Reck und Gatzemeier 2005; Scagliotti 2005; Ceresoli et al. 2006, Kulkarni et al. 2006)

Im Rahmen einer multizentrischen und internationalen offenen Phase IV Studie untersuchten wir im Krankenhaus Großhansdorf 87 Patienten mit einem nicht-resektablen malignen Mesotheliom, die wir mit verschiedenen Pemetrexed-Kombinationen als Erst- und Zweitlinientherapie im Rahmen eines Expanded Access Programs („EAP-Programm“) behandelten. Dieses ist die größte Serie an Patienten mit einem malignem Mesotheliom, die wir als geschlossenes Kollektiv bisher untersuchen konnten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist somit eine Darstellung der Patientencharakteristika einschließlich demografischer Faktoren sowie eine Vorstellung der angewandten Therapieschemata und die Ergebnisse unter Erst- und Zweitlinientherapie einschließlich Tumoransprechen, Überlebens- und Toxizitätsdaten.

1.1 Das maligne Pleuramesotheliom

1.1.1 Epidemiologie

Mesotheliome sind primäre Malignome der serösen Häute (Tunica serosa) mit schlechter Prognose. Die pleurale Manifestation ist die bei weitem häufigste (ca. 80-90%), peritoneale Mesotheliome finden sich in 5-17% der Fälle (Neumann et al. 1999; Leigh et al. 2002; Bittmann et al. 2003; Laack et al. 2005). Das perikardiale Mesotheliom ist mit ca. 2% eine Seltenheit, die Tunica vaginalis testis ist nur in Einzelfällen betroffen (Schneider und Woitowitz 2001; Müller 2004). Die Geschlechtsverteilung Männer gegenüber Frauen beträgt ca. 4-5 : 1 (Leigh et al. 2002; Bittmann et al. 2003; Laack et al. 2005). Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 65 ± 10 Jahren (Sohrab und Konietzko 2002).

Aktuelle Inzidenz

Die Inzidenz des MPM liegt zurzeit noch bei ca. 10-15/100.000/Jahr (Laack et al. 2005). In Westeuropa geht man von 5000 Neuerkrankungen, in den USA von 2000 bis 3000 Neuerkrankungen pro Jahr aus (Carbone et al. 2002). Aufgrund der langen Latenzzeit ist jedoch mit einer weiterhin steigenden Inzidenz in Deutschland sowie anderen Industrieländern zu rechnen, wie sich auch in den Daten des Deutschen Mesotheliomregisters widerspiegelt (Coenen und Schenk 1991; Neumeister et al. 2001). Die höchste Inzidenz wird zwischen den Jahren 2010 und 2030 erwartet mit einem Erkrankungsgipfel um das Jahr 2010 in den USA und 2020 in Europa (Peto et al. 1999; Eberhardt 2004; Laack 2005). Allein für Westeuropa werden 250 000 männliche Mesotheliomtote bis zum Jahr 2030 prognostiziert (Peto et al. 1999).

Die Schätzungen gehen von einer bis dahin vermuteten Latenzzeit von 30-40 Jahren aus. Kürzlich erschienene Daten aus dem Mesotheliom-Register von Norditalien zeigten jedoch eine noch längere Latenzzeit von durchschnittlich 44 Jahren (Marinaccio et al. 2007), sogar Latenzzeiten bis 72 Jahre (Bianchi et al. 1997) sind beschrieben.

Berufskrankheit

Seit 1977 ist das durch Asbest verursachte Mesotheliom des Rippenfells und des Bauchfells - seit 1992 auch des Perikards - als Berufskrankheit mit der BK-Nr. 4105 erfasst.

Etwa seit 1985 kam es im Rahmen der Zunahme asbestassoziierter Mesotheliome zu einem erheblichen Anstieg der Inzidenz (Müller 2004). In der Zeit von 1978 bis 2000 sind in Deutschland (BRD) von den verschiedenen Berufsgenossenschaften 6626 Pleuramesotheliome als asbestbedingte Berufskrankheit anerkannt worden (Butz 2002). Ende der 90er Jahre wurde die Zahl der neu diagnostizierten MPM mit ca. 1000 pro Jahr in Deutschland angegeben, davon wurden ca. 600 Fälle von den Berufsgenossenschaften jährlich anerkannt (Konietzko et al. 2000). Im Jahre 2003 wurden 1034 Verdachtsfälle gemeldet und 788 Fälle davon als Berufskrankheiten anerkannt (GUR der HVBG 2003). Laut Angaben der Norddeutschen Metall-BG (Grap 2006) wurden im Jahr 2004 bereits 1130 Fälle durch die Berufsgenossenschaften anerkannt.

Ätiologische Faktoren

Asbest

Das maligne Pleuramesotheliom ist bei Asbestexponierten etwa 1000mal häufiger als bei der Allgemeinbevölkerung zu finden. (Woitowitz u. Rödelsperger 1993). Da der Zusammenhang aufgrund international übereinstimmender Forschungsergebnisse als gesichert gilt, wird das MPM auch als „Signaltumor“ einer stattgehabten Asbestexposition bezeichnet (Müller 1983; McDonald et al. 1985; Woitowitz et al. 1996; Sohrab und Konietzko 2002).

Asbest ist ein natürlicherweise vorkommendes silikatisches Mineral mit einer hohen Widerstandsfähigkeit. Es gehört zu den fibrösen Silikaten, einer heterogenen Gruppe von Mineralfaserstoffen, und gelangte in Deutschland im Wesentlichen als Chrysotil (Weißasbest) und Krokydolith (Blauasbest) mit Anteilen von 90-95% bzw. 5-10% zum industriellen Einsatz (Gillissen et al 2006). Asbest besitzt beim Menschen im Bereich des Lungenparenchyms und der Pleura sowohl fibrogene als auch kanzerogene Wirkungen, die sich in Form von Lungenfibrosen (Asbestosen), Pleuraveränderungen (Plaques) und Tumoren der Lunge und der Pleura manifestieren können (Gillissen et al 2006). Die Pathogenität des Asbests ist abhängig von dem Faserlängen/Faserdicken-Verhältnis, dem Asbesttyp, der In-Vivo-Inkubationszeit, der inhalierten Menge und individuellen Begleitfaktoren (Gillissen et al 2006). Insbesondere das karzinogene Potential der einzelnen Asbesttypen ist unterschiedlich zu veranschlagen. So ist Krokydolith 10-mal stärker als Amosid und dieses wiederum 10-mal gefährlicher als Chrysotil (Enterlin u. Handerson 1987).

Der maximale Asbestverbrauch fand in Deutschland in den Jahren zwischen 1965 und 1980 statt. Schutzvorschriften gibt es erst seit 1972, obwohl schon seit mehr als 100 Jahren bekannt war, dass Asbest der Gesundheit schadet. Der Gebrauch von Asbest ist in Deutschland seit 1994 verboten (Bingnon et al. 2002).

SV40-Virus

Neben der Asbestexposition wird vor allem das Simian-Virus 40 (SV 40) mit der Häufung mesothelialer Tumoren in Verbindung gebracht. Vermutet wird, dass dieses Virus als Kofaktor des Asbests bei der Entwicklung des MPM fungiert (Carbone et al. 1994; Müller 2004).

Die Diskussion über eine mögliche Beteiligung des SV40-Virus an der Entstehung des MPM erlangte schlagartige (auch juristische) Bedeutung, als bekannt wurde, dass zwischen den Jahren 1955 und 1963 mit SV40 kontaminierte, aus Affennierenzellen hergestellte, virale Impfstoffe (Poliomyelitis und Adenovirus-Vakzine) in Europa und den USA in Gebrauch waren (MacLachlan 2002; Müller 2004). Allein in den USA wurde der kontaminierte Poliomyelitis-Impfstoff 98 Millionen injiziert (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 1995).

Letzlich ist die pathogenetische Relevanz von Simian-Virus 40 beim MPM noch unklar. Es bestehen sogar mittlerweile begründete Zweifel, ob die bisherigen Analysen reproduzierbar sind, da falsch positive Ergebnisse der Polymerase-Kettenreaktion registriert wurden (López-Ríos et al. 2004; Manfredi et al. 2005).

Erionite (Fibröses Silicat)

Eine inhalative urbane Exposition gegenüber Erionit, einem in bestimmten Regionen der Türkei vorkommenden nichtasbestartigen vulkanischen Zeolith, ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung maligner Mesotheliome behaftet (Müller 2004). In einer prospektiven Studie wurde zwischen 1979 und 2003 eine Inzidenz des Pleuramesothelioms von 200 bzw. 700 pro 100.000 Einwohnern zweier türkischer Dörfer, die mit Erionit belastet sind, gegenüber 10 pro 100.000 Einwohnern in einer Kontroll-Region berechnet (Baris et al. 2006).

Künstliche Mineralfasern

Bei künstlichen Mineralfasern wie Steinwolle oder Schlackenwolle, die als Asbestersatzstoff eingesetzt werden, ist eine abschließende Bewertung zur Frage einer möglichen Induktion maligner Mesotheliome derzeit noch nicht möglich (Müller 2004).

Thorium-232

Thoriumdioxid (Thorotrast®) ist ein radioaktives Röntgenkontrastmittel, das bis Mitte der 1950er Jahre vor allem für die Angiographie verwendet wurde, aber auch intrapleural appliziert wurde. Das kolloidale Thoriumdioxid ist ein Alphastrahler und reichert sich im retikulohistiozytären System an und kann dort aufgrund örtlich erhöhter Strahlenbelastung zu Malignomen führen, typischerweise 30 bis 35 Jahre nach der Exposition (Andersson et al. 1995).

In seltenen Fällen wurde auch die Entwicklung eines MPMs in Verbindung mit anderen krebserregenden Faktoren, einer Strahlentherapie, den Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki oder wiederholten Infekten gebracht (Antman et al. 1993; Neugut et al. 1997).

Genetische Befunde

Die meisten Mesotheliome besitzen zahlreiche zytogenetische Veränderungen (Krismann et al. 2000; Bittmann et al. 2003), letztlich sind jedoch weder spezifische Defekte noch bestimmte reproduzierbare Kombinationen von zytogenetisch fassbaren Defekten bei Mesotheliomen ermittelt worden (Müller 2004).

1.1.2 Klinik und Diagnostik

Die klinische Symptomatik des malignen Pleuramesothelioms ist uncharakteristisch, typische Tumorsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust sind mit 15 Prozent zu Beginn der Erkrankung selten (Boutin und Rey 1993). Unspezifische Beschwerden wie Dyspnoe, Husten, thorakale Schmerzen oder persistierende Pleuraergüsse entwickeln sich zumeist schleichend. Häufig vergehen zwischen Auftreten der ersten Symptome und der Diagnose eines Pleuramesothelioms mehr als 6 Monate (Antman et al. 1988). Vor allem in frühen Stadien gilt die Diagnose des MPM als schwierig (Sohrab und Konietzko 2002).

Lange Zeit entwickelt sich das MPM lokal entlang der Pleura mit typischem mantelförmigem Umwachsen der Lunge und Schrumpfung des befallenen Hemithorax. Die lokale Tumordinvasion kann mit Schluckstörungen, oberer Einflusstauung, Heiserkeit oder Zwerchfellparese symptomatisch werden. Pleurale Verdickungen mit reduzierter oder fehlender Atembeweglichkeit und Retraktion der betroffenen Thoraxwand kommen später hinzu. Bei fortschreitendem Tumor ist häufig im Verlauf ein Durchwachsen des Tumors

von der Pleura per continuitatem in das Abdomen zu beobachten. Fernmetastasen entwickeln sich in der Regel erst spät (Antman 1993)

Bildgebende Verfahren

a) Röntgen/Sonografie

Das radiologische Erscheinungsbild des MPM ist variable und zunächst unspezifisch. In der Thoraxröntgenuntersuchung und thoraxsonografisch findet sich in 30 bis 95% der Fälle zunächst ein einseitiger Pleuraerguß (Adams et al. 1986; Herndon et al. 1998; Sohrab 2002), der in 2 Drittel der Fälle rechtsseitig lokalisiert ist. Die Pleura weist meist eine irreguläre diffuse oder noduläre Verdickung auf. Typischerweise ist das Mediastinum nicht, wie gewöhnlich zu erwarten, auf die Gegenseite verlagert, sondern aufgrund der Schrumpfung der tumorös verdickten Pleura zur ipsilateralen Seite hin verlagert (Wechsler et al. 1992).

b) Computertomografie/MRT

Einen zentralen Stellenwert nimmt heutzutage die Computertomografie ein, die der Röntgenaufnahme deutlich überlegen ist und für den Nachweis und die Ermittlung des Tumorstadiums heutzutage unverzichtbar ist (Ng et al. 1999; Heelan et al. 1999). Ist die lokale Tumorausdehnung mittels CT nicht ausreichend beurteilbar oder besteht beim Patienten eine Kontraindikation gegen intravenöses ionisiertes Kontrastmittel so kommt eine MRT zum Einsatz (Bittner 2004, Knuutila et al. 2001).

c) PET

Die PET-Szintigrafie erzeugt Bilder aufgrund des biologischen Verhaltens von Gewebe. Indikationen für eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET) bestehen neben der Differenzierung von benignen und malignen Erkrankungen auch im initialen, präoperativen Staging und der Therapieverlaufskontrolle maligner Tumoren. Es konnte gezeigt werden, dass F18-markierte Fluorodeoxyglukose aufgrund der bevorzugten Glukoseutilisation von Tumorgewebe auch als Tracer beim MPM einsetzbar ist (Benard et al. 1998; Schneider et al. 2000; Steinert et al. 2005). Beim MPM bietet die FDG-PET bei der Evaluierung des Tumoransprechens bisher jedoch keinen Vorteil gegenüber der CT (Veit-Haibach et al. 2009).

Umfelduntersuchungen

Laborchemisch finden sich nur wenig ausgeprägte Entzündungszeichen mit Leuko- und Thrombozytose, sowie eine erhöhte LDH und alkalische Phosphatase. Weitere

Untersuchungen zur Differentialdiagnose bzw. Therapieplanung sind Funktionsuntersuchungen wie Spirometrie, Blutgasanalyse, EKG, Belastungs-EKG bzw. Spiro-Ergometrie, Echokardiografie und Lungenperfusionsszintigrafie.

Invasive Diagnostik

a) Pleurapunktion

Pleuraergüsse, die sich innerhalb von 3 Monaten nicht zurückbilden, sind bereits verdächtig auf das Vorliegen eines MPM (Robinson et al. 1981; Hillerdal 1989). Im klinischen Alltag steht daher an erster Stelle eine diagnostische Punktion der Pleuraflüssigkeit, die bei quasi fehlenden absoluten Kontraindikationen zunächst bei jedem Patienten mit einem ein- oder beidseitigem Pleuraerguß und normaler Herzgröße durchgeführt werden sollte (Antony 2001).

In den Ergüssen findet sich ein hoher Protein- und Cholesteringehalt, charakteristisch für ein Exsudat, das jeweils ungefähr in der Hälfte der Fälle serös, in der anderen Hälfte hämorrhagisch ist. Das karzinoembryonale Antigen (CEA) im Erguss ist - ebenso wie im Serum - in der Regel nicht oder allenfalls gering erhöht nachweisbar, die pH- und Glucosewerte sind erniedrigt (insbesondere bei zunehmender Tumorlast), die Hyaluronsäurewerte erhöht (Heffner et al. 2000; Frank 2004; Loddenkemper 2005; Welker et al. 1999).

Die Sensitivität der zytologischen Pleuraergußdiagnostik wurde früher mit 32 % angegeben (Renshaw et al. 1997). Auch heute ist die alleinige zytologische Diagnostik des MPM anhand der Pleurapunktion noch umstritten (Serman et al. 2003; Reichle 2006). Durch zusätzliche Bestimmung der Hyaluronsäurekonzentrationen im Pleuraerguß lässt sich die Sensitivität jedoch von 48 auf 71-91% steigern (Welker et al. 2007) bei einer Spezifität von 94-96%.

b) Perkutane Feinnadelpunktion

Bei einer Feinnadelpunktion mit Aspiration von Zellen aus dem Tumor, ggf. unter Ultraschall- oder computertomografischer Kontrolle wird der kleinstmögliche Zugang zu dem Tumor gewählt, die gefürchtete Tumorzellaussaat entlang des Stichkanals in andere Kompartimente bleibt somit klein. Allerdings erbringt die perkutane Nadelbiopsie nur in etwa einem Drittel der Fälle eine eindeutige Diagnose, weil sie oftmals zu wenig Material für eine umfassende Aufarbeitung liefert. (Lewis et al. 1981; Ruffie et al. 1989).

c) Pleurastanzbiopsie

Die Sensitivität einer Pleurastanzbiopsie liegt unter 50%, da das MPM häufig in den distalen Teilen der parietalen und diaphragmalen Pleura auftritt, die bei einer blinden Biopsie schlecht erreichbar sind (Loddenkemper 1995).

d) Thorakoskopie

Mittel der Wahl zur Sicherung eines MPM ist heutzutage die Thorakoskopie (Loddenkemper 1998; Sohrab und Konietzko 2002; Reichle 2006). Neben der makroskopisch sichtbaren Ausdehnung des Tumorleidens ist auch eine gezielte repräsentative Probenentnahme unter Sicht möglich, die eine Sensitivität von mehr als 90% zulässt (Loddenkemper 2005, Boutin und Rey 1993).

e) Bronchoskopie

Die Bronchoskopie trägt zur Diagnostik des MPM nicht bei, ist jedoch zum Ausschluss eines Bronchialcarcinoms notwendig (Sohrab und Konietzko 2002).

f) Mediastinoskopie

Die Mediastinoskopie hat ihren Stellenwert im Rahmen der Stadiierung insbesondere bei der präoperativen Diagnostik (Sohrab und Konietzko 2002). Die Spezifität der Mediastinoskopie beträgt 100%, die Sensitivität liegt allerdings nur zwischen 80 und 95%, da nicht alle Lymphknotenstationen erreichbar sind (Maassen et al. 1988).

Immunhistochemie

Hilfreich ist vor allem die Entwicklung immunhistochemischer Methoden. Als richtungsweisend für ein MPM gilt heute der positive Nachweis von Cytokeratin und Vimentin bei fehlendem Nachweis von CEA. Als weitere positive Marker gelten laut einem Update des M.D. Anderson Cancer Centers neben Cytokeratin 5/6 auch D2-40, Podoplanin, Mesothelin und WilmsTumor 1 Protein, als negative Marker neben CEA auch MOC-31, B72.3 und Ber-EP4 (Ordóñez et al. 2006).

Die beste Sensitivität für das Vorliegen eines Mesothelioms soll Calretinin mit 95% haben, gefolgt von HBME-1 mit 84%, während die beste Spezifität bei Thrombomodulin (92%), Cytokeratin 5 (89%) und Calretinin (87%) bestehen soll (Yaziji et al. 2006). Vom praktischen Gesichtspunkt her reicht laut M.D. Anderson Cancer Center die Kombination von 2 positiven Mesotheliom-Markern (WT1 und Calretinin oder Mesothelin) mit 2 negativen Mesotheliom-Markern (p63 und MOC-31) zur Differentialdiagnose eines epitheloiden Mesothelioms und einem Plattenepithelkarzinom der Lunge (Ordóñez 2006).

neue Tumormarker

Mesothelin – SMR-Test

Bis vor kurzem gab es keinen verlässlichen Serum-Tumormarker für das MPM. Erst 2003 entwickelten Bruce Robinson und Kollegen vom Sir Charles Gairdner Hospital in Perth in Australien einen Test zur Bestimmung der Blutkonzentration von Proteinen, die von Mesotheliumzellen exprimiert werden (soluble mesothelin-related proteins, lösliche mesothelin-verwandte Proteine, SMR) (Robinson et al. 2003). Mit diesem sog. SMR-Test bzw. eigentlich SMRP-Test wird Mesothelin nachgewiesen, ein an der Zelloberfläche der Tumorzellen exprimiertes Glykoprotein, das leicht in die umgebende Körperflüssigkeit und damit auch ins Blut übertritt.

Der Test zeigte einen hohen Grad an Sensitivität (84%) und Spezifität (100%). Die SMR-Werte waren bei 37 (84%) der 44 Mesotheliom-Patienten erhöht, gegenüber 2% der Patienten mit anderen Krebs- bzw. Lungen- oder Pleuraerkrankungen (n = 160) und 0% der Kontrollpatienten (n = 28), die nicht Asbest-exponiert waren.

Der diagnostische Wert der SMR-Proteine konnte mittlerweile in mehreren Studien sowohl im Blut als auch im Pleuraerguss bestätigt werden (Scherpereel et al. 2006; Yaziji et al. 2006). Allerdings werden bisher noch unterschiedliche ELISA-Tests verwendet, sodass eine einheitliche Diagnostik bisher nicht gegeben ist.

Möglicherweise scheint mit dem Mesothelin-Test ein Biomarker für das MPM gefunden zu sein, ggf. auch zur Verlaufskontrolle des Tumorwachstums, da die SMR-Konzentration abhängig von der Tumorgröße ist und bei einem Tumorprogress ansteigt (Robinson et al. 2003). Auch Postoperativ wurde ein Abfall des Mesothelin-Spiegels beobachtet (Hassan et al. 2006). Einige Personen hatten bereits 1 bis 4 Jahre vor Krankheitsbeginn des Mesothelioms erhöhte SMRP-Werte (Creaney und Robinson 2005).

Osteopontin

Mittels Bestimmung der Serum Osteopontin-Werte könnte ebenfalls eine Früherkennung des MPMs möglich werden, da dieses Glykoprotein bereits in der Frühphase der Erkrankung ins Blut freigesetzt wird und Differenzierung zwischen Asbest-bedingten Plaques und bereits manifestem Pleuramesotheliom hilfreich sein könnte (Pass et al. 2005; Grigoriu et al. 2007).

Molekulare Diagnostik

Eine molekulare Diagnostik ist bislang noch ohne diagnostische und prognostische Relevanz, jedoch weiterhin in der Erforschung (Holloway et al. 2006; Weiner und Neragi-Miandoab 2008).

Hyaluronsäuremessung

Ein weiterer Indikator des malignen Mesothelioms ist eine Erhöhung der Hyaluronsäurewerte in der Ergussflüssigkeit. Seit Ende der 80er Jahre ist eine vergleichbare und exakte Messung der Hyaluronsäure-Konzentration mittels Radioimmunassay möglich (Pettersson et al 1988; Martensson et al 1994). Bei einem malignen zytologischen Befund und einer pleuralen Hyaluronsäure-Konzentration von mehr als 30 mg/l gilt die Diagnose eines malignen Pleuramesothelioms als hochwahrscheinlich (Welker et al. 1999).

1.1.3 Stadieneinteilung

Histologische Stadieneinteilung

Das mikroskopische Wachstum des MPM ist äußerst variantenreich. Nach dem führenden histologischen Wachstumsmuster wurden entsprechend der 1999 revidierten WHO-Klassifikation (Travis et al. 1999) drei Haupttypen unterschieden:

Tabelle 1-1 histologische Haupttypen des Pleuramesothelioms

Haupttyp	Synonyme	Häufigkeit
epitheloides Mesotheliom	epitheliales Mesotheliom	ca. 50%
Sarkomatoides Mesotheliom	sarkomatöses, spindelzelliges oder diffuses malignes, fibröses Mesotheliom	ca. 15%
biphasisches Mesotheliom	Mischtyp, gemischtförmiger Typ	ca. 35%

Neben den drei Hauptgruppen sind noch andere, seltene Varianten bekannt, wie z.B. das desmoplastische Mesotheliom und unter anderem deziduoide, chondroide, osteoblastische, kleinzellige, rhabdomyoblastische und neurosarkomähnliche Varianten. Die histologische Haupttypisierung des MPM wird dabei von der Größe des untersuchten Biopsiematerials beeinflusst. Sofern größere Proben des Tumors untersucht werden, weist die Mehrzahl der malignen Mesotheliome eine biphasische Differenzierung auf (Müller 2004).

Stadien laut WHO 2004

Seit 2004 reicht laut WHO die Unterscheidung zwischen einem

- diffusen malignen Mesotheliom
- lokalem malignen Mesotheliom

Klassifikation des Europäischen Mesotheliompanels

Das Europäische Mesotheliompanel hat 1993 eine 5-stufige Klassifikation nach histologischen Kriterien für die diagnostische Sicherheit etabliert (Jones 1993). Dabei bedeutet die Kategorie

- A sicheres Mesotheliom
- B wahrscheinliches Mesotheliom
- C mögliches Mesotheliom
- D wahrscheinlich kein Mesotheliom
- E sicher kein Mesotheliom

Die Kategorien A und B sind als diagnostische Sicherheit für versicherungsmedizinische Fragestellungen einer Berufskrankheit der Ziffer 4105 ausreichend. Laut Professor Müller aus Bochum gelingt der Ausschluss eines Mesothelioms bei ausreichendem (und nicht z.B. autolytischem) Material in nahezu 100% der Fälle.

TNM-Stadium

Seit den 70er Jahren wurden mindestens 5 verschiedene klinische Stadieneinteilungen des MPMs entwickelt. Butchart unterschied zunächst 4 Tumorstadien (Butchart 1976), die jedoch ebenso wie die Einteilungen nach Mattson, Grune & Stratton und Sugarbaker die sonst klassischen Beschreibungen des Tumors, der Lymphknoten und der Metastasen nicht beinhaltete (wie sonst im TNM-System anderer Tumoren üblich).

Aus diesem Grunde entwickelte 1995 die International Mesothelioma Interest Group (IMIG) ein neues Staging-System basierend auf dem TNM-System (Rusch 1995), das heute am verbreitetsten ist. Diese Stadieneinteilung wurde von dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) angenommen. Sie beruht besonders bezüglich des T-Stadiums auf operativen bzw. pathologischen Befunden und berücksichtigt Überlebensdaten und Prognose (Boutin et al. 1993). Das TNM-System des MPM ist im Anhang aufgeführt.

Tabelle 1-2 Stadieneinteilung ausgehend vom TNM-System

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium I A	T1 A	N0	M0
Stadium I B	T1 B	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	jedes N	M0
Stadium IV	T4	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

1.1.4 Spontanverlauf

Das maligne Pleuramesotheliom hat einen vergleichsweise langsamen jedoch individuell sehr unterschiedlichen Spontanverlauf. Im Allgemeinen gilt die Prognose als ungünstig, ohne Therapie werden mediane Überlebenszeiten von 4 bis 18 Monaten angegeben (Law et al. 1984; Ruffie et al. 1989; Krarup-Hansen 1994; Steele 2002). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 3 bis 15 % (Adams et al. 1986; Sugarbaker et al. 1999). Allerdings gibt es einzelne Patienten, die unerwartet lange überleben (Wong et al. 2002). Im Einzelfall können also auch ohne Operation, Strahlen- und Chemotherapie lange und mehrjährige Überlebenszeiten erreicht werden (Butchart et al. 1976; Chahinian et al. 1993).

Prognostische Faktoren

Bislang sind beim MPM ca. 50 zumeist für das Überleben relevante Prognosefaktoren untersucht worden (Burgers und Damhuis 2004). In einer aktuellen Veröffentlichung mit Daten von 945 Patienten aus den Jahren 1990 bis 2005 am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York zählten zu den Prediktoren neben Tumorhistologie und pathologischem Stadium auch das Geschlecht, Asbestexposition, Raucherstatus, Symptome, Seitenlokalisation und das klinische Stadium (Flores et al. 2007).

Sowohl die „Cancer and Leukemia Group B“ (CALGB) als auch die „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) identifizierten verschiedene Risikofaktoren mit prognostischer Bedeutung und definierten 6 (Ryan et al. 1998) bzw. 2 klinisch relevante Prognosegruppen (Curran et al. 1998) mit unterschiedlichen Überlebenszeiten von 1,4 bis 13 Monaten.

Als prognostisch günstige Parameter gelten nach Zusammenfassung beider Systeme und mehreren retrospektiven Studien (nach Antman 1993, Steele 2002):

- Tumorstadium I und II
- Patientenalter \leq 50 bis 65 Jahre
- Guter Allgemeinzustand (Who-Grad 0-1)
- Epithelialer Subtyp
- weibliches Geschlecht
- niedrige Leukozytenzahl
- hoher Hämoglobinwert.
- Fehlen einer Thrombozytose (über 400.000/ μ l)
- Fehlen von Thoraxschmerz
- Zeitdauer von Symptombeginn bis Diagnosestellung mehr als 6 Monate

Mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist eine Erhöhung der Laktatdehydrokinase (LDH) von über 500 IU/l (Herndon 1998; Metintas 2001). Erste Befunde lassen erkennen, dass auch einige der neuen molekularen und zellbiologischen Marker bei MPM-Patienten prognostisch bedeutsam sein könnten.

Ob mittels PET-Untersuchung eine prognostisch schlechtere Patientengruppe identifiziert werden kann ist fraglich. Patienten mit einem hohen SUV-Wert (SUV mehr als 4) hatten ein 3.3fach größeres Todes-Risiko als Patienten mit einem geringen SUV-Wert unter 4 (Benard et al 1999). Eine aktuelle Studie aus Zürich konnte den SUV-Wert jedoch nicht als prädiktiven Faktor bestätigen (Veit-Haibach et al. 2009).

1.2 Therapie des malignen Pleuramesothelioms

Bei den meisten Patienten ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium, in dem kurativ radikale Therapieansätze nicht in Frage kommen (Reck et al. 2008). Neben einer lokalen Therapie z.B. mittels Chirurgie und Radiatio gewinnt zunehmend eine systemische Therapie mittels Chemotherapie an Bedeutung

1.2.1 Chirurgie

Kurativer Therapieansatz

Die erweiterte Pleuropneumonektomie gehört zu den ausgedehntesten Eingriffen in der Thoraxchirurgie und kommt daher in der Regel nur bei kurativer Zielsetzung zur Anwendung. Der Eingriff besteht aus einer en-bloc-Resektion der parietalen Pleura, der

Lunge, des ipsilateralen Zwerchfells und des Perikards mit plastischem Ersatz dieser Strukturen (Rusch et al. 1991).

Die Indikation zu dieser extrapleuralem Pleuropneumonektomie wird beschränkt auf den epithelialen Subtyp und ein niedriges Tumorstadium. Unter dem Eindruck einer Operationsletalität von bis zu 30% (Butchart 1976) und einer Zweijahresüberlebensrate zwischen 10 und 38% wird die Indikation jedoch weltweit noch immer sehr zurückhaltend gestellt (Dienemann 2004).

Durch Standardisierung dieses Eingriffs und ein verbessertes perioperatives Management konnte die Operationsletalität in spezialisierten Zentren deutlich reduziert werden und liegt laut jüngeren Publikationen im Bereich von 5% (Rusch et al. 1999; Sugarbaker et al. 1999). Allerdings betrug die mittlere Überlebenszeit nur 15 Monate (Sugarbaker et al. 1996), mit 5-Jahresüberlebensraten von weniger als 15% (Sugarbaker et al. 1996; Pass et al. 1998; Hazarika et al. 2004). Bei 663 Patienten am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center hatten letztlich die Patienten mit einer Pleurektomie/Dekortikation ein besseres Überleben als nach EPP (Flores et al. 2008). Bei 456 australischen Patienten dagegen war die Durchführung einer EPP ein unabhängiger prognostisch günstiger Faktor (Yan et al. 2009).

Palliative Resektion

Die Indikationsstellung zur Pleurektomie erfolgt bei therapierefraktärem Erguss und bei beabsichtigter Tumorreduktion als Vorbereitung zur Durchführung anderer Therapieoptionen. Eine parietale Pleurektomie wird als relativ unproblematisch beschrieben, während die viszerale Tumordekortikation zumeist nur unter Mitnahme der viszeralen Pleura sowie unter Zurücklassen des deserosierten Lungenparenchyms gelingt (Dienemann 2004). Als mittlere Überlebenszeiten werden ca. 15 Monate angegeben, mit 0% NED (No Evidence of Disease) nach 5 Jahren (Sugarbaker et al. 2004). Weltweit besteht ein Konsens darüber, dass ein chirurgisches Vorgehen möglichst in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden erfolgen soll (Pass et al. 1997; Waller 2004; Sugarbaker et al. 2004; Stewart et al 2004).

VATS

Die videogestützte chirurgische Thorakoskopie (VATS) erlaubt die partielle Pleurektomie im Sinne einer Zytoreduktion mit geringer Morbidität und Mortalität. Die VATS zählt zu den sicheren, effektiven Methoden einer palliativen Pleurodese bei Patienten mit malignen Pleuraergüssen, mit niedrigen Rezidivraten bei Ergüssen, die vorher therapieresistent waren (Waller 2004).

Wird die VATS in diagnostischer Absicht vorgenommen, so erfolgen ausgiebige und repräsentative Biopsien an beiden Pleurablättern. Die Biopsie der Pleura viszeralis ist als Keilresektion aus dem Lungengewebe aufzufassen, sodass sich die Möglichkeit bietet, aus dem Lungengewebe eine Asbestfaserbestimmung vorzunehmen (Dienemann 2004).

Pleurodese

Bei der intrapleuralen Applikation einer chemischen Substanz ist der Erfolg abhängig von dem verwendeten Medikament. Bei malignen Pleuraergüssen kommen verschiedene Substanzen wie Bleomycin, Tetrazykline, Doxycyclin und Minocycline, Corynebakterium parvum und Talkum zum Einsatz. Dabei scheint Talkum das wirkungsvollste und günstigste Mittel zu sein, mit Erfolgsraten von 93% (Walker-Renard 1994). Bleomycin dagegen ist deutlich teurer und scheint nicht die gleiche Wirkung wie Talkum und die Tetrazykline zu erreichen.

Derzeit sollte bei rein palliativer Indikation bei symptomatischem Erguss eine Talkumpleurodese durchgeführt werden (Loddenkemper 2005). Neben der Talkum-induzierten Verschwartung ist auch eine, zumindest in vitro beobachtete direkte Apoptose-induzierende Wirkung des Talkums (Nasreen et al. 2000) zu berücksichtigen.

1.2.2 Strahlentherapie

Der Stellenwert einer Radiotherapie des malignen Pleuramesothelioms wird kontrovers diskutiert (Baldini 2004, Law et al. 1984, Maasilta et al. 1991, Rusch et al. 2001, Münter et al. 2003). Limitiert ist die Indikation zur Radiotherapie zumeist durch das große Strahlenfeld und die begrenzte Strahlentoleranz des umgebenden Gewebes. Da die Lunge im Bestrahlungsfeld liegt und radiosensible Organe wie das Knochenmark, der Ösophagus und das Myokard direkt benachbart sind und zudem für adäquate Effekte einer Dosis von über 50 Gy erforderlich ist, werden häufig Strahlenpneumonitis, Lungenfibrose, Ösophagitis und Perikarderguss beobachtet.

Kurativer Therapieansatz

In einer englischen Studie von 1971 bis 1980 wurden 116 Patienten behandelt, von denen 52 eine Bestrahlung und 64 Patienten eine bestmögliche supportive Behandlung erhielten. Ein Überlebensvorteil konnte weder nach 2 Jahren noch nach 4 Jahren für die bestrahlten Patienten erreicht werden (Law et al. 1984). In einer australischen Studie betrug das

mediane Überleben bei einem Subkollektiv von 12 Patienten mit einer hoch dosierten Strahlentherapie 17 Monate mit einer geschätzten 2 Jahres Überlebensrate von 17% (Ball und Cruickshank 1990).

Palliative Radiatio

Den meisten Publikationen zufolge besteht lediglich ein palliativer Therapieansatz (Gordon et al. 1982; Ball und Cruickshank 1990; Davis et al 1994; de Graaf-Strukowska et al. 1999), da zwar mittels transkutaner Radiatio eine Tumorreduktion beschrieben wird, jedoch kein lebensverlängernder Effekt erzielt werden konnte. Die Überlebenszeiten werden mit einem Median zwischen 6 und 13 Monaten angegeben (Rusch et al. 1999; Serman et al. 1999). Auch bei nicht anders beherrschbaren Schmerzen aufgrund einer Tumordinfiltration der Thoraxwand kann eine perkutane Strahlentherapie indiziert sein (Bissett et al. 1991; de Graaf-Strukowska et al. 1999).

Fraktionierung und Gesamtdosis der palliativen Strahlentherapie richten sich nach dem zu bestrahlenden Volumen sowie dem Allgemeinzustand des Patienten (AWMF Leitlinien 1996). Bei konventioneller Fraktionierung werden Gesamtdosen von zumeist 40 bis 50 Gy für eine längerdauernde Palliation benötigt (Gordon et al. 1982).

Prophylaktisch

Als möglicher Standard wird heutzutage eine prophylaktische, lokale Radiatio nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen wie Punktionen oder Thorakoskopien diskutiert. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Bestrahlung (im ersten Monat nach erfolgter OP bzw. Biopsie) der Punktions- bzw. Drainagestellen zu empfehlen ist, da dadurch ein Einwachsen des Mesothelioms in den Stichkanal („Impfmetastasen“) in den meisten Fällen verhindert werden kann (Boutin 1995). Die Gesamtdosis lag hier bei 21 Gy.

Adjuvant/Multimodal

Bei multimodalen Konzepten hat die Strahlentherapie einen festen Stellenwert (Sugarbaker et al. 1996; Rusch et al. 2001). Ihr wird die entscheidende Rolle in der lokalen Kontrolle nach den resezierenden Verfahren zugeschrieben. Durch eine adjuvante Radiatio von 54 Gy soll eine Reduktion von Lokalrezidiven nach extrapleuraler Pleuropneumonektomie von 10 auf 3,3 Prozent erzielt werden können. Bei lokalisierten Tumormanifestationen bzw. postoperativen Tumorresiduen konnte bei einigen Patienten durch eine kleinvolumige Bestrahlung eine längerfristige Tumorfreiheit oder ein mehrjähriges progressionsfreies Intervall sowie eine verbesserte lokale Kontrolle erreicht werden (Bissett et al. 1991; de Graaf-Strukowska et al. 1999).

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)

Mit der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) kommt seit einigen Jahren eine neue Behandlungsmodalität zum Einsatz, die eine kontinuierliche Weiterentwicklung der seit Jahren geläufigen dreidimensionalen Konformationsstrahlentherapie darstellt (Hoban et al. 2002; Münter 2004; Aebbersold und Vetterli 2004). Nach einem inversen Planungsprozess wird dabei innerhalb eines Strahlenfeldes die Dosisverteilung moduliert. Auch sehr unregelmäßig geformte Zielvolumina können mit homogenen Dosen erfasst werden. Der Hauptvorteil der IMRT gegenüber der konventionellen Technik besteht darin, dass umliegende kritische Strukturen weitgehend geschont werden. Die IMRT erlaubt daher auch die Bestrahlung von Tumoren, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu sehr strahlenempfindlichem, gesundem Gewebe liegen.

Erstmals wurde von den Ergebnissen der intensitätsmodulierten Radiotherapie in New York (USA) am Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center 1996 berichtet (Burman et al. 1997). Mittlerweile kommt die IMRT an einigen Zentren weltweit routinemäßig beim Prostatakarzinom, sowie Tumoren im HNO- und Schädelbasis-Bereich zur Anwendung. Seit 1999 wird die IMRT auch beim malignen Pleuramesotheliom im Rahmen von Studien angewandt (Ahamad et al. 2003; Münter et al. 2004). Auch wenn bei den bislang geringen Patientenzahlen kein besseres Therapieansprechen festgestellt werden konnte, zeigten die mit IMRT behandelten Patienten eine geringere Rate von Nebenwirkungen im Vergleich zu den konventionell bestrahlten Patienten (Lee et al. 2002). Von besonderem Interesse ist dabei die IMRT nach extrapleuraler Pneumonektomie (Ahamad et al. 2003). Größere randomisierte Studien sind ausstehend.

1.2.3 Multimodale Therapie

Da es mittels einzelner (single-modaler) Behandlungsstrategien bisher nicht gelingt, die Überlebenszeit der Patienten mit MPM deutlich zu verlängern, gibt es eine Vielzahl von multimodalen Therapieansätzen (Neragi-Miandoab 2006; Ceresoli et al. 2007). Die Eckpfeiler der multimodalen Therapie bilden dabei die chirurgische Resektion in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie.

Folgende Therapieansätze bestehen:

-Pleurektomie/Dekortikation + adjuvante Radiatio wurde retrospektiv bei 123 Patienten am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center von 1974-2003 ausgewertet und scheint keine effektive Behandlungsoption darzustellen (Gupta et al. 2005).

-Extrapleurale Pleuropneumektomie + adjuvante Radiatio mit 54 Gy bei 57 Patienten zeigte eine Mediane Überlebenszeit von 33,8 Monaten im Stadium I und II bzw. 10 Monaten im Stadium III und IV (Rusch et al. 2001).

-Intraoperative Radiotherapie (IORT) wurde an kleinen Patientengruppen untersucht, konnte jedoch aufgrund der erheblichen Toxizitäten nicht empfohlen werden. (Rosenzweig et al. 2005).

-Pleurektomie/Dekortikation + intrapleurale Chemotherapie wurde u.a. am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center durchgeführt mit intrapleuraler Gabe von Cisplatin und Mitomycin ggf. plus systemischer Chemotherapie (Rusch et al. 1994). Theoretisch soll der Vorteil in einer lokal möglichst hohen Medikamentendosis bestehen mit geringer systemischer Toxizität. Allerdings hatten 80% der Patienten dennoch ein lokoregionäres Rezidiv, möglicherweise auch aufgrund der eingeschränkten lokalen Gewebeaufnahme der Chemotherapie. An einem Kleintiermodell des MPM konnte jetzt demonstriert werden, dass die lokale Wirksamkeit von Cisplatin intrapleural durch Kombination mit einem chirurgisch Klebstoff (Vivostat) verstärkt wird (Lardinois et al. 2006). Durch eine intraoperative hyperthermische Cisplatin-Lavage konnte dosisabhängig ebenfalls ein Überlebensvorteil in einer aktuelleren Phase I-II Studie beobachtet werden (Richards et al. 2006). Patienten mit einem epithelialen Tumortyp und hochdosierter Cisplatin-Lavage hatten eine mediane Überlebenszeit von 26 Monaten.

-Extrapeurale Pleuropneumonektomie + IMRT bei zunächst 7 (Forster et al. 2003), später 63 Patienten (Rice et al. 2007) am MD Anderson Cancer Center zeigte eine herausragende lokale Tumorkontrollrate von 95% im bestrahlten Areal. Als führende Todesursache wurde eine Fernmetastasierung genannt. Allerdings folgten jetzt Berichte über die hohe Rate an Pneumonitiden mit tödlichem Ausgang (Allen et al. 2006), was eine gewisse Zurückhaltung gebieten sollte (Ceresoli et al. 2007).

-Extrapleurale Pleuropneumektomie + adjuvante Chemotherapie + Radiatio

Für diesen Therapieansatz kommen nur Patienten in gutem bis sehr guten Allgemeinzustand mit einem Tumorstadium I - III (in Einzelfällen auch Stadium IV, jedoch nur bis T4 N2 M0) in Frage. In Boston wurde von 1980 bis 1997 das bisher größte Kollektiv von 183 Patienten mit dieser multimodalen Therapie erfasst. Die Perioperative Mortalität lag bei 3,8% (7 Patienten). Die übrigen 176 Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 19 Monaten, die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 38% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 15% (Sugarbaker et al. 1999).

-Neoadjuvante Chemotherapie + Extrapleurale Pleurapneumonektomie + Radiatio. Zunächst am Universitätskrankenhaus Zürich (Weder et al. 2004), später in einer

multizentrischen Phase II Studie (Weder et al. 2006) wurde Cisplatin und Gemcitabine als neoadjuvante Chemotherapie verabreicht. 16 von 19 bzw. 45 von 61 Patienten konnten anschließend operiert werden, zumeist folgte anschließend eine postoperative Radiatio. Die mittlere Überlebenszeit betrug in beiden Studien bei den operierten Patienten 23 Monate. Auch im lokal fortgeschrittenen Stadium III-IV konnte nach induktiver Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine gefolgt von EPP und postoperativer Strahlentherapie mit 54 Gy eine mediane Überlebenszeit von 33,5 Monaten bei den 8 von 21 Patienten, die eine EPP erhielten erreicht werden (Flores et al. 2006). Im Gesamtkollektiv betrug die mediane Überlebenszeit 19 Monate. Die Resektionsrate in einer anderen Studie mit Carboplatin und Gemcitabine gefolgt von EPP und Radiatio mit 45 Gy war mit 81% deutlich höher. Hier betrug die mediane Überlebenszeit im Gesamtkollektiv 25,5 Monate (Rea et al. 2006). Einige Autoren sprechen von einer Verbesserung des mittleren Überlebens von 6 Monaten (best supportive care) auf 23 Monaten mit einer trimodalen Behandlung des MPM (Opitz et al. 2006). Es wurden mittels multimodaler Therapie höhere mediane Überlebenszeiten als bei historischen Kontrollgruppen oder Patienten, die eine weniger intensive Therapie erhielten, beobachtet. Diese Unterschiede beruhen teilweise jedoch auf einer unterschiedlichen Patientenselektion.

1.2.4 Chemotherapie

Eine Vielzahl der klassischen zytotoxischen Substanzen wurde in den letzten zwei Jahrzehnten auch beim MPM als Einzelsubstanz oder in Kombination getestet (Tomek et al. 2004; Pistolesi und Rusthoven 2004).

Anthrazykline

Das am häufigsten getestete Chemotherapeutikum beim MPM ist das Doxorubicin aus der Gruppe der Anthrazykline. Die ermutigenden Ansprechraten von ca. 20% in früheren Untersuchungen konnten aber in Nachfolgestudien nicht bestätigt werden (Aisner und Wiernik 1981). Realistisch gesehen scheint die Gesamtansprechraten der Anthrazykline bei weniger als 15% zu liegen (Tomek und Manegold 2004). Auch Caelyx, eine liposomales Doxorubicin mit veränderter Pharmakokinetik und sich daraus ergebendem günstigerem Toxizitätsprofil, erwies sich bei 35 Patienten (EORTC-Phase-II-Studie), mit einer Ansprechraten von 6% als wenig wirksam (Baas et al. 2000). In der Kombinationstherapie von Doxorubicin und Cisplatin wurden anfänglich in zwei Phase II-Studien viel

versprechende Ansprechraten von 46 bzw. 25% beschrieben (Henss et al. 1988; Ardizzoni et al. 1991), diese konnten durch eine randomisierte Studie der CALGG-B jedoch mit einer Ansprechrate von 14% nicht bestätigt werden.

Platinhaltige Substanzen

Intensiver wurden auch Cisplatin und Carboplatin überprüft. Als Monotherapie unter Verwendung von Standarddosierungen konnte eine Ansprechrate von lediglich 14 Prozent und ein medianes Überleben von 7,5 Monaten erreicht werden (Zidar et al. 1988). Höhere Cisplatin-Dosierungen oder die Gabe von Carboplatin brachten keine überzeugenden Verbesserungen der Ergebnisse (Mintzer et al. 1985; Vogelzang et al. 1990). In einer Meta-Analyse der Studien von 1965 bis 2001 wurde Cisplatin als die aktivste Einzelsubstanz beschrieben (Berghmans et al. 2002). Bei einer Kombinationsbehandlung von Cisplatin und Etoposid sind Ansprechraten von 12-24% zu erreichen (Eisenhauer et al. 1988; Planting et al. 1995; White et al. 2000), unter Cisplatin/Mitomycin bzw. Cisplatin/Vinblastin Ansprechraten von 25% (Chahinian et al. 1993; Tsavaris et al. 1994).

Alkylanzien

Die anfänglich sehr guten Ergebnisse mit der Hochdosis-Ifosfamid-Therapie (Alberts et al. 1988) konnten später nicht reproduziert werden (Krarup-Hansen 1996; Andersen et al. 1999). Auch in Kombination mit einer Hyperthermie zeigte sich geringe Effektivität (Bakhshandeh 2003).

Mitosehemmstoffe

Zu den wichtigsten Zytostatika bei der Behandlung zahlreicher solider Tumoren gehören die beiden **Taxane** Paclitaxel und Docetaxel. Taxane zeigten jedoch beim MPM keine Aktivität (Tomek et al. 2003; Steele und Klabatsa 2005). Die Rate der objektiven Tumorregressionen unter Paclitaxel-Monotherapie lag bei 9% mit einem medianen Überleben von 5 Monaten (Vogelzang et al. 1999). Durch Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin können die Ergebnisse offensichtlich nicht verbessert werden. Für den Einsatz innerhalb multimodaler Behandlungskonzepte erscheint Paclitaxel daher wegen seiner bescheidenen Effektivität aber beträchtlichen Toxizitäten ungeeignet (Juturi et al. 2001). Auch unter Docetaxel wurden nur bescheidene Ergebnisse erreicht, mit einer Ansprechrate von 5% (Belani et al. 1999).

Die älteren **Vinka-Alkaloide** Vinblastin und Vincristin erwiesen sich in Phase-II-Studien sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination als ineffektiv. Vinorelbin, ein

neueres, semisynthetisches Vinka-Alkaloid, scheint bislang der einzige Vertreter dieser Substanzgruppe zu sein mit einer nachgewiesenen Monoaktivität gegen MPM (Steele et al. 2000; Steele und Klabatsa 2005). In einer Studie mit 64 Patienten wurden Lebensqualität und Allgemeinzustand positiv beeinflusst mit einem objektiven Ansprechen von 21% und einer Krankheitsstabilisierung bei 63% der Patienten (Steele et al 2000).

Topoisomerase-I-Inhibitoren

Die beiden semisynthetischen **Camptothecin-Analoga** Irinotecan und Topotecan wurden größtenteils ebenfalls als unwirksam eingestuft (Maksymiuk et al. 1998; Kindler et al. 2000).

Gemcitabin

Mit dem Nukleosid-Analogen Gemcitabin als Monosubstanz konnten Ansprechraten von bis zu 31% (Bischoff et al. 1998) erreicht werden. In Kombination mit Cisplatin wurde sogar ein Ansprechen von 48% beschrieben, mit einer Besserung der tumorbedingten Schmerzen und der Dyspnoe bei der Mehrzahl der Patienten. Das mediane Überleben lag allerdings bei nur 41 Wochen (Byrne et al. 1999; Nowak et al. 2002).

Tabelle 1-3 Monoaktivität verschiedener Zytostatika bei MPM nach Tomek und Manegold 2004

Substanz	Patienten (n)	Studien (n)	Ansprechrare
Doxorubicin	66	2	11%
Epirubicin	69	2	12%
Liposomales Doxorubicin (Caelyx)	56	2	4%
Mitoxantron	62	2	5%
Cisplatin	59	2	14%
Carboplatin	88	3	11%
Cyclophosphamid	16	1	0%
Ifosfamid	109	4	7%
Vincristin/Vinblastin	43	2	0%
Vinorelbine	64	1	21%
Paclitaxel	60	2	5%
Docetaxel	41	2	10%
Gemcitabin	60	3	12%

Tabelle 1-4 Kombinationstherapien beim MPM nach Steele und Klabatsa 2005 und Reck 2006

Substanz	Patienten (n)	Ansprech- rate	Autoren
Doxorubicin/Cisplatin	24	25%	Ardizzoni 1991
Doxorubicin/Cisplatin/Mitomycin	24	20.8%	Pennuci 1997
Cisplatin/Mitomycin/Vinblastin	39	20%	Middleton 1998
Mitomycin/Methotrexat/Mitoxantron	22	31.8%	Pinto 2001
Gemcitabin/Cisplatin	22	16%	Van Haarst 2000
Gemcitabin/Cisplatin	21	48%	Byrne 1999
Gemcitabin/Cisplatin	53	33%	Nowak 2002
Pemetrexed/Cisplatin	226	41%	Vogelzang 2003
Raltitrexed/Cisplatin	126	23%	Van Meerbeck 2005
Oxaliplatin/Raltitrexed	30	30-35%	Fizazi 2003
Oxaliplatin/Gemcitabin	25	40%	Schütte 2003
Oxaliplatin/Vinorelbin	17	23%	Steele 2001

Neue Substanzen:

Ranpirnase (Onconase®)

Ranpirnase ist eine Anti-Tumor Ribonuklease, die aus Froscheiern gewonnen wird und sich zunächst in einer Phase-II Studien beim MPM als wirksam erwiesen hat, bei guter Verträglichkeit (Taub et al 1999, Mikulski et al. 2002). In einer späteren Phase-III-Studie mit 154 Patienten fanden sich kaum Unterschiede zwischen einer Monotherapie mit Ranpirnase oder Doxorubicin. Das mediane Überleben lag bei 7,7 bzw. 8,2 Monaten, das Einjahresüberleben betrug 30,7 bzw. 32% (Vogelzang et al. 2000).

Capecitabin (Xeloda®)

Eine Phase II-Studie der CALGB mit oraler Gabe von Capecitabin, einem Analogon des Nucleosids Cytidin, konnte bei 27 MPM-Patienten keine Effektivität zeigen (Otterson et al. 2004).

„Targeted Therapy“

In den letzten 2 Jahrzehnten wächst zunehmend das Verständnis der Molekularbiologie maligner Tumoren, die wiederum Hoffnungen auf Entwicklungen neuer individueller „maßgeschneiderter“ Therapien weckt (Reck 2006).

1) Cox-2 Inhibitoren

Die Cyclooxygenase-2 (Cox 2) kann beim MPM überexprimiert werden (Marrogi et al. 2000) und steht für eine ungünstige Prognose (Edwards et al. 2001). An Mäusen mit Mesotheliomen konnte gezeigt werden, dass die orale Einnahme eines Cox-2-Inhibitors wie Rofecoxib das Wachstum von kleinen Tumoren signifikant verzögerte (DeLong et al. 2003). Es besteht ein steigendes Interesse an der Entwicklung von neue Behandlungen basierend auf den Cox-2 Inhibitoren (Cardillo et al. 2005).

2) Hemmung von Rezeptortyrosinkinasen

Ähnlich wie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarziom zeigt sich auch beim MPM eine Überexpression des EGFR und anderer Wachstumsfaktorrezeptoren (Govindan et al. 2005; Destro et al. 2006; Edwards et al. 2006). Bei präklinischen Untersuchungen am Tumormodell konnte eine Effektivität eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (Gefitinib) gezeigt werden (Janne et al. 2000), dies wurde in klinischen Studien jedoch bislang meist nicht bestätigt.

-Imatinib (Glivec®) brachte in mehreren klinischen Studien enttäuschende Ergebnisse bezüglich Ansprechrate und Überlebenszeit von Mesotheliompatienten (Mathy et al. 2005; Porta et al. 2007).

-Gefitinib (Iressa®) wurde im Rahmen einer CALGB-Phase II Studie als Monosubstanz bei 43 nicht vorbehandelten Patienten mit MPM eingesetzt. Obwohl 97% der Patienten eine EGFR-Überexpression hatten, fand sich keine relevante klinische Aktivität des Gefitinibs (Govindan et al. 2005)

-Erlotinib (Tarceva®) zeigte bei 63 nicht vorbehandelten Mesotheliompatienten trotz der auffallend hohen EGFR-Expression in der Monotherapie ebenfalls keine Effektivität. (Garland et al. 2007).

-Vatalanib als Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor von VEGF und PDGF dagegen zeigte beim malignen Mesotheliom eine gering- bis mäßiggradige Monoaktivität (Jahan 2006)

3) Antiangiogenetische Therapie

Neben der Überexpression des VEGF-R findet sich auch eine Überexpression des VEGF (Konig et al. 2000; Strizzi et al. 2001). Die Höhe des VEGF-Spiegels wird in Kombination mit der Gefäßdichte als wichtiger prognostischen Faktor angesehen (Strizzi et al. 2001, Kindler et al. 2005). Andererseits stellt VEGF einen stimulierenden Faktor für die Proliferation von Mesothliomzellen dar. Eine Hemmung der Angiogenese wurde bisher in mehreren Studien beim MPM klinisch geprüft.

-Bevacizumab (Avastin®), ein monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Immunglobuline gegen den Wachstumsfaktor VEGF, brachte in der Therapie des MPM zusätzlich zu Cisplatin/Gemcitabin keine signifikanten Vorteile, weder im rezidivfreien Überleben, Gesamtüberleben, Ansprechen noch bezüglich der Grad-3/4-Toxizitäten (Kindler et al. 2005; Karrison et al. 2007).

-Sorafenib (Nexavar®), ein neuer oraler Multikinase-inhibitor (Inhibitor u.a. von VEGF-R2 und PDGF-R) ergab bei Patienten mit MPM in der Erst- und Zweitlinientherapie ein nur mäßiges Ansprechen und erreichte den primären Endpunkt der Studie ("Response Rate") nicht (Janne et al. 2007). Auffällig war das recht gute Überleben in der Zweitlinientherapie, was möglicherweise als Selektionseffekt erklärbar ist (Serke 2007).

-Vorinostat (SAHA, Zolinza®), ein Histondeacetylase-Inhibitor, zeigte in einer Phase I-Studie vielversprechende Ergebnisse und wird weiter in einer Phase III Studie gegen Placebo bei vorbehandelten Patienten untersucht (Kelly et al. 2005; Krug et al. 2006).

-Belinostat (PXD101), ein kleinmoleküliger Histon-Deacetylase-Hemmer der Klasse I und II, kann sowohl intervenös als auch oral verabreicht werden, ist jedoch in der Monotherapie des rekurrenten MPM wenig effektiv (Ramalingam et al. 2009).

-Bortezomib (Velcade®), ein Proteasom-Inhibitor, zeigte in präklinischen Untersuchungen Aktivität (Gordon et al. 2008) und wird in einer internationalen multizentrischen Phase II Studie derzeit untersucht (Sartore-Bianchi et al. 2007).

-Thalidomid erlebt aufgrund seiner antiangiogenetischen Eigenschaften gegenwärtig eine „Renaissance“ in der zielgerichteten Tumorthherapie und wurde auch beim MPM getestet. Bei 40 Patienten konnte durch die orale Gabe eine Stabilisierung des MPM-Tumors über mindestens 6 Monate erreicht werden (Baas et al. 2005).

-Tetrathiomolybdat senkt den Kupferspiegel und hemmt damit einen wichtigen Kofaktor der Neoangiogenese. Nachdem eine antiangiogenetische Aktivität im Tiermodell nachgewiesen werden konnte, wurde das Medikament im Rahmen von kleinen Studien als adjuvante Therapie nach vorangegangener Operation geprüft (Reck 2006). An einem selektierten Kollektiv mit kleinen Patientenzahlen fand sich ein medianes progressionfreies Überleben von 22,5 Monaten (Stadium I und II) bzw. 7 Monaten (Stadium III) (Pass in Reck 2006).

Als weitere mögliche Substanzen könnten Matrixmetalloproteinasen, insulinähnliche Wachstumsfaktoren sowie Immunotoxine von Interesse sein.

Antifolate

Zu den drei Hauptgruppen der Antimetabolite zählen neben den Purin-Analoga (u.a. Mercaptopurin, Fludarabin etc.) und den Pyrimidin-Analoga (u.a. Gemcitabin, Fluorouracil, Capecitabin) auch die Folsäure-Analoga, auch genannt Antifolate. Die Antifolate scheinen die aktivste Substanzgruppe zur chemotherapeutischen Behandlung des MPMs zu sein (Gatzemeier 2004).

Tabelle 1-5 Antifolate beim MPM (nach Reck 2006 und Tomek 2004)

Therapieschema	Patienten (n)	Ansprech (%)	ÜZ (Mon.)	Autor
Trimetrexat	51	12%	8,9	Vogelzang 1994
Edatrexat	20	25%	9,6	Kindler 1999
Edatrexate/LV Rescue	38	16%	6,6	Kindler 1999
Pemetrexed/Cisplatin	11	45%	KA	Thödtmann 1999
Pemetrexed/Carboplatin	25	32%	15	Hughes 2002
Pemetrexed	62	6%	10,7	Scagliotti 2003
Methotrexat/Mitoxantron/Mitomycin	22	32%	13,5	Pinto 2001
Methotrexat/INF γ	24	29%	17	Halme 1999
Methotrexat	60	37%	11	Solheim 1992
DHAC	42	17%	6,7	Vogelzang 1997
Raltitrexed/Oxaliplatin	30	30%	KA	Fizazi 2000
Raltitrexed/Cisplatin	125	24%	11.5	Van Meerbeeck 2005

a) ältere Antifolate

Antifolate kamen in den späten 1940er Jahren erstmals zum Einsatz, zunächst als Aminopterin und wenig später als Methotrexat (Calvert 2002). Bereits mit älteren Antifolaten wie Methotrexat und Edatrexat konnten vergleichsweise gute Ergebnisse beim MPM mit Ansprechraten von 37% (Solheim et al. 1992) bzw. 25% (Kindler et al. 1999) erzielt werden. Die mediane Überlebenszeit betrug 11 Monate, wobei besonders Patienten mit epithelialer Histologie profitierten (Solheim et al. 1992).

b) Raltitrexed

Das Quinazolon Raltitrexed (ZD 1694, Tomudex®) ist ein Antifolat der neuen Generation und gilt als potenter und spezifischer Inhibitor der Thymidylat-Synthase, hemmt jedoch nicht die GARFT. Als Monosubstanz in einer EORTC-Phase-II-Studie zeigte sich bei 5 von 24 auswertbaren Patienten eine Tumorteilremission (Baas et al. 2002). Auch in der Kombination mit Oxaliplatin zeigte sich eine gewisse Aktivität beim MPM (Fizazi et al. 2003). Dagegen wurde Raltitrexed-Oxaliplatin in der Secondline-Therapie des MPM als inaktiv beschrieben (Porta et al 2005). Eine EORTC-Phase-III-Studie bei 245 Patienten mit Cisplatin bzw. Cisplatin/Raltitrexed zeigte zwar einen gewissen Vorteil bezüglich

Überleben und Lebensqualität im Kombinationsarm, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Bottomley et al. 2006).

c) Pemetrexed

Während die klassischen Zytostatika meistens nur ein isoliertes Stoffwechsel-Enzym hemmen, beruht das zytostatische Wirkprinzip von Pemetrexed als sogenanntes „Multi-targeted Antifolat“ (MTA) auf einer Inhibition von mindestens drei Schlüssel-Enzymen der DNA- und RNA-Synthese (Goldman und Zhao 2002). Im folgenden Kapitel werden Biochemie, Wirkmechanismus und bisherige Studien mit Pemetrexed näher beschrieben.

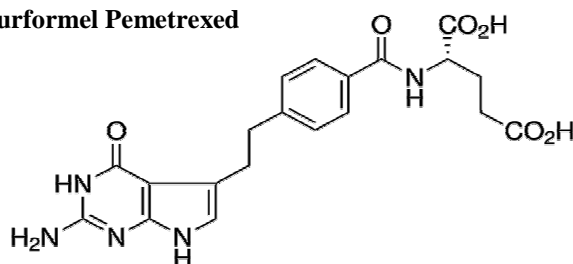
1.3 Pemetrexed

Pemetrexed (Alimta®) ist das erste zugelassene Krebsmedikament zur Behandlung des malignen Pleuramesothelioms weltweit. Die Molekularstruktur von Pemetrexed wurde von Edward C. Tylor an der Universität Princeton, New Jersey, USA in Zusammenarbeit mit dem internationalen Pharmaunternehmen Eli Lilly and Company entwickelt. Am 5. Februar 2004 wurde Pemetrexed als erster Folsäure-Antagonist der neuen Generation von der U.S. Food and Drug Administration zur Behandlung des MPM in den USA zugelassen, seit Juli 2004 auch zur Rezidiv-Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Im September 2004 erteilte auch die Europäische Kommission die Zulassung für diese zwei Indikationen, die Markteinführung in Deutschland erfolgte im November 2004 (Scagliotti und Novello 2003; Hazarika et al. 2004; Gatzemeier 2004; Sudoh 2008).

1.3.1 Biochemie und Pharmokokinetik

Die Summenformel lautet $C_{20}H_{21}N_5O_6$ (Pemetrexed) bzw. $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$ (Pemetrexed-Dinatriumsalz). Der chemische Name ist **2-[4-[2-(4-amino-2-oxo-3,5,7-triazabicyclo-[4.3.0]nona-3,8,10-trien-9-yl)- ethyl]benzoyl]-aminopentandicarbonsäure.**

Abbildung 1-1 Strukturformel Pemetrexed

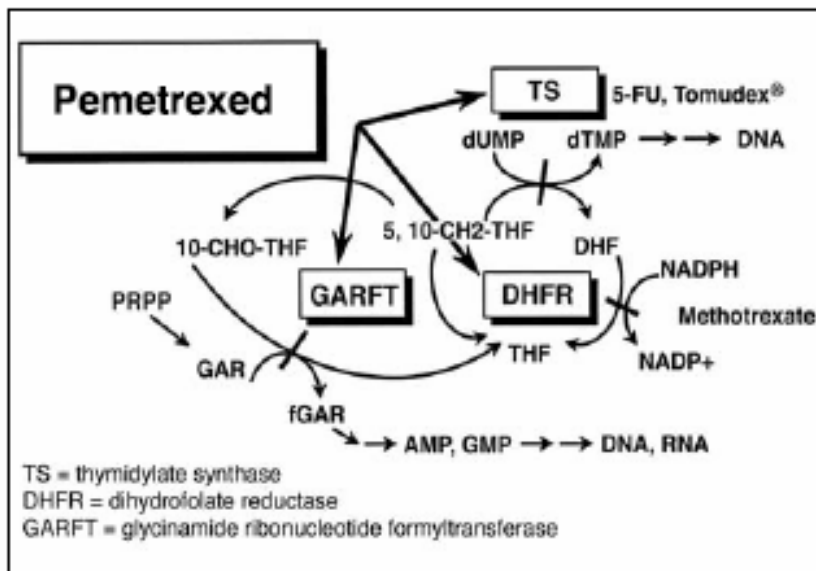


Pemetrexed ist ein Pyrrolo-(2,3-d)-Pyrimidin-Folsäure-Analogon, das im Gegensatz zu anderen vergleichbaren Substanzen an mehreren Stellen in den Folatmetabolismus eingreift. Das Molekulargewicht beträgt 427.411g/mol. Aufgrund des niedrigen Verteilungsvolumen von 9 l/m², verteilt sich Pemetrexed nach i.v. Gabe nur wenig im Gewebe. Die Plasmaproteinbindung beträgt 81%, die Halbwertszeit 3.5 Stunden. Nach 24 Stunden werden ca. 70 bis 90% der Dosis unverändert über die Nieren ausgeschieden (Curtin und Hughes 2001; Goldman und Zhao 2002; Adjei 2003; Calvert 2004)

1.3.2 Wirkmechanismus

Pemetrexed ist ein moderner Folsäure-Antagonist (Antifolat) und gehört damit zu den Antimetaboliten. Während die älteren Antifolate wie Aminopterin und Methotrexate lediglich die DHFR hemmten, verfügt Pemetrexed jedoch über einen innovativen Wirkmechanismus und hemmt als so genannter Multi-Target-Enzym-Inhibitor mindestens drei Folat-abhängige Schlüsselenzyme der DNS- und RNS-Synthese.

Abbildung 1-2 Folatstoffwechsel und Pemetrexed



Pemetrexed hemmt die Enzyme Thymidylat-Synthase (TS), Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) und Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (GARFT) und greift somit an mehreren Stellen der DNS- und RNS-Synthese ein.

-TS wandelt den RNS-Baustein mit der Base Uracil in das DNS-Analogon mit der Base Thymidin (Pyrimidin) um, woraus das DNS-Nukleotid Thymidylat entsteht. Dies geschieht mit Hilfe von Folaten.

-DHFR regeneriert die Folate, die bei der Umformung des Thymidylats beteiligt sind.

-GARFT fördert den Aufbau der Purine (Adenin, Guanin) für die RNS-Synthese.

Es werden sowohl die Purin als auch die Pyrimidin-Synthese gestört (Paz-Ares et al. 2003; Harrison und Scott 2003; Calvert 2004; Zhao und Goldmann 2004; Villela et al. 2006).

1.3.3 Studienüberblick Pemetrexed

Erste Phase I und II Studien mit Pemetrexed

Initial wurden drei Phase I Studien mit Pemetrexed als Einzelsubstanz durchgeführt, bei denen Pem als Infusion über 10 Minuten ohne Vitaminsubstitution verabreicht wurde (Hanuske et al. 2004). Dosislimitierende Toxizität war die Neutropenie.

Für das MPM entscheidend waren Beobachtungen im Rahmen einer Phase-I-Studie, in die insgesamt 56 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren eingeschlossen wurden (Thödtmann et al. 1999). Die Kombination von Pem und Cisplatin in jeweils verschiedenen Dosierungen zeigte eine antitumorale Wirksamkeit bei kolorektalen Karzinomen, Hals-Kopf Tumoren, dem malignem Pleuramesotheliom und dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Dabei wurden 13 Mesotheliom-Patienten behandelt, bei denen in 5 von 11 auswertbaren Fällen eine Teilremission erreicht werden konnte. Die Pharmakokinetik von Pem wurde dabei nicht durch Cis bzw. die begleitende Hydratation beeinflusst. Dosislimitierende Toxizität war auch hier die Neutropenie.

Für die weiteren klinischen (Phase II-) Studien ergab sich daraus das Schema Pem 500mg/m² als 10-min-Infusion gefolgt von Cis 75mg/m² als 2-Std-Infusion jeweils an Tag 1, alle 21 Tage (Thödtmann et al 1999).

Auch die Phase II Studien zeigten bereits früh eine antitumorale Aktivität bei verschiedenen Tumorarten unter anderem beim Mesotheliom, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, Brust- und Darmkrebs sowie Gebärmutterhalskrebs, HNO-Tumoren und Blasen Tumoren (Manegold 2002; Hanuske et al. 2004, Budde und Hanna 2004, Scagliotti 2005).

Diese viel versprechenden Ergebnisse forcierten die klinische Entwicklung von Pemetrexed beim MPM beträchtlich und führten zur Initiierung von zwei internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase II bzw. Phase III Studien:

-In der Phase II-Studie mit Pem Mono beim MPM wurden 62 Patienten mit Pem 500mg/m² jeweils Tag 1 alle 3 Wochen behandelt (Scagliotti et al. 2003). Die Ansprechrate lag bei 14,5% und das mediane Überleben bei 10,7 Monaten.

-In die bislang größte prospektiv randomisierte Phase III-Studie („EMPHACIS“ – Evaluation of Mesothelioma in an Phase III Study of Alimta with Cisplatin) wurden in knapp zwei Jahren 456 Patienten aufgenommen (Vogelzang et al 2003). Die Kombination von Pem/Cis ergab gegenüber Cis alleine einen signifikanten Überlebensvorteil von 12,1 Monaten gegenüber 9,3 Monaten. Auch die Ansprechrate war besser (41,3% gegenüber 16,7%), mit einer verlängerten Zeit bis zum Tumorprogress (5,7 Monate gegenüber 3,9 Monaten). Die Behandlungsergänzung mit Vitamin B12 und Folsäure führte zu einer reduzierten Toxizität bei gleich bleibender Wirksamkeit.

Pemetrexed und Carboplatin

Phase-I-Daten liegen auch zur Kombinationstherapie von Pem und Carbo bei 27 Patienten vor (Hughes et al. 2002). Die dosislimitierende Toxizität bestand ebenfalls in einer Neutropenie Grad 4, die maximal tolerierbare Dosis lag bei Pem 500mg/m² und Carbo AUC 6. Als Schema für die weiteren klinischen (Phase II-) Studien wurden Pem 500mg/m² und Carbo AUC 5 empfohlen. Die Ansprechrate lag bei 32% (8 Teilremissionen bei 25 auswertbaren Patienten), die Zeit bis zur Progression betrug 10 Monate, die mediane Überlebenszeit 15 Monate.

Es folgten verschiedene Pemetrexedkombinationen in mehreren Studien:

Tabelle 1-6 Pemetrexed beim Pleuramesotheliom

Therapie	Autor	Patienten Anzahl	Ansprechrate
Pem/Cis	Thödtmann 1999	11	45%
Pem/Carbo	Hughes 2002	25	40%
Pem Mono	Scagliotti 2003	62	6%
Pem/Cis vs. Cis	Vogelzang 2003	226	41,3%
Pem/Carbo	Ceresoli 2006	87	20%
Pem/Carbo	Castagneto 2006	76	25%
Pem/Gemcitabin	Janne 2006	96	10-24,5%
Pem/BSC vs. BSC (Zweitlinie)	Jassem 2006	123	19,2%
Pem Erhaltungstherapie	Van den Bogaert 2006	13	23%
Pem ± Carbo (Zweitlinie)	Sorensen 2006	39	23%

1.3.4 Nebenwirkungen

Pemetrexed gilt prinzipiell als gut verträglich. Dosisbegrenzend sind jedoch schwere Toxizitäten, die sich besonders in Vitamin B12 und Folsäure-Mangelzuständen äußern. Als Marker für solche Mangelzustände wird dabei das Homocystein (Symanowski et al. 2006) eingesetzt.

Rolle des Vitamin B12

Ein Großteil der Toxizitäten ist auf die Antagonisierung der Folsäurewirkung zurückzuführen. Klinische Erfahrungen zeigen, dass die Toxizität mit der begleitenden Gabe von Vitamin B12 und Folsäure wesentlich verbessert werden kann. Eine konsequente Vitaminsupplementation führte zu einer signifikanten Reduktion der hämatologischen und der nicht-hämatologischen Toxizität (Bunn et al. 2001; Calvert 2002). Daher wird die Substitution (Folsäure täglich p.o., Vitamin B12 i.m. alle 9 Wochen) nun allgemein empfohlen. Außerdem sollte im Rahmen einer Alimta-Therapie prophylaktisch Dexamethason gegeben werden, um die Hauttoxizitäten („skin rash“) zu mildern.

Kapitel 2 Ziel und Fragestellung

Meine Ziele in der vorliegenden Arbeit sind

- 1) die Erfassung wesentlicher Aspekte der Epidemiologie, Diagnostik, Therapieverfahren und Prognose des malignen Mesothelioms und davon ausgehend
- 2) eine Bewertung des Stellenwertes einer Chemotherapie mit Pemetrexed als Monotherapie und in Kombination mit Carboplatin beim malignen Mesotheliom.

Im Einzelnen bearbeitete ich dazu folgende Fragestellungen:

- Entsprechen die Patientencharakteristika einschließlich Alter, Geschlechtsverteilung, Allgemeinzustand und Raucherstatus den in der Literatur genannten Angaben? Bei wievielen Patienten ist eine Asbestexposition erinnerlich? Welche histologischen Subtypen liegen vor? Gibt es typische Symptome und Tumormanifestationen?
- Haben die Mesotheliompatienten heutzutage weiterhin einen heterogenen Krankheits- und Behandlungsverlauf? Welche diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten kommen tatsächlich zum Einsatz? Welche Arten der Chemotherapie werden zurzeit bei Patienten mit MPM angewendet?
- Wie unterscheidet sich die Effektivität einer Chemotherapie in Hinblick auf die Therapeutische Situation (Erstlinie versus Zweitlinie)?
- Welche Unterschiede bestehen zwischen der Monotherapie und einer platinbasierten Kombinationstherapie?
- Leiden die Patienten unter Pemetrexed-typischen Nebenwirkungen? Wie werden diese beschrieben? In welcher Häufigkeit und Stärke treten hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten auf?
- Wie wird der Therapieerfolg radiologisch und klinisch (Remission, Tumorkontrollrate, Ansprechrate, progressionfreie Zeit, Überlebensdaten, etc.) beurteilt?
- Lassen sich anhand der untersuchten Patienten und Tumorcharakteristika in Korrelation zum Therapieergebnis prognostische Faktoren erkennen?

Kapitel 3 Patienten, Material und Methoden

Anhand eines Kollektivs von 87 Patienten mit einem fortgeschrittenen, nicht-operablen malignen Mesotheliom, die im Krankenhaus Großhansdorf in der Zeit von Februar 2003 bis Dezember 2004 behandelt wurden, habe ich die Daten erhoben. Die Patienten nahmen an einem Behandlungsprogramm (EAP) mit Pemetrexed teil.

3.1 Ein-/ Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Histologisch gesichertes, malignes Mesotheliom, das nicht kurativ operiert werden konnte
- Performance Status \geq 70% laut Karnofsky-Index
- Alter \geq 18 Jahre
- Adäquate Organfunktion, dies beinhaltet:
ausreichende Knochenmarksreserve (Neutrophile Granulozyten (ANC) \geq 1.5 / μ l; Thrombozyten \geq 100/ μ l; Hämoglobin \geq 9 g/l), Leberfunktion (Bilirubin \leq 1.5fache des oberen Normwertes; AP/GOT/GPT \leq 3.0fache des oberen Normwertes; bei Lebermetastasen \leq 5fache des oberen Normwertes), Nierenfunktion (Kalkulierte Kreatininclearance \geq 45 ml/min nach Cockcroft-Gault- Formel)
- ausreichende Kontrazeption während der Studienmedikation und bis drei Monate anschließend
- Einwilligungserklärung des Patienten

Ausschlusskriterien:

- Verabreichung einer anderen Prüfsubstanz innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn
- Radiotherapie innerhalb der letzten zwei Wochen
- Pleurodese innerhalb der letzten zwei Wochen
- Schwangerschaft oder Stillen
- Aktive Infektion
- Schwere systemische Begleiterkrankungen (onkologische Notfälle einbegriffen)
- Unmöglichkeit ASS oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika (einschließlich Cox-2-Inhibitoren oder Salicylate mit einer langen Halbwertszeit) 5 Tage vor

Therapie bis 2 Tage nach Therapie abzusetzen (für langwirksame Agenzien wie Piroxicam etc. 8 Tage)

- Unfähigkeit oder Ablehnung Vitamin B12 oder Folsäure einzunehmen
- Unterernährung oder Gewichtsverlust > 10% innerhalb der letzten 6 Wochen

Weitere Anmerkungen:

- Die Patienten konnten sowohl chemo-naiv sein als auch zuvor eine oder mehrere Chemotherapien erhalten haben.
- Messbare Tumorerläsionen waren nicht erforderlich.
- Die Patienten wurden klinisch nach den Kriterien der International Mesothelioma Interest Group Tumor Node Metastasis (IMIG TNM) eingestuft.
- Eine vorherige Pleurodese und/oder Strahlentherapie war möglich, diese musste jedoch mindestens 14 Tage vorher abgeschlossen sein, um eine inflammatorische Reaktion zu verhindern.
- Patienten mit angemessen behandelten, asymptomatischen Hirnmetastasen, die keine Kortikosteroid-Behandlung benötigen, konnten aufgenommen werden.
- Die Patienten mussten in der Lage sein, die Protokollvorschriften einzuhalten, wobei eine geografische Nähe des Wohnorts zum Behandlungsort nötig war, um ein Follow-up zu gewährleisten.

3.2 Behandlungsoptionen/ Medikation

Chemotherapie

Es standen drei Behandlungsoptionen zur Verfügung, die nach Ermessen des Prüfarztes frei wählbar waren:

Behandlungsoption 1: Pemetrexed Monotherapie

Pemetrexed 500 mg/m² i.v. an Tag 1 (über ca. 10 Minuten)

Behandlungsoption 2: Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin

Pemetrexed 500 mg/m² i.v. an Tag 1 (über ca. 10 Minuten)

Carboplatin AUC 5 i.v. an Tag 1 (über ca. 30-60 Minuten)

Behandlungsoption 3: Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin

Pemetrexed 500 mg/m² i.v. an Tag 1 (über ca. 10 Minuten)

Cisplatin 75 mg/m² i.v. an Tag 1 (über ca. 2 Stunden)

jeweils alle 21 Tage

Begleitmedikation

Folgende Begleitmedikation war in allen drei Behandlungsarmen obligat vorgeschrieben:

- Dexamethason 2x täglich 4 mg oral (Tag –1, 1 und 2)
d.h. am Tag vor/ am Tag/ und am Tag nach jeder Chemotherapie
- Folsäure 350-600µg oral täglich
beginnend mindestens 1 Woche vor Therapiebeginn
bis 3 Wochen nach Therapieende
- Vitamin B12 1000µg i.m. alle 9 Wochen
beginnend mindestens 1 Woche vor Therapiebeginn
bis 3 Wochen nach Therapieende

3.3 Vorgehensweise bei der Datenerhebung

Die Daten habe ich durch persönliche oder telefonische Patientenbefragung, anhand der vorliegenden Krankenakten, mit Hilfe von Patienten-Symptomenfragebögen und durch telefonischen Angaben der zuletzt behandelnden Ärzten oder der Angehörigen erhoben. Erfasst habe ich dabei

- Patientenbezogene Daten:

Geschlecht, Nationalität, Raucherstatus, Asbestexposition, berufliche Tätigkeit, sowie Alter, Größe, Gewicht, RR, Puls, Karnofski-Index bei Studienbeginn

- Diagnostik des Tumors

Zeitpunkt und Art der Erstdiagnose, Art des Probenmaterials, Histologischer Haupttyp, Seitenlokalisation, Tumorstadium bei Studieneinschluss, Metastasen, Pleuraerguss,

- Vor- und Nachbehandlung:

Anzahl, Art, Zeitpunkt und Erfolg vorheriger Chemotherapien, Operation, Pleurodese, Radiatio und nachfolgende Chemotherapien

- Studienergebnisse:

Mono- oder Kombinationstherapie, Anzahl der Zyklen, Einzeldosis, Gesamtdosis, Dosisreduktion, Abbruch-Datum und Grund, Best Response, Overall Response, Time to Progress, Überlebensdaten, ggf. Todeszeitpunkt

- Toxizität:

Symptome vor Studienbeginn, Nebenwirkungen laut CTC, Serious Adverse Events, Hämatologische Toxizität, Thrombozytose, LDH, Leberwerte

Die Datenerhebung endete am 01.09.2006.

Ethikkommission

Die Studie wurde nach den GCP-Leitlinien in Übereinstimmung mit den international gültigen Ethikrichtlinien (Deklaration von Helsinki) durchgeführt und von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein [Aktenzeichen III/EK (I) vom 27.09.02] genehmigt.

3.4 Statistische Methoden

Die aus den Krankenakten und Gesprächen erhobenen Daten und die Laborergebnisse habe ich in das Computer-Programm Microsoft-Excel und in das Datenbank-Programm Microsoft-Access (Microsoft, Redmond, USA) eingegeben. Um die Statistik zu erheben habe ich das statistischen Analyseprogramm SPSS for Windows (Version 13) benutzt.

Überlebenskurven berechnete ich mittels der Kaplan-Meier Methode und verglich diese mittels des log-rank Tests. Das Cox-Modell benutzte ich für die Schätzung der Hazard Ratios. Die Analyse der Überlebenszeiten wurde entsprechend der Intention to Treat durchgeführt. Nicht-parametrische Testverfahren wurden für Gruppenvergleiche herangezogen. Den Chi-square Test setzte ich zum Proportionsvergleich ein. Neben unpaarigen t-Tests, dem Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test, Häufigkeitsvergleichen und Kreuztabellen verwendete ich Varianz-Analysen (Einweg-ANOVA und Multivarianz-Analyse). Für die Bewertung der Toxizität wurden alle Patienten, die wenigstens einen Zyklus Chemotherapie komplettierten, herangezogen.

Kapitel 4 Ergebnisse

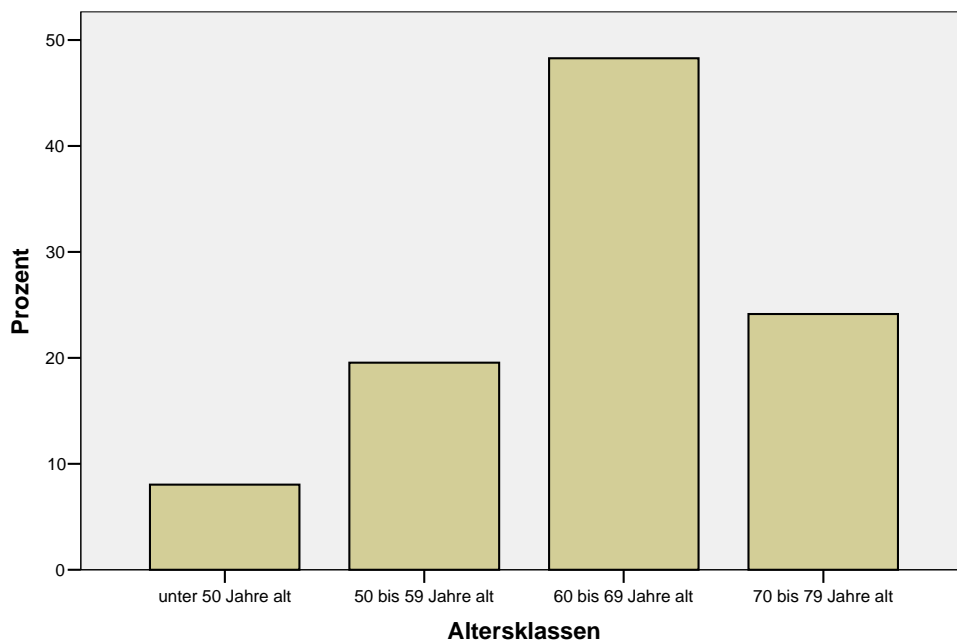
4.1 Patientencharakteristika

Ich untersuchte die Daten von insgesamt 87 Mesotheliom-Patienten, die von Februar 2003 bis Dezember 2004 in das Behandlungsprogramm eingeschlossen wurden. 45 Patienten erhielten eine Monotherapie mit Pemetrexed, 42 Patienten die Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Carboplatin. Kein Patient wurde an unserem Zentrum in den Behandlungsarm Pemetrexed und Cisplatin eingeschlossen.

4.1.1 Altersverteilung

Bei Beginn der Studie betrug das durchschnittliche Alter aller Patienten im Median 65 Jahre. Der jüngste Patient (männlich) war 42 Jahre, der älteste Patient (männlich) 77 Jahre alt. Die Altersverteilung war in beiden Therapiearmen annähernd gleich und entsprach in der Monotherapie-Gruppe im Median 64 Jahren (44 bis 77 Jahre) gegenüber 65,5 Jahren (42 bis 74 Jahre) im Kombinationsarm.

Abbildung 4-1 Altersklassen



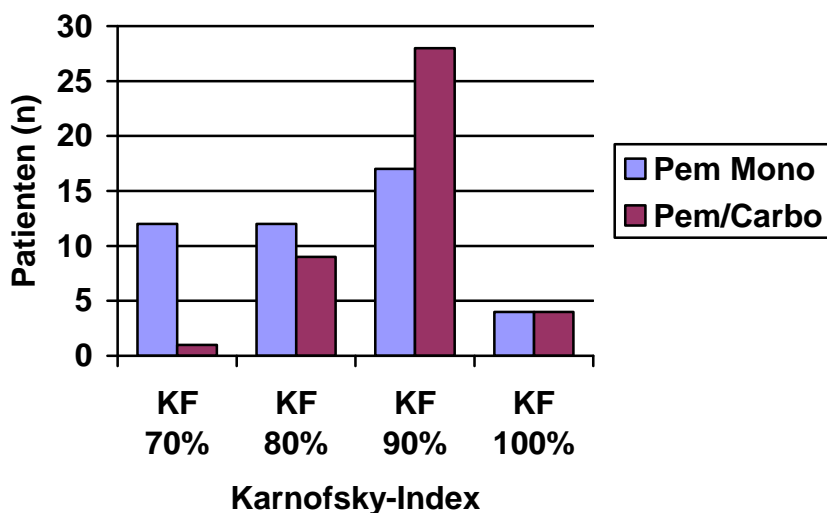
4.1.2 Geschlechtsverteilung

Das untersuchte Gesamtkollektiv (n = 87) umfasste 76 Männer (87,4%) und 11 Frauen (12,6%). Dies entspricht einem Geschlechtsverhältnis m/w von 6,9:1. Die Geschlechtsverteilung Männer zu Frauen war in beiden Behandlungsarmen mit 40 / 5 (Pem) und 36 / 6 (Pem/Carbo) im Wesentlichen übereinstimmend.

4.1.3 Allgemeinzustand

Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, befanden sich zumeist (n = 74) in einem guten Allgemeinzustand entsprechend einem Karnofsky-Index von mindestens 80%. Laut der ECOG Performance Status Skala waren 9% der Patienten (n = 8) zu einer normalen körperliche Aktivität fähig ohne Angabe von Krankheitssymptomen (ECOG 0, entsprechend KF-Index 100%). Eine mäßig eingeschränkten körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit (ECOG 1, KF-Index 80 bis 90%) hatten 76% der Patienten (n = 66). Bei 15% der Patienten (n = 13) war eine normale Aktivität und Arbeit nicht möglich (ECOG 2 bzw. KF-Index 70%).

Abbildung 4-2 Allgemeinzustand



Vitalparameter

Bei allen Patienten wurden vor Beginn der Chemotherapie Vitalparameter einschließlich Blutdruck, Puls, Größe, Gewicht und Körperoberfläche erhoben.

Der Blutdruck der Patienten lag im Mittel bei RR 135 / 80 mmHg. Die systolischen Werte schwankten dabei zwischen 80 und 200 mmHg, die diastolischen Werte zwischen 50 und 110 mmHg. Die mittlere Herzfrequenz betrug 87 (62 bis 148) Schläge pro Minute.

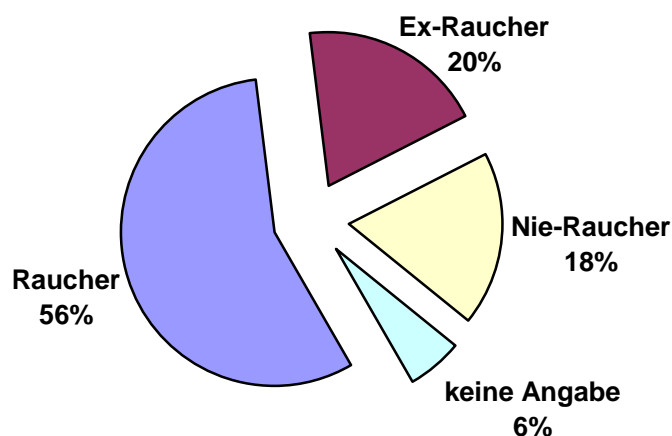
Die Patienten hatten eine durchschnittliche Körpergröße von 174 cm (154 bis 195 cm) bei einem Gewicht von 77 kg (50 bis 113 kg). Dabei waren die Frauen erwartungsgemäß kleiner (Median 164cm) und leichter (Median 61 kg) als die Männer (Median 175 cm und 78 kg). Die Körperoberfläche (Body Surface Area = BSA) aller Patienten betrug im Median 1,89m² (1,52 bis 2,4 m²).

Wesentliche Unterschiede bei Erhebung der Vitalparameter ließen sich in den beiden Behandlungsarmen nicht feststellen.

4.1.4 Raucher

Unter den 87 Patienten fanden sich aktuell 49 Raucher (56%) und 17 ehemalige Raucher (20%) entsprechend zusammen 76%. 18% der Patienten (n = 16) gaben an, nie geraucht zu haben. Bei 5 Patienten fehlt eine Angabe zum Raucherstatus. In beiden Therapiearmen waren die Rauchgewohnheiten ähnlich verteilt.

Abbildung 4-3 Rauchgewohnheiten



4.1.5 Asbest

Eine berufliche Asbestexposition war bei 83% der Patienten (n = 72) bekannt, bei weiteren 6% der Patienten (n = 5) bestand ein privater Asbestkontakt (Nachtspeicheröfen, am Kamin Asbestplatten verlegt, Vater in Asbestspinnerei tätig). Lediglich 9 Patienten (10%) konnten sich an keinerlei Asbestkontakt erinnern, 3 dieser Patienten hatten ein Peritonealmesotheliom. Bei einem Patienten fehlt eine Angabe zum möglichen Asbestkontakt.

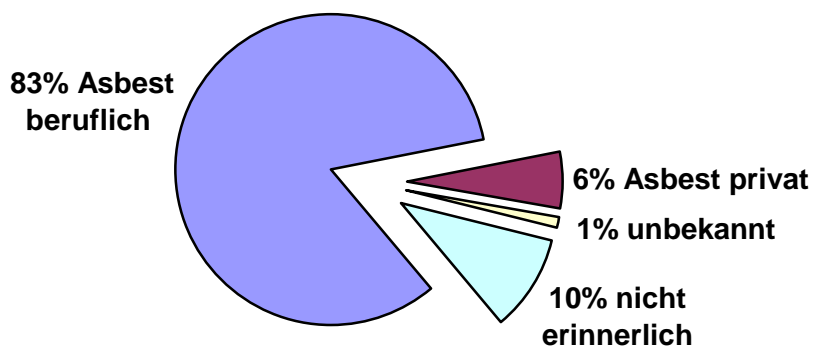
Die nachfolgende Tabelle gibt die beruflichen Tätigkeiten der Patienten wieder:

Tabelle 4-1 Art und Anzahl der beruflichen Tätigkeiten der Patienten (n = 87)

Beruf	n	%	Beruf	n	%
Schiffsbau/Werftarbeiter	18	21%	Isolierer	1	1%
Schlosser	11	13%	Sanitärtechniker	1	1%
Asbestverarbeitung	10	11%	Heizungsmonteur	1	1%
Elektriker	8	9%	Kraftfahrer	1	1%
Ingenieur/Architekt	7	8%	Müllabfuhr	1	1%
Tischler/Zimmerer/Dachdecker	6	7%	Zahntechniker	1	1%
Bürotätigkeit	6	7%	Polsterin	1	1%
Maler/Lackierer	5	6%	Badehelfer	1	1%
Kfz-Arbeiter	3	3%	Arzt (Internist)	1	1%
Maurer	2	2%	Küchenhilfe	1	1%
Feinmechaniker	2	2%	Erzieherin	1	1%
Theatermeister (Asbestvorhänge)	1	1%	Musiker (Trompete)	1	1%
Gießereiarbeiter, Kranführer	1	1%			

Einige Patienten haben innerhalb ihres Berufslebens verschiedene Tätigkeiten ausgeübt, so dass hier Mehrfachnennungen erfolgt sind.

Abbildung 4-4 Asbestexposition



4.1.6 Histologie

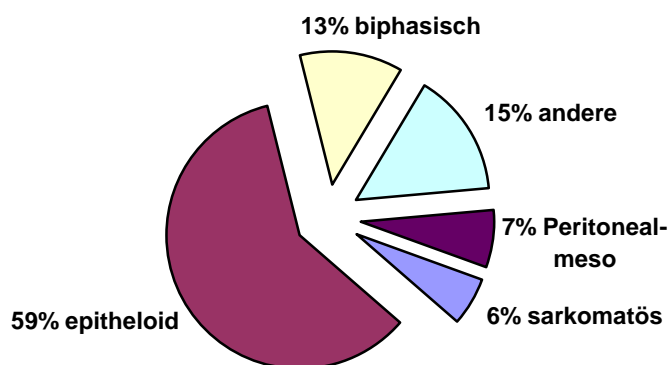
Nach dem führenden histologischen Wachstumstyp konnte in 60% der Fälle ein vorwiegend epithelialer Typ (n = 52), gefolgt von 13% biphasischen (n = 11) und 6% sarkomatösen (n = 5) Pleuramesotheliomen unterschieden werden. 6 Patienten hatten ein Peritonealmesotheliom, welches in 3 Fällen ebenfalls epithelial differenziert war. Bei 13 Patienten lagen andere, seltene Subtypen vor oder eine nähere histologische Einordnung war nicht möglich bzw. nicht erfolgt.

Tabelle 4-2 Tumorhistologie

	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
	n	%	n	%	n	%
Epitheloid	52	60%	26	57,8%	26	61,9%
Biphasisch	11	13%	7	15,5%	4	9,5%
Sarkomatös	5	6%	2	4,4%	3	7,1%
Andere	13	15%	7	15,5%	6	14,3%
Peritonealmeso	6	7%	3	6,7%	3	7,1%

Zu den seltenen Subtypen zählten papilläre Mesotheliome (Pat. 48 und Pat.72), ein fibröses Mesotheliom (Pat. 83), ein Karzinosarkom (Pat. 87) sowie DD ein niedrig differenziertes, nicht verhornendes spindelzellig differenziertes Plattenepithelkarzinom (Pat. 58).

Abbildung 4-5 Histologische Subtypen



Hyaluronsäure

Eine Messung der Hyaluronsäure wurde bei 13 Patienten (12x im Pleuraerguß, 1x Aszites-Punktion) durchgeführt. Im Median lag der Wert bei 117,2 mg/l (13,3 bis 740 mg/l). Nur bei einem Patienten lag der Wert unter dem cut off Wert von 30mg/l, was damit nicht für ein malignes Mesotheliom sprach. Histologisch wurde bei diesem Patienten mittels VATS ein Frühmesotheliom gesichert.

4.1.7 Tumorausdehnung

Das Pleuramesotheliom ging bei 52 Patienten von der rechten Thoraxseite aus, bei 29 Patienten war primär der linke Hemithorax betroffen. Es ergibt sich hieraus ein Seitenverhältnis rechts : links von 64% : 36%. Bei 6 Patienten lag ursprünglich ein Peritonealmesotheliom vor. Ein Pleuraerguss fand sich bei 83% aller Patienten (n = 72).

Tumorstadium bei Studienbeginn

Vor Einschluß in die Studie wurden die Patienten hinsichtlich ihres Tumorstadiums klinisch nach den IMIG/TNM-Kriterien eingestuft.

Tabelle 4-3 Tumorstadium bei Studienbeginn

	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
Stadium I	0	0%	0	0%	0	0%
Stadium II	11	13%	2	4%	9	21%
Stadium III	15	17%	7	16%	8	19%
Stadium IV	61	70%	36	80%	25	60%

Tumorausdehnung im Verlauf

Im Verlauf der Studie wurde bei 51 Patienten der Verdacht auf eine Infiltration der Thoraxwand geäußert. Dies entspricht 61% der Patienten mit einem primären Mesotheliom der Pleura (n = 83). Die Patienten mit einem Peritonealmesotheliom wurden hierbei nicht berücksichtigt. In 28 Fällen war nur eine geringe Thoraxwandinfiltration erkennbar, 23 Mal fand sich ein ausgeprägter Befall der Thoraxwand, bei 17 Patienten auch mit einer Infiltration bzw. Destruktion der Rippen per continuitatem. Die Verteilung war in den beiden Therapiearmen annähernd gleich.

Eine Beteiligung des Zwerchfells wurde bei 19 Patienten (24%) vermutet. Hinweise für eine infradiaphragmale Tumorausdehnung fand sich computertomografisch bei 26 Patienten (32%). Bei 7 Patienten (9%) wurde ein Wirbelkörper durch das Mesotheliom infiltriert.

Metastasen

Eine Tumormanifestation in andere Organe war bei 66 Patienten (82%) zu verzeichnen. Zumeist handelte es sich dabei um ein infiltratives Tumorwachstum per continuitatem. Bei 22 Patienten fanden sich metastasenverdächtige pulmonale Herde. Eine hämatogene Metastasierung ins ZNS wurde bei 2 Patienten diagnostiziert. Weitere Fernmetastasen wurden in der Leber, den kontralateralen Rippen und in der Wirbelsäule vermutet.

4.2 Behandlungsverlauf

4.2.1 Erstdiagnose

Zeitlicher Verlauf seit Erstdiagnose

Bei Einschluss eines Patienten in die Studie lag die Erstdiagnose im Median 91 Tage (Mittelwert 205 Tage, 0-1229 Tage) zurück. Dies entspricht im Median 13 Wochen bzw. 3 Monaten (0 bis 41 Monaten) von der Erstdiagnose bis zur Studienbehandlung. Bei fünf Patienten erfolgte der Studienbeginn innerhalb der ersten 10 Tage nach Erstdiagnose. 15 Patienten lebten bereits mehr als 1 Jahr, 6 Patienten mehr als 2 Jahre seit der Mesotheliom-Diagnose.

Deutliche Unterschiede zeigten sich in den beiden Behandlungsarmen. Bei den Patienten, mit Pem/Carbo-Kombinationstherapie lag der Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median 6 Wochen bzw. 1,4 Monate (0 bis 38 Monate) zurück. Nur bei 2 Patienten war die Diagnose seit mehr als einem Jahr bekannt, davon bei einem mehr als 2 Jahre.

Dagegen hatten die Patienten, die in den Monotherapie-Arm eingeschlossen wurden, bereits einen Zeitraum von im Median 26 Wochen entsprechend 6 Monaten (0,2 bis 41 Monate) seit der initialen Diagnostik „überlebt“. Bei 13 Patienten lag zwischen Erstdiagnose und Behandlungsbeginn der Studie mehr als 1 Jahr, bei 5 davon mehr als 2 Jahre. Das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn war somit im Behandlungsarm Pem/Carbo signifikant kürzer ($p < 0.001$) als im Monotherapie-Arm.

Art der Probenentnahme bei der Erstdiagnostik

Im Rahmen der Erstdiagnostik erfolgte bei 61% der Patienten (n = 53) eine thoroskopische Sicherung des malignen Pleuramesothelioms, wobei in 33 Fällen eine internistische Thorakoskopie („Pleuroskopie“) und in 20 Fällen eine VATS (Video-assistierte chirurgische Thorakoskopie) durchgeführt wurde. Bei 16 Patienten (ca. 18%) führte eine Pleura-Stanzbiopsie zur endgültigen histologischen Diagnose. Eine diagnostische Thorakotomie erfolgte bei 7 Patienten, weitere 3 Patienten erhielten eine andere operative (abdominelle) Diagnostik (1 Laparoskopie, 2 Laparotomien).

Bei Patient 04 wurde initial (im Jahr 2002) nur mittels Pleurapunktion die Diagnose eines Malignoms gestellt (damals V.a. Adenokarzinom), im Verlauf jedoch eine internistische Thorakoskopie (2003) mit Sicherung eines Pleuramesothelioms durchgeführt.

Soweit aus Aktenlage ersichtlich wurde anscheinend bei Patient 28 zur Sicherung der Tumorerkrankung (Peritonealmesotheliom) lediglich eine Aszites-Punktion durchgeführt.

Bei 3 Patienten mit auswärtiger Diagnostik (u.a. Dänemark) konnte anhand der Krankenakten die Art der Probenentnahme nicht sicher zugeordnet werden.

4.2.2 Therapie vor Studieneinschluss

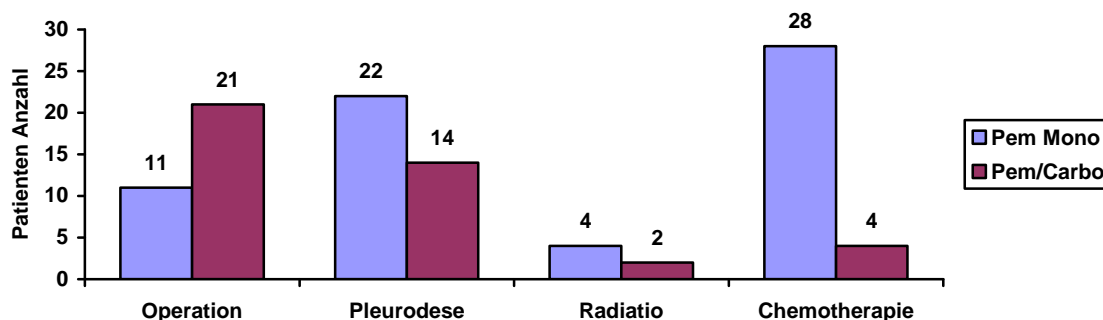
Der Großteil der Patienten (72%) war bei Studienbeginn bereits vorbehandelt. Die meisten Patienten hatte zuvor eine Pleurodese (41%) oder einen palliativen chirurgischen Eingriff (37%)- zumeist VATS mit Pleurektomie- erhalten. Auch eine vorherige Chemotherapie war bereits bei 37% der Mesotheliom-Patienten erfolgt.

Tabelle 4-4 vorherige Therapie

	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
Vorbehandlung gesamt	63	72%	36	80%	27	64%
Operation	32	37%	11	24%	21	50%
Pleurodese	36	41%	22	49%	14	33%
Radiatio	6	7%	4	9%	2	5%
Chemotherapie	32	37%	28	62%	4	10%

Ein großer Unterschied in den beiden Behandlungsarmen zeigt sich bei der Vorbehandlung mittels Chemotherapie. Im Kombinationsarm Pem/Carbo waren 90% der Patienten chemo-naiv, im Pem Mono-Arm lediglich 38%.

Abbildung 4-6 Vorbehandlung der Patienten mit Pem Mono bzw. Pem/Carbo



4.2.3 Operation

Aufgrund des malignen Mesothelioms waren 34 Patienten (39%) im Verlauf ihrer Erkrankung in chirurgischer Behandlung. In den meisten Fällen erfolgte bereits initial eine VATS mit Teilpleurektomie oder totaler Pleurektomie, und atypischer Lungenkeilresektion um auch eine Asbestfaserbestimmung aus dem Lungengewebe zu ermöglichen. Bei einigen Patienten wurde auch eine (partielle) Dekortikation durchgeführt. Eine diagnostische Thorakotomie erhielten 6 Patienten. Patient 19 wurde ein Stent in die V. Cava superior eingesetzt, Patient 82 erhielt eine Thoraxwand-Resektion, Patient 85 im Rahmen der Erstdiagnostik eine Laparotomie mit Hysterektomie und Adnexektomie, Patient 38 eine Laparotomie mit Omektomie. Eine Mediastinoskopie erfolgte lediglich bei einem Patienten (Patient 36).

4.2.4 Pleurodesis

Bei 41 Prozent der Patienten (n = 36) wurde eine Pleurodesis durchgeführt. Am häufigsten wurde dazu Talkum verwendet (n = 29), seltener kamen auch Supramycin, Tetrazyklin, Doxycyclin und Bleomycin zum Einsatz.

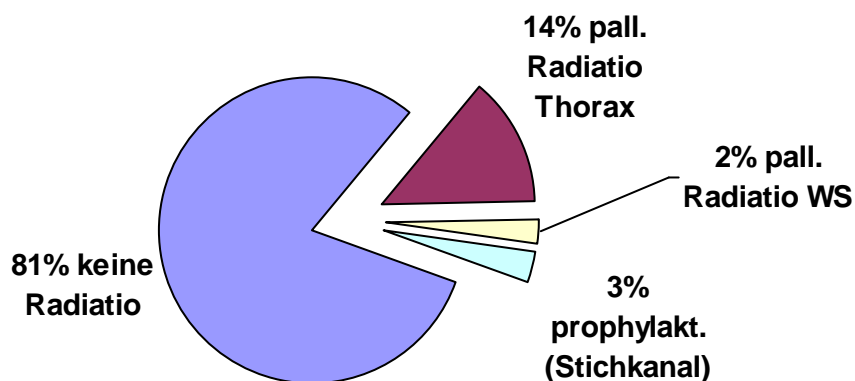
Im Behandlungsarm Pem Mono war bei knapp der Hälfte der Patienten vorher eine Pleurodesis erfolgt (22 von 45 Patienten), im Kombinationsarm war die Pleurodesis-Rate etwas geringer (14 von 42 Patienten). In der Regel gehörte die Pleurodesis zu den Therapieverfahren, die bereits gleich am Anfang des Krankheitsverlaufs gewählt wurden.

4.2.5 Radiotherapie

Eine Strahlentherapie des malignen Pleuramesothelioms wurde bei jedem 5. Patienten (19,5%) unseres Studienkollektivs durchgeführt (n = 17). Dabei handelte es sich zumeist um einen palliativen Therapieansatz bei 14 Patienten mit einem Tumorprogress im Bereich der Thoraxwand, des Mediastinums oder der Wirbelsäule (n = 2). Eine prophylaktische Radiatio zur Verhinderung einer Metastasierung im sogenannten Stichkanal erhielten 3 Patienten.

Die Dosis der Strahlentherapie lag zwischen 12 und 60 Gy, im Mittel bei 40 Gy. In 6 Fällen erfolgte die Radiotherapie vor Studienbeginn, in 11 Fällen nach der Studientherapie.

Abbildung 4-7 Bestrahlung des Mesothelioms bei allen Patienten



4.2.6 Vorbehandlung mit Chemotherapie

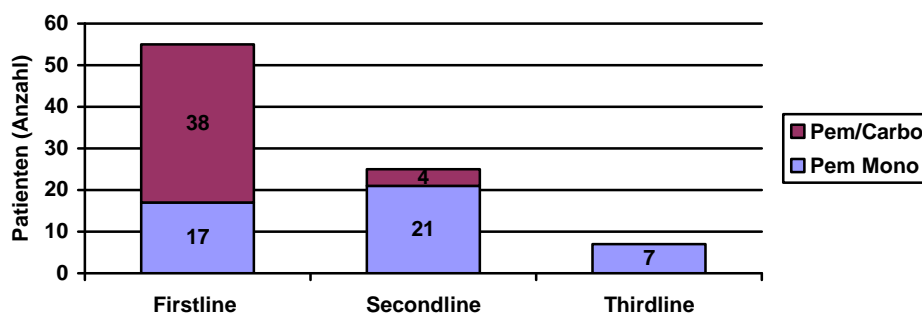
Von den insgesamt 87 Studienpatienten waren 63% (n = 55) chemonaiv. Mehr als ein Drittel der Patienten (37%) hatte bereits mindestens eine Chemotherapie zuvor erhalten (n = 32). Bei 7 Patienten hiervon war sogar mehr als ein Chemotherapie-Regime zuvor verabreicht worden.

Tabelle 4-5 Vorhandlung mittels Chemotherapie

	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
Chemonaiv	55	63%	17	38%	38	90,5%
vorher Chemo	32	37%	28	62%	4	9,5%
davon >1 Chemo vorher	7	8%	7	15,5%	0	0%

Für die 55 chemo-naiven Patienten wurde bei Studienbeginn in 2 Drittel der Fälle die Kombination Pem/Carbo gewählt (n = 38). Nur wenige erhielten als Erstlinientherapie eine Monotherapie.

Abbildung 4-8 Art der Chemotherapie bei Studienbeginn



Bei den 32 Patienten, die bereits mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelt waren, wurde nur in 4 Fällen eine Kombinationstherapie als Zweitlinientherapie gewählt. Alle anderen (n = 28) erhielten die Monotherapie. Darunter waren 7 Patienten, die bereits mit mehr als einem Chemotherapie-Regime vorbehandelt waren, die Studientherapie war somit eine Drittlinien- bzw. in einem Fall sogar eine Viertlinien-Therapie.

Diese Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen hinsichtlich der Vorbehandlung mittels Chemotherapie sind signifikant. Während sich im Kombinationsarm zu mehr als 90% chemo-naive Patienten befanden, waren im Monotherapiearm mehr als 60% bereits mit mindestens einem Chemotherapieregime vorbehandelt.

Vorherige Chemotherapie-Regimes

Geht man von der Gesamtzahl aller vorherigen Chemotherapien aus, war Gemcitabin mit Abstand das am häufigsten eingesetzte Zytostatikum (n = 20). In 50% aller Therapieregimes (Monotherapie und Zwei- und Dreifachkombinationen) war Gemcitabin enthalten. Ifosfamid/Cyclophosphamid/Etoposid kam in 17,5%, Doxorubicin in 15% der Fälle zum Einsatz. Eine vorherige Therapie mit Cisplatin war bei 7 Patienten (17,5%) gegenüber Carboplatin bei 10 Patienten (25%) verabreicht worden (s. Tabelle im Anhang).

Eine alleinige Chemotherapie im Rahmen unserer Studie ohne Vor- oder Nachbehandlung mit anderen Chemotherapeutika wurde bei lediglich 31% der Patienten (n = 27)

durchgeführt, die anderen 60 Patienten wurden mehrfach chemotherapiert (69%). Die meisten Patienten (n = 47; 54%) erhielten im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte insgesamt 2 Chemotherapie-Regimes (Pemetrexed plus eine andere Chemo). Bei 10 Patienten wurden im Verlauf 3 Behandlungsprotokolle gewählt. In einem Fall wurde sogar eine Viertlinientherapie durchgeführt.

4.3 Studienverlauf

4.3.1 Studiendauer

Die Patienten erhielten im Mittel 5,6 (mindestens 1 bis maximal 12) Zyklen Chemotherapie. Bei 8 Patienten wurde lediglich ein Zyklus Chemotherapie durchgeführt. Bei 18 Patienten dagegen wurden mehr als 8 Zyklen Chemotherapie, davon bei 2 Patienten sogar mehr als 10 Zyklen verabreicht.

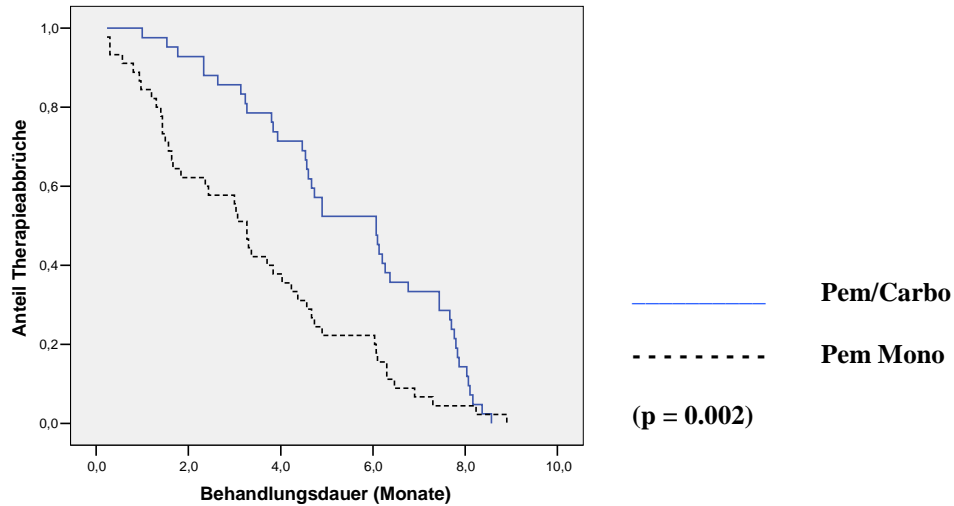
Die Beendigung der Studientherapie erfolgte im Mittel 132 Tage (Median 134 Tage) nach Studienbeginn. Am längsten wurde Patient 64 (12 Zyklen Pem in 267 Tagen), gefolgt von Patient 48 (11 Zyklen - 8x Pem/Carbo und 3x Pem in 257 Tagen) behandelt. Die kürzeste Zeit als Studienteilnehmer lag bei Pat. 76 mit 7 Tagen (Abbruch an Tag 5 der Chemotherapie) vor. Die Patienten wurden somit im Median 4,5 Monate (0,2 bis 8,9 Monate) bzw. 19 Wochen (1 bis 38 Wochen) im Rahmen der Studie behandelt.

Tabelle 4-5 Behandlungsdauer während der Studie

	alle Patienten (n = 87)	Pem Mono (n = 45)	Pem/Carbo (n = 42)
Anzahl Zyklen	5,6 (1-12)	4 (1-12)	7,5 (1-11)
Mediane Therapiezeit	4,5 Monate (0,2 bis 8,9)	3,3 Monate (0,2 bis 8,9)	6,1 Monate (1,0 bis 8,6)

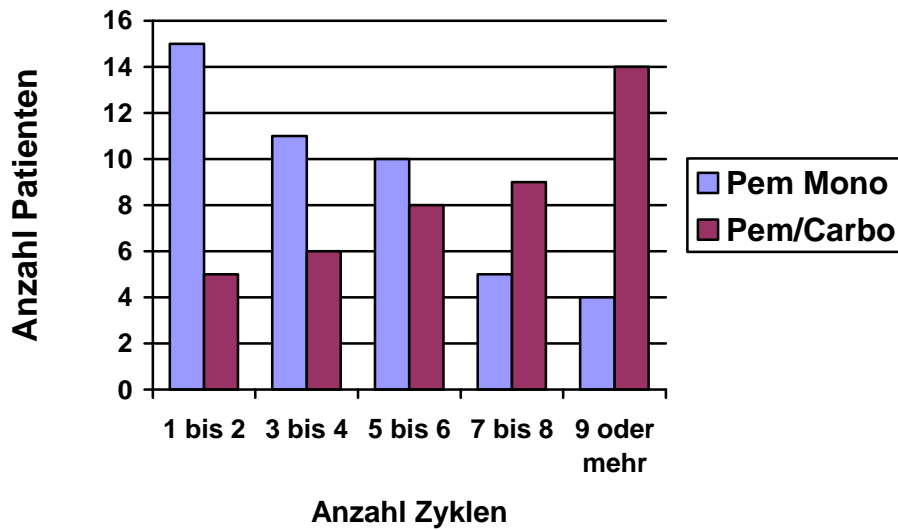
Die Behandlungsdauer der Patienten im Kombinationsarm Pem/Carbo war jedoch mit 6,1 Monaten (= 26 Wochen bzw. 182 Tage) im Gegensatz zur Monotherapie mit 3,2 Monaten (= 14 Wochen bzw. 98 Tage) signifikant (p = 0,002) länger.

Abbildung 4-9 Behandlungsdauer in den beiden Therapiearmen



Dieser signifikante Unterschied spiegelt sich auch in der Anzahl der Zyklen wieder, die im Pem/Carbo-Arm bei durchschnittlich 6,9 Zyklen (im Median 8 Zyklen) bzw. im Pem Mono-Arm 4,5 Zyklen (im Median 4 Zyklen) lag.

Abbildung 4-10 Anzahl der Zyklen in den beiden Therapiearmen



4.3.2 Dosisreduktion

Pemetrexed

Eine Reduktion der Pemetrexed-Dosis war in 11 Fällen nötig. Die Einzeldosis Pemetrexed, die ein Patient im ersten Zyklus Chemotherapie erhielt, betrug durchschnittlich 952mg (760 bis 1195mg). Als Gesamtdosis pro Patient (kumulative Dosis aller Zyklen Chemotherapie) wurde im Mittel 5282mg Pemetrexed errechnet. Dabei lag die kleinste Gesamtdosis pro Patient bei 800mg und die höchste Dosis bei 11000mg.

Carboplatin

Von den 42 Patienten, die initial in den Kombinationsarm Pem/Carbo eingeschlossen wurden, wurde in 2 Drittel (67%) der Fälle (n = 28) im Verlauf die Carboplatin-Gabe beendet und die Behandlung als Pem Mono fortgesetzt. Nur 14 von 42 Patienten (33%) erhielten durchgehend die Zweifachtherapie. Es müssen somit letztlich 3 Patientengruppen unterschieden werden:

- 1) Patienten, die nur mit Pem Mono behandelt wurden (n = 45)
- 2) Patienten, die durchgehend die Kombination Pem/Carbo erhielten (n = 14)
- 3) Patienten, die nach anfänglich Pem/Carbo im Verlauf auf Pem Mono umgestellt wurden (n = 28).

In dieser 3. Patientengruppe erfolgte die Umstellung im Median nach 5,5 (1 bis 8) Zyklen Pem/Carbo auf Pem, von der im Median noch 3 (ebenfalls 1 bis 8) Zyklen nachfolgend verabreicht wurden. Vorwiegender Grund der Therapieänderung war die vorhandene oder erwartete Toxizität des Carboplatins, seltener auch Praktikabilitätsgründe.

Betrachtet man alle 42 Patienten, die initial in den Behandlungsarm Pem/Carbo eingeschlossen wurden (hier somit Patientengruppe 2 und 3), so war eine Dosisanpassung des Carboplatins in 37 Fällen (88%) nötig. Dabei war 9 Mal eine Dosisreduktion ausreichend, 28 Mal wurde das Carboplatin abgesetzt.

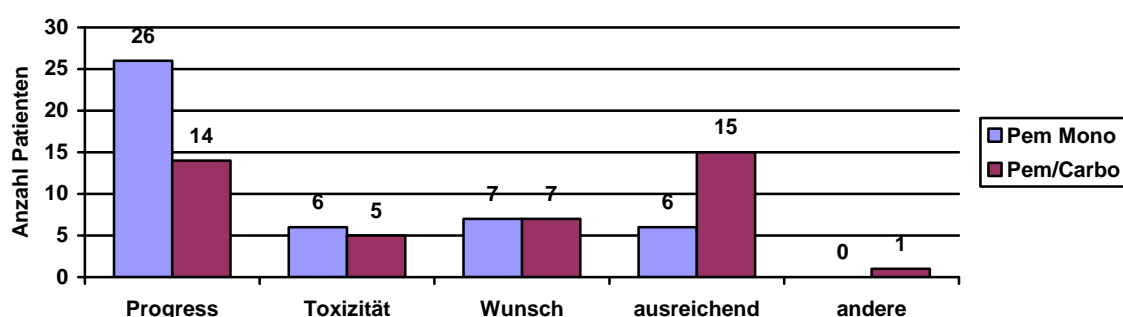
4.3.3 Studienabbruch

Der häufigste Grund für einen Abbruch war ein Tumorprogress (n = 40), der bei fast der Hälfte der Patienten (46%) während der Behandlung mittels Chemotherapie auftrat. Bei 30 Patienten ist radiologisch der progrediente Befund dokumentiert, bei 6 Patienten bestand

klinisch der Verdacht auf einen Tumorprogress. 4 Patienten verstarben an ihrem Tumorleiden während der Studientherapie (Patient 76 an Tag 6, Patient 22 an Tag 9, Patient 07 an Tag 24 und Patient 49 an Tag 36). Es gab einen therapiebedingten Todesfall aufgrund einer neutropenischen Sepsis (Patient 33).

Bei ungefähr einem Viertel der Patienten (n = 21) wurde die Studientherapie beendet, weil bereits eine ausreichende Wirkung erreicht war. In 14 Fällen erfolgte der Abbruch auf Wunsch des Patienten bzw. nach Entscheidung des Prüfarztes.

Abbildung 4-11 Gründe für Abbruch der Studie



Vorzeitige Studienabbrüche

Die Patienten 76 und 22 verstarben im ersten Zyklus an Tag 6 bzw. Tag 9 der Chemotherapie aufgrund eines rapiden Tumorprogress (sog. „early death“). Der Patient 06 erlitt einen Schlaganfall am 7. Tag des 1. Zyklus Chemotherapie und erschien zu keiner Nachuntersuchung. Der Patient 33 starb am 11. Tag aufgrund einer neutropenischen Sepsis.

4.3.4 Behandlung nach Studienende

Nachbehandlung mit Chemotherapie

Nach Abbruch der Studie erhielten 44,8% aller Patienten (n = 39) eine nachfolgende Chemotherapie. Bei 41 Patienten wurde keine weitere Chemotherapie durchgeführt. In 7 Fällen fehlte die Information über die Weiterbehandlung nach Studienende. Die Patienten 01, 18, 27, und 36 erhielten mehr als ein anderes Chemotherapie-Regimes nach Studienende.

Tabelle 4-6 nachfolgende Chemotherapien nach Studienende

Chemotherapie	Anzahl	Prozent
Gemcitabin	19	43%
Gemcitabin und Cisplatin	3	7%
Gemcitabin und Mitomycin	1	2%
erneut Alimta	8	18%
Doxorubicin	4	9%
Doxorubicin und Onconase	7	16%
Carboplatin und Vinorelbin	1	2%
Trofosamid	1	2%
GESAMT	44	100%

Damit war Gemcitabin das häufigste Medikament, das insgesamt 23mal und somit in mehr als der Hälfte der Fälle (52%) zur nachfolgenden Chemotherapie eingesetzt wurde. An zweiter Stelle stand Doxorubicin (25%) gefolgt von einer Reinduktionstherapie mit Alimta (18% der Fälle).

Vergleicht man die beiden Patientengruppen, fällt auf, dass im Monotherapie-Arm ungefähr ein Viertel (11 von 45 Patienten), im Pem/Carbo-Arm mehr als die Hälfte (28 von 42 Patienten) des Kollektivs nachfolgend Chemotherapie erhielt.

Nachbehandlung mit Radiatio

Bei 11 Patienten wurde im Verlauf nach Studienende eine Strahlentherapie durchgeführt. Weitere Daten hierzu sind in Kapitel 4.2.5 Radiotherapie dargestellt.

4.4 Nicht-hämatologische Toxizität

Vor Beginn der Chemotherapie sowie im Verlauf nach jedem Therapie-Zyklus wurden mit Hilfe eines Symptom-Fragebogens die Beschwerden der Patienten erfasst. Die Angaben wurden ggf. anhand der Patientenakten ergänzt.

4.4.1 Symptome vor Studienbeginn

Bereits vor Studienbeginn litt ein Großteil der Patienten (64,4%) an Dyspnoe (n =56) und zumeist diffusen Thorax-Schmerzen (n = 56). Ebenfalls häufig geäußerte Beschwerden waren Husten (41,4%), Gewichtsverlust (39,1%), Abgeschlagenheit und Müdigkeit (39,1%) sowie etwas weniger häufig auch Appetitlosigkeit (28,7%).

Bei 18,4% der Patienten lag eine Schwerhörigkeit vor. Zehn Patienten (11,5%) klagten über Obstipation, u.a. nach Gabe von Morphin-Präparaten.

Tabelle 4-7 häufigste Symptome vor Studienbeginn

	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
Dyspnoe	56	(64%)	32	(71%)	24	(57%)
Schmerzen	56	(64%)	31	(69%)	25	(60%)
Husten	36	(41%)	22	(49%)	14	(33%)
Abgeschlagenheit	34	(39%)	24	(53%)	10	(24%)
Gewichtsverlust	34	(39%)	17	(38%)	17	(40%)
Appetitlosigkeit	25	(29%)	16	(18%)	9	(21%)

Weniger als 10% der Patienten litten unter Fieber (n = 7), Ödemen (n = 7), Pulsunregelmäßigkeiten (n = 7), Heiserkeit (n = 6), Polyneuropathischen Missempfindungen (n = 6), Alopezie (n = 5), Übelkeit (n = 4) und Schwindel (n = 4). Selten bestanden vor Studienbeginn auch Diarrhoe (n = 2), Juckreiz (n = 2), Hautveränderungen (n = 2) oder Bluthusten (n = 1). Kein Patient berichtete initial von Erbrechen, Schleimhautreizungen, allergische Reaktionen, Nagelveränderungen oder Augenbeschwerden.

Die Patienten im Behandlungsarm Pem (mit eher schlechterem Allgemeinzustand) litten wie zu erwarten initial unter stärkeren Beschwerden als die Patienten im Kombinationstherapie-Arm.

4.4.2 Leichtgradige Nebenwirkungen (CTC °1-2)

In beiden Patientengruppen traten die zumeist leichtgradigen üblichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie auf wie Übelkeit (n = 61), Erbrechen (n = 29), Mucositis (n = 25) und Diarrhoen (n = 22).

Im Verlauf häufig erwähnt, jedoch nicht zwingend therapiebedingt da auch vor Studienbeginn beschrieben, wurden Symptome wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit (n = 78), Schmerzen (n = 66), Dyspnoe (n = 64), Appetitlosigkeit (n = 55), Obstipation (n = 55), Husten (n = 44) und Gewichtsverlust (n = 36). Seltener berichteten die Patienten von Schwindel (n = 28), Fieber (n = 27), Ödemen (n = 25), Polyneuropathie (n = 21), und Alopezie (n = 17).

Beschwerden wie Heiserkeit (n = 16) und Bluthusten (n = 3) sind eher im Zusammenhang mit der fortschreitenden Tumorerkrankung als mit der Chemotherapie zu sehen. Ebenso scheinen Schwerhörigkeit (n = 18) und Arrhythmien (n = 12) möglicherweise bedingt durch Begleiterkrankungen zu sein.

Auffallend war eine große Anzahl von Hautveränderungen (n = 48), Augenbeschwerden (n = 39) und Juckreiz (n = 29), die höchstwahrscheinlich durch die Chemotherapie bedingt sind, zumal sie initial von den Patienten nicht beschrieben wurden. Ebenso traten neu Beschreibungen von sog. „allergischen Reaktionen“ (n = 10) und Nagelveränderungen (n = 6) auf. Nicht speziell auf dem Patientenfragebogen aufgeführt jedoch vermehrt erwähnt wurden Schweißausbrüche oder Hitzewallungen nach der Chemotherapie (n = 35) und Schlaflosigkeit (n = 23). Auch Magenschmerzen (n = 34), Grippeähnliche Symptome/Gliederschmerzen (n = 24), Kältegefühl bzw. Frösteln (n = 18), Kopfschmerzen (n = 15), Fließschnupfen (n = 14) und Nasenbluten (n = 15) sowie ein Gefühl der Unruhe (n = 11) wurden gehäuft angegeben.

4.4.3 Pemetrexed-assoziierte Nebenwirkungen

Zu den häufigsten typischen Nebenwirkungen des Pemetrexeds zählen neben den allgemein bekannten Nebenwirkungen einer Chemotherapie: Hautveränderungen mit und ohne Juckreiz, Augenbeschwerden, andere Schleimhautveränderungen, Oberbauchbeschwerden und grippeähnliche Symptome, auf die im folgenden näher eingegangen wird.

Hauterscheinungen

Die Hautveränderungen wurden von den Patienten näher beschrieben als ein unangenehmes, bei Berührung leicht schmerzhaftes, Sonnenbrand-ähnliches Gefühl, mit teilweise leicht bis stark juckenden oder brennenden Hautrötungen häufig im Bereich des Oberkörpers (z.B. „Rötung von Rücken und Nacken“; „Hautausschlag an Hals, Ohren und Brust) oder im Gesicht („brennende Wangen“; „rotes, geschwollenes Gesicht“; „rotes, glühendes Gesicht“; „Sonnenröte am Kopf“). Einige Patienten beschrieben auch „Pusteln an der Kopfhaut“ bzw. „kleine Pickel im Gesicht und auf der Kopfhaut“, „Pickel hinter den Ohren und am Rücken“.

Dabei variierten die Angaben über Art („rote Flecken“, „unangenehmes Hautgefühl an Schulter und Nacken wie Sonnenbrand“, „Pickelartiger Hautausschlag am Thorax“, „Urtikaria“, „schmerzhaftes Empfinden auf der Haut“, „Erythem Beine und Flanken“, „Juckreiz Schienbeine“), Dauer (makulopapulöses Exanthem für ca. 10 Tage, Gesichtsrötung Tag 2-4, Ausschlag löst Rötung ab für 1 bis 7 Tage), Intensität („Warmes Gesicht“, „leicht geschwollenes Gesicht“, „starke Rötung und trockene Haut der Wangen“, „Haut auf Rücken empfindlich“, „Starke Rötung und Juckreiz Brustkorb“, „Juckreiz am ganzen Körper“, „Exanthem beide Beine“) und Lokalisation („Kribbeln der Kopfhaut“, „Gesichtsrötung mit Pusteln an beiden Wangen“, „Brustausschlag“, „Flächenhaftes Erythem am Körperstamm“, „Schwellung am Oberkörper und Hals“, „Rötung der Oberarme beidseits mit Flecken“, „Hautausschlag an Beinen“) erheblich.

Die Hauterscheinungen bestanden teilweise nur wenige Tage, traten jedoch rezidivierend meist einige Tage nach jedem Zyklus Chemotherapie auf. Besonders hartnäckig schienen Veränderungen an den unteren Extremitäten („Hautausschlag Beine“) zu sein, die sich nicht nach einigen Tagen verflüchtigten.

Augenbeschwerden

Als charakteristische Nebenwirkung fanden sich bei 39 von 84 befragten Patienten (46%) Augenbeschwerden, die zumeist das Bild einer Konjunktivitis beschrieben.

Die Patienten beschrieben dies als „brennende, tränende Augen“, „wässrige, geschwollene Augen“, „verweinte Augen“, „geschwollene Augenlider“, „Trockene Augen mit Tränen sobald draußen“, „Fremdkörpergefühl“ bis hin zu „massiver Tränenfluß beider Augen“ und „nachts kleben die Augen zu“. Dabei litten einige Patienten auch unter Sehstörungen und beklagten eine „geminderte Sehkraft“, „verschwommenes Sehen“,

„Sehstörungen beim Lesen“, einen „leichten Schleier vor den Augen“ oder „Stern im Auge“, „Zackenlinien für ca. 3 Minuten“, „Doppelbilder und verschwommenes Sehen“.

Die Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens der Augensymptome schwankten dabei erheblich („Augenbeschwerden ab Tag 2“, „Sehstörungen mit Wackeln der Bilder seit Tag 4“, „Augentränen jeweils ab 2. Woche nach Chemotherapie“, „Augentränen gegen Ende des Zyklus“).

Andere Schleimhautveränderungen

Mindestens 14 Patienten bemerkten neben den Augensymptomen auch einen Fließschnupfen („die Augen tränen stark und die Nase läuft“) vereinzelt auch mit „Speichelüberfluß“ bzw. „schleimigen Speichel“. 15 Patienten litten dabei teils einmalig, teils gehäuft unter blutig tingiertem Schnupfen bzw. Nasenbluten. Der von vielen Patienten auch als Erkältung gedeutete Schnupfen wurde häufig begleitet von Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Die Übergänge von Berichten über sog. „trockene Schleimhäuten“ („Trockener Rachen“, „trockene Nase“, „trockene Augen“) über „Zungenbrennen“ und Stomatitis der Mundschleimhaut („Wundsein im Mund“) oder Mundsoor sind dabei fließend. Ebenfalls häufig angegeben wurden Geschmacksveränderungen, die zumeist als „metallischer Geschmack“ oder „Geschmackslosigkeit“ beschrieben wurden.

Oberbauchbeschwerden

Ein Großteil der Patienten (n = 34) berichtete spontan (ohne gezieltes ärztliches Nachfragen anhand des Symptomenfragenbogen) von sogenannten „Magenschmerzen“. Typischerweise werden diese als „Magendrücken“, „Magenkneifen“ oder „flauer Magen“ bis hin zu „Bauchkrämpfe“, „kurzzeitige Krämpfe im Bauch“ oder „Koliken mit Schweißausbrüchen“ beschrieben. Andere Patienten benannten „Schmerzen im Bereich der Bauchmuskulatur“. Auch Begriffe wie Meteorismus bzw. „Blähbauch“, „Blähungen“ sowie „Sodbrennen“, „Aufstoßen“ und Völlegefühl“ oder anhaltender Schluckauf (> 1 Tag) tauchen gehäuft in den Patientenakten auf.

Grippeähnliche Symptome

Symptome eines grippalen Infektes wurden von 24 Patienten angegeben, wobei umgangssprachlich meist nicht differenziert wurde zwischen „Grippegefühl“ und „Erkältungssymptomatik“. Fieberhafte Temperaturen wurden von 27 Patienten gemessen. Neben oben erwähnten Beschwerden sowie Schnupfen (n = 14) und Halsschmerzen klagten die Patienten gehäuft über Gliederschmerzen (n = 24) bzw. „Glieder und Nerven-Schmerzen“, „Gliederreißen“, „Ziehen, Reißen, Brennen und Stechen“. Andere Patienten

litten unter „Muskelschmerzen in Waden und Oberschenkeln“, „Muskelschmerzen im Oberschenkel“ oder „5 Tage lang Gelenk- und Muskelschmerzen“ bzw. „schweren Beinen“, einer „Muskelschwäche Oberschenkel“. Hinzu kamen bei 15 Patienten Kopfschmerzen (z.B. stechende Kopfschmerzen Tag 1 bis 7), oder Angaben über einen „heißroten Kopf“ oder „Benommenheit im Kopf“ bzw. „Dröhnkopf“ mit „Ohrensausen“ oder „Tinnitus“.

Schwitzen

Häufig wurden vermehrtes Schwitzen bzw. (nächtliche) Schweißausbrüche (n = 35), Hitzewallungen im Wechsel mit Kältegefühl (n = 18) und Frieren oder Schüttelfrost angegeben. Zitate lauteten: „Schwitzen und Frieren“, „Körper kalt-warm“, „Hitzewallungen und Kältezittern“, „Hitzeausbrüche“, „Kaltschweißig“, „Hitzegefühl“, „Kältegefühl“, „kalter Schweiß“, „kalte Füße“, oder „abends oft kalt und Gliederschmerzen“.

Unruhe

Einige Patienten beklagten ein Gefühl der inneren Unruhe, das unabhängig voneinander wiederholt auf ähnliche Weise beschrieben wurde. In den Patiententagebüchern finden sich Ausdrücke wie „Kribbeln in der Körpermitte“, „Händezittern“, „Zittern und Unruhe im Körper“, „Unkontrolliertes Zucken“, „Kältezittern“, „nervös, finde keine Ruhe“ und „verspüre recht große innere Unruhe, wenn ich schlafen möchte, besonders in der Nacht, zwischen 1 und 2 Uhr“.

Tabelle 4-9 Pemetrexed assoziierte, häufige leichtgradige Nebenwirkungen (maximal CTC Grad 1-2)

	alle Patienten (n = 84)		Pem Mono (n = 42)		Pem/Carbo (n = 42)	
Hautveränderungen	48	(57%)	29	(69%)	19	(45%)
Augensymptome	39	(46%)	15	(36%)	24	(57%)
Juckreiz	29	(35%)	17	(40%)	12	(29%)
„Magenschmerzen“	34	(40%)	12	(29%)	22	(52%)
Schweissausbrüche	35	(42%)	22	(52%)	13	(31%)
Gliederschmerzen	24	(29%)	10	(24%)	14	(33%)

4.4.4 Schwergradige Nebenwirkungen (CTC °3-4)

Schwergradige nicht-hämatologische Nebenwirkungen wurden nur selten festgestellt. Lediglich 2 Patienten litten unter starker Übelkeit bzw. unstillbarem Erbrechen, dass eine parenterale Nahrungsaufnahme erforderlich machte bzw. starker Appetitlosigkeit (n = 3). Mehr als 40°C Fieber hatten 2 Patienten. Eine hochgradige Abgeschlagenheit bzw. Fatigue sowie schwere Dyspnoe wurde bei jeweils 2 Patienten vermerkt, wobei hier vermutlich die eigentliche Tumorerkrankung eher als die Chemotherapie als Ursache gelten darf.

Allerdings traten sog. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) bei rund einem Viertel (26,4%) aller Patienten (n = 23) auf.

Tabelle 4-8 schwergradige Nebenwirkungen (CTC Grad 3 und 4)

	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
Fatigue	2	(2,3%)	1	(2,2%)	1	(2,4%)
Übelkeit/Erbrechen	2	(2,3%)	0	(0%)	2	(4,8%)
Appetitlosigkeit	3	(3,4%)	2	(4,4%)	1	(2,4%)
Dyspnoe	2	(2,3%)	2	(4,4%)	0	(0%)
Fieber	2	(2,3%)	2	(4,4%)	0	(0%)

4.5 Hämatologische Toxizität

Die Hämatologische Toxizität nach der Studientherapie war moderat ausgeprägt. Schwere hämatologische Nebenwirkungen entsprechend Grad 3 oder 4 der CTC-Skala konnten in beiden Therapiearmen beobachtet werden, wobei schwergradige Anämien relativ selten auftraten (n = 9). Sowohl Thrombopenien als auch Neutropenien waren nach Pem/Carbo deutlich häufiger als nach Pem Mono. Neutropenien waren in beiden Behandlungsarmen mit 27 bzw. 50% die häufigste Hämatologische Toxizität.

Einzelne Patienten waren bezüglich der Hämatologischen Toxizität nicht bzw. nicht vollständig auswertbar, z.B. aufgrund eines frühzeitigen Studienabbruchs oder fehlenden Laborwerten.

Tabelle 4-9 hämatologische Toxizität Grad 3 und 4

	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
Anämie	9	10%	4	9%	5	12%
Neutropenie	33	38%	12	27%	21	50%
Thrombopenie	8	9%	2	4%	6	14%

4.5.1 Anämie

Bei ca. Dreiviertel aller Patienten fiel im Verlauf eine Anämie auf, die zumeist nur leicht bis mäßig ausgeprägt war (bei 18 Patienten CTC-Grad 1, bei 35 Patienten CTC-Grad 2). Eine schwere Anämie mit Hämoglobin-Werten unter 8g/dl (CTC-Grad 3) wurde bei 8 Patienten diagnostiziert, bei einem Patienten lag der Nadir unter 6.5g/dl entsprechend Grad 4. Wesentliche Unterschiede bestanden dabei in den beiden Therapiearmen nicht.

Tabelle 4-10 Hämatologische Toxizität: Anämie

Anämie-Grad	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
CTC° 1	18	20,7%	9	20%	9	21,4%
CTC° 2	35	40,2%	16	35,5%	19	45,2%
CTC° 3	8	9,2%	4	8,8%	4	9,5%
CTC° 4	1	1,1%	0	0	1	2,4%
keine Anämie	23	26,4%	14	31,1%	9	21,4%
nicht auswertbar	2	2,3%	2	4,4%	-	-
Patienten, die EKs erhalten haben	30	35	16	35,5%	14	33,3%

Auch der Prozentsatz der Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhalten haben, ist in beiden Gruppen mit 35,5% (16 von 45 Patienten mit Pem Mono) bzw. 33,3% (14 von 42 Patienten mit Pem/Carbo) nahezu gleich. Für mehr als die Hälfte der Patienten war eine einmalige Bluttransfusion (mit 2 EKs) nicht ausreichend, 18 der 30 Patienten erhielten

mehrmalige Gaben. Die Gesamtzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate pro Patient (in der Gruppe der transfusionspflichtigen Patienten) betrug im Median 4 (2 bis 10 EKs), wobei 10 Patienten 2 EKs, 20 Patienten mehr als 2 EKs benötigten.

4.5.2 Neutrozytopenie

Eine Neutropenie (CTC° 1-4) fand sich bei ca. Zweidrittel aller Studienpatienten (n = 57), diese war jedoch nur bei 33 Patienten schwer (CTC°3-4).

Tabelle 4-11 Hämatologische Toxizität: Neutropenie

Neutropenie-Grad	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
	CTC° 1	10	11,5%	5	11,1%	5
CTC° 2	14	16,1%	5	11,1%	9	21,4%
CTC° 3	26	29,9%	9	20%	17	40,5%
CTC° 4	7	8,0%	3	6,7%	4	9,5%
keine Neutropenie	25	28,7%	19	42,2%	6	14,3%
nicht auswertbar	5	5,7%	4	8,8%	1	2,4%

4.5.3 Thrombozytopenie

Tabelle 4-14 Thrombopenie

Thrombopenie-Grad	alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
	CTC° 1	6	6,9%	0	0%	6
CTC° 2	7	8,0%	1	2,2%	6	14,3%
CTC° 3	3	3,4%	0	0%	3	7,1%
CTC° 4	5	5,7%	2	4,4%	3	7,1%
keine Thrombopenie	64	73,6%	40	89%	24	57,1%
nicht auswertbar	2	2,3%	2	4,4%	-	-

Im Monotherapie-Arm trat eine Thrombopenie nur selten, nämlich bei 3 von 45 Patienten, auf. Dagegen war nach Pem/Carbo eine Thrombopenie eine häufige Nebenwirkung, die bei 43 Prozent der Patienten festgestellt wurde. In der Mehrzahl der Fälle (12 von 18 Patienten) war die Thrombopenie nur leicht bis mäßig ausgeprägt.

4.5.4 sonstige Laborwerte

Thrombozytose

Auffallend war bei Dreiviertel aller Patienten im Verlauf auch eine Erhöhung der Thrombozytenwerte, die nach Pem Mono bei 36 von 42 Patienten (80%) und nach Pem/Carbo bei 28 von 45 Patienten (66,7%) festgestellt wurde und am ehesten mit der Tumorerkrankung korreliert. Die Thrombozytose betrug dabei im Mittel 629.000/ μ l bzw. 602.000/ μ l. Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht feststellen.

Lebertoxizität

Vor Einschluss in die Studie hatten die meisten Patienten (n = 62, d.h. 71,3%) normale Leberfunktionsparameter. Eine leichtgradige Erhöhung der Transaminasen lag bei 24 Patienten (27,6%) vor. Nur ein Patient hatte eine eingeschränkte Leberfunktion entsprechend einem CTC Grad 2.

Tabelle 4-12 Lebertoxizität bei allen Patienten

Leberwerte		alle Patienten (n = 87)		Pem Mono (n = 45)		Pem/Carbo (n = 42)	
vor Chemo	normal	62	71,3%	33	73,3%	29	69%
	CTC [°] 1	24	27,6%	11	24,4%	13	31%
	≥CTC [°] 2	1	1,1%	1	2,2%	0	0%
nach Chemo	normal	30	34,5%	13	28,9%	17	40,5%
	CTC [°] 1	41	47,1%	21	46,7%	20	47,6%
	≥CTC [°] 2	16	18,4%	11	24,4%	5	11,9%

Initial hatten 62 Patienten (71,3%) normale Leberfunktionswerte, nach der Chemotherapie lagen die Werte nur noch bei 30 Patienten (34,5%) im Normbereich, bei 65,5% der Patienten fiel eine Erhöhung der Transaminasen (41mal Grad 1, 16mal ≥ Grad 2).

Unter Berücksichtigung der Ausgangsbefunde kam es bei 35 Patienten (40,2%) zu einer Verschlechterung der Leberwerte um ein Grad (d.h. von initial [°]0 auf [°]1, bzw. von [°]1 auf

°2). Bei 8% der Patienten (n = 7) mit initial normaler Leberfunktion betrug der Transaminasen-Anstieg ≥ 2 Grad laut CTC-Skala (bei 6 Patienten auf CTC°2, bei einem Patienten (Pat. 28) auf Grad 3). Somit war bei ungefähr der Hälfte der Patienten (48,2%) eine hepatotoxische Wirkung zu verzeichnen.

Bei einem Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der initialen Leberwerte oder des Transaminasen-Anstiegs unter Chemotherapie deutlich. Eine Verschlechterung der Hepatotoxizität durch Carboplatin konnte ich nicht dokumentieren.

LDH

Während des Studienverlaufs wurde routinemäßig auch die Konzentration der LDH (Laktatdehydrogenase) im Blutserum erfasst. Dabei fiel mir bei 77% der Patienten (n = 67) eine Erhöhung des LDH-Spiegels auf. Normale LDH-Werte wurde bei lediglich 23% der Patienten (n = 20) gemessen. Bei den meisten Patienten (n = 37) lagen die LDH-Spiegel unter 300 U/l, bzw. (n = 22) zwischen 300 und 400U/l. In 8 Fällen war die LDH auf über 400 U/l erhöht, davon in 2 Fällen im 4stelligen Bereich (über 1000 U/l). In den beiden Patientengruppen waren die Werte weitgehend gleich.

4.6 Tumoransprechen

Zur Erfassung des Tumoransprechens wurde in der Regel nach jeweils 2 Zyklen Chemotherapie eine Computertomografie durchgeführt.

4.6.1 Auswertbarkeit

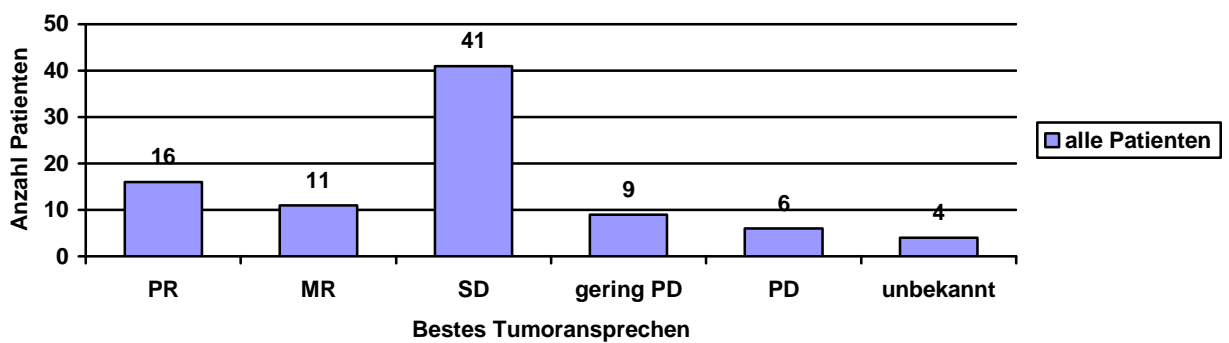
8 Patienten erhielten nur einen Zyklus Chemotherapie, eine reguläre CT-Untersuchung nach 2 Zyklen wurde somit nicht durchgeführt. Patient Nr. 21, Patient Nr. 22, Patient Nr. 60 und Patient Nr. 76 hatten klinisch einen deutlichen Tumorprogress und verstarben innerhalb der ersten 2 Monate nach Therapiebeginn. Patient Nr. 7 verstarb an einer Pneumonie, klinisch bestand auch der Verdacht auf eine progrediente Tumorerkrankung. Patient 39 verstarb an Tag 18 an einer neutropenischen Sepsis. Gemäß der Definition des progressionsfreien Überlebens wurde bei diesen beiden Patienten das Todesdatum als Zeitpunkt der Tumorprogression übernommen. Bei Patient Nr. 28 (Abbruch wegen

Toxizität) wurde 2 Monate nach Studienbeginn eine Kontroll-CT durchgeführt. Bei Patient Nr. 68 (Abbruch wegen Apoplex) erfolgte keine Auswertung des Tumoransprechens.

4.6.2 Best Response

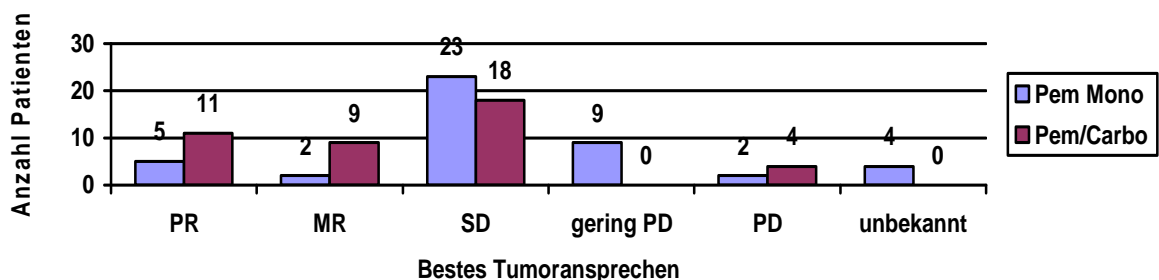
Mittels Computertomografie zeigte sich anfänglich („best response“) bei 16 Patienten (18%) eine deutlich Tumorremission, die anhand der RECIST-Kriterien als Teilremission eingestuft werden konnte. Bei weiteren 11 Patienten (13%) konnte zumindest eine leichte Verkleinerung der Tumorformation („minimal response“) erreicht werden. Ein Großteil der Patienten (n = 41 entsprechend 47%) zeigte zunächst keine wesentliche Änderung der Tumorausdehnung („stable disease“) bzw. (n = 9 entsprechend 10%) nur eine geringe Tumorzunahme (formal noch „stable disease“).

Abbildung 4-12 Bestes Tumoransprechen aller Patienten (n = 87)



Eine Verbesserung der Tumorsituation (PR und MR) wurde häufiger bei den Pem/Carbo Patienten (n = 20) beobachtet als bei den Pem Mono Patienten (n = 7). Eine Verschlechterung der Erkrankung (geringer PD und PD) war bereits nach 2 Zyklen Chemotherapie vermehrt nach Pem (n = 11), nach Pem/Carbo nur bei 4 Patienten erkennbar. Damit liegt die Responderate bei 19,2 Prozent (16 von 83 Patienten) und die Tumorkontrollrate nach 2 Zyklen Chemotherapie bei 82% (68 von 83 Patienten).

Abbildung 4-13 Tumoransprechen ("best response"): Vergleich Pem Mono vs. Pem/Carbo

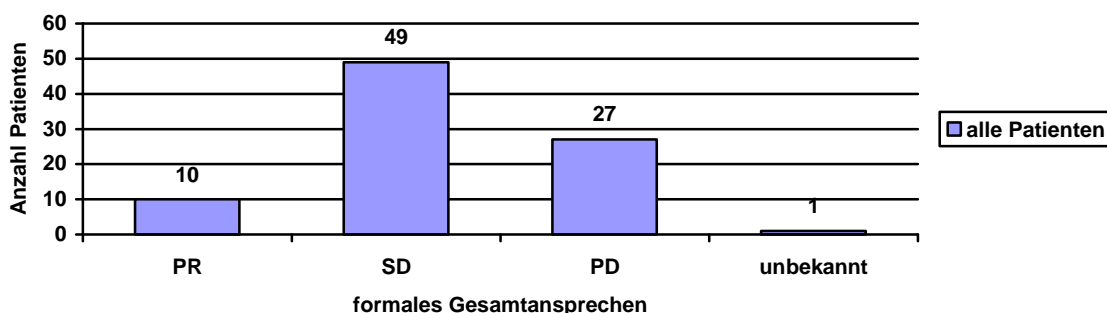


4.6.3 Overall Response

Bei Auswertung des Gesamt-Tumoransprechens war bei 56% der Patienten (n = 49) computertomografisch formal eine stabile Tumorsituation zu beobachten.

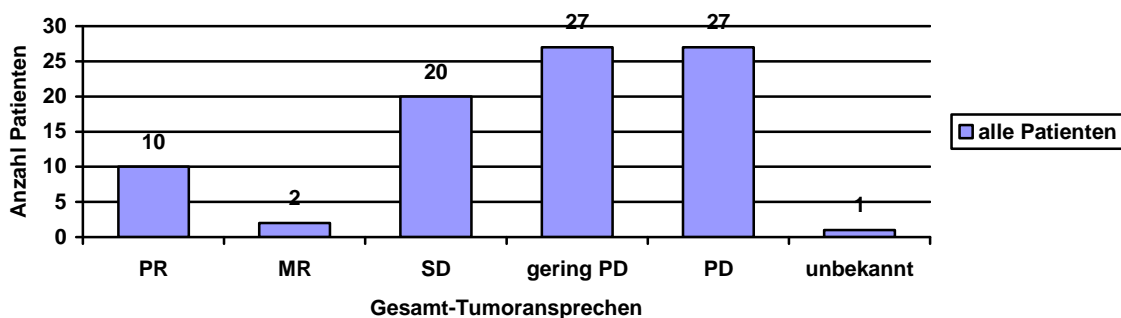
Eine deutliche Remission entsprechend einer Teilremission nach den RECIST-Kriterien konnte bei 10 Patienten (11,5%) bei der Abschlussuntersuchung dokumentiert werden, ein radiologischer Tumorprogress zeigte sich bei 27 Patienten (31%).

Abbildung 4-14 Gesamt-Tumoransprechen aller Patienten (n = 87)



Bei einer differenzierteren Betrachtung und Unterteilung der großen Gruppe der Patienten, die formal eine unveränderte Tumorausdehnung aufwiesen, in drei Untergruppen mit einem leichten Tumorrückgang („minimal response“), einer nahezu konstante Ausdehnung („stable disease“) und eine Größenzunahme („geringer PD“), ergibt sich folgendes Bild:

Abbildung 4-15 differenzierte Tumorresponse bei allen Patienten (n = 87)

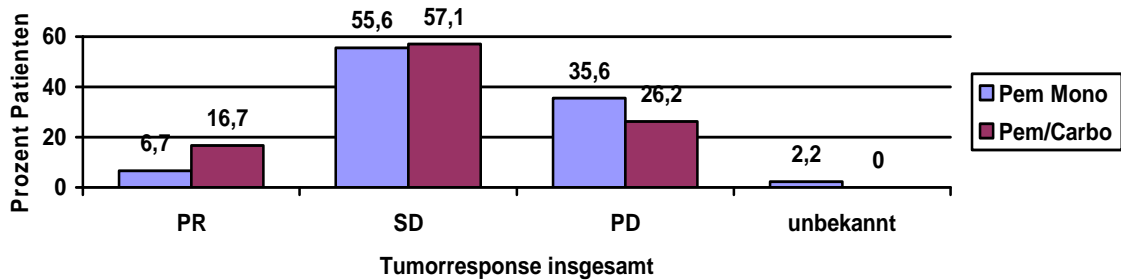


Hiernach wird deutlich, dass neben den 27 Patienten mit einem Tumorprogress bei weiteren 27 Patienten eine Größenzunahme des Tumors festzustellen war, die jedoch formal nicht als Tumorprogress eingeordnet wurde, da laut Messung gemäß den RECIST-Kriterien die Zunahme nur weniger als 20% betrug. Eine Verschlechterung der Tumorerkrankung („geringer PD“ und „PD“) war somit eigentlich bei 54 Patienten (62%) zu beobachten.

4.6.4 Vergleich der Response in beiden Therapiearmen

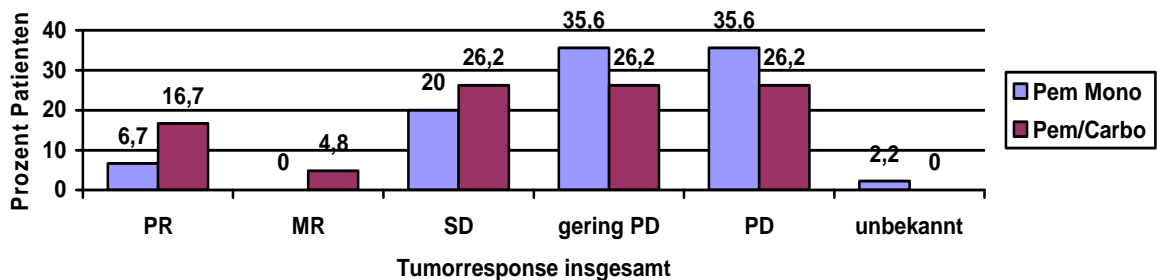
Die Unterschiede in den beiden Therapiearmen bei Vergleich des Gesamt-Tumoransprechens waren nicht signifikant. Teilremissionen beobachtete ich jedoch deutlich häufiger nach Pem/Carbo als nach Pem Mono.

Abbildung 4-16 Tumoransprechen ("Overall Response") Vergleich Pem vs. Pem/Carbo



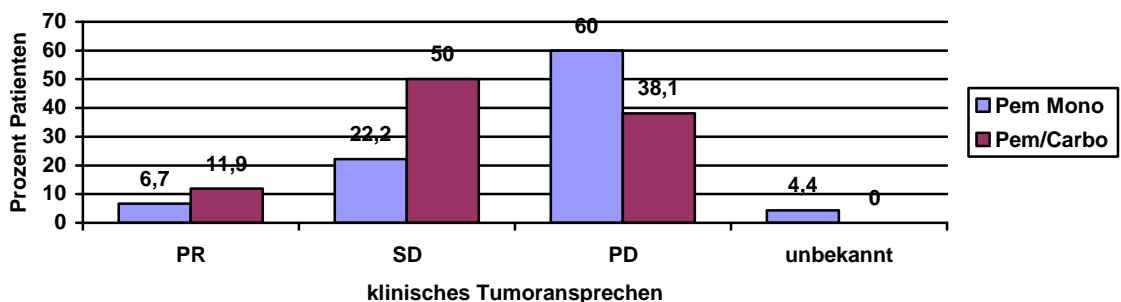
Auch bei der exakteren Einteilung der Tumorresponse mit Unterscheidung zwischen stable disease, minimal response und geringem Progress finde ich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Abbildung 4-17 differenziertes Tumoransprechen: Vergleich Pem vs. Pem/Carbo



Ein anderes Bild ergibt sich jedoch, wenn auch die klinische Einschätzung durch die behandelnden Ärzte berücksichtigt wird. Dann bestehen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen, mit einem klinischen Tumorprogress bei 67% der Pem Mono-Patienten gegenüber 38% der Pem/Carbo-Patienten bei Studienende.

Abbildung 4-18 gesamtes Tumoransprechen nach klinischer Einschätzung



4.6.5 Ansprechrate

Laut Definition entspricht die Ansprechrate dem Anteil aller Patienten mit einer Vollremission (in unserem Kollektiv: keine) oder Teilremission (in unserem Kollektiv: 16 Patienten). Bei 86 auswertbaren Patienten ergibt sich hieraus eine Tumoransprechrate von 14% Prozent. Die Ansprechrate nach Pem/Carbo beträgt 26,2% (11 von 42 Patienten), nach Pem Mono 12,2% (5 von 41 Patienten).

4.6.6 Tumorkontrollrate

Die Gesamt-Tumorkontrollrate entspricht allen Patienten mit einer Vollremission (n = 0), Teilremission (n = 10) oder stabilen Tumorerkrankung (n = 49). Bei Durchführung der Abschlussuntersuchungen am Studienende betrug die Tumorkontrollrate im Gesamtkollektiv aller auswertbaren Patienten (n = 86) 68,6%.

Zwischen den beiden Therapiearmen bestand ein leichter Vorteil für die Patientengruppe mit der Kombinationstherapie Pem/Carbo, die eine Tumorkontrollrate von 74% (31 von 42 Patienten) aufwies, gegenüber der Pem Mono-Gruppe mit einer Tumorkontrollrate von 63,6% (28 von 44 Patienten; 1 Patient nicht auswertbar).

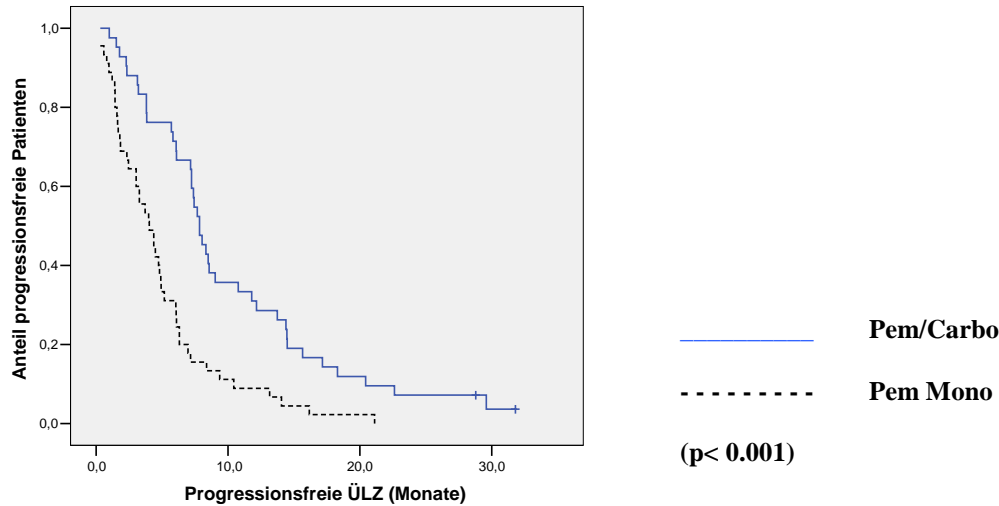
4.7 Tumorprogress

Bei Studienende lag nach radiologischer und klinischer Einschätzung bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (52,9%) bereits eine progrediente Tumorerkrankung vor, die zu einem Abbruch der Therapie führte. Von Studienbeginn bis Auftreten eines Tumorprogress vergingen im Median 181 Tage (9 bis 953 Tage). Dies entspricht einer progressionsfreien Zeit von durchschnittlich 6,0 Monaten (0,3 bis 31,8 Monate) bzw. 26 Wochen (1,3 bis 136,1 Wochen). 15 Patienten waren mehr als ein Jahr ohne Tumorprogress. Eine anhaltend stabile Erkrankung über mehr als 2 Jahre hatten 3 Patienten. Bei 2 Patienten (Patient 52 und Patient 72) konnte bislang keine Progression der Tumorerkrankung nachgewiesen werden.

4.7.1 Progressionsfreie Zeit: Vergleich Pem vs. Pem/Carbo

Das mediane progressionsfreie Überleben lag nach Pem Mono bei 4,0 Monaten, nach Pem/Carbo bei 7,8 Monaten. Der Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,001$).

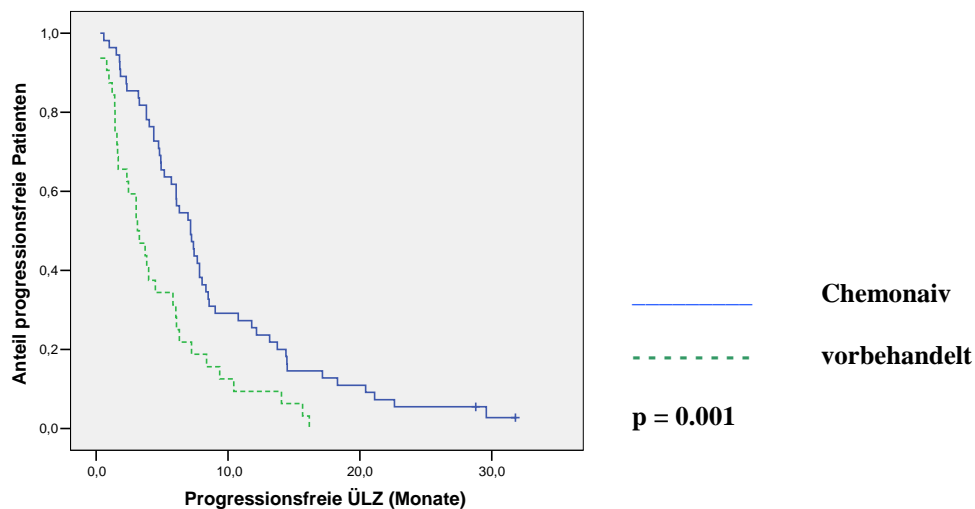
Abbildung 4-19 Progressionsfreie Zeit: Vergleich Pem Mono vs. Pem/Carbo



4.7.2 Progressionsfreie Zeit abhängig von Anzahl vorheriger Chemotherapien

Allerdings scheint der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nicht nur in der Therapieauswahl als auch in der Vorbehandlung der Patienten begründet zu sein. Die bereits mit (mindestens) einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten erlitten signifikant schneller einen Tumorprogress (im Median nach 3,1 Monaten) als die chemo-naiven Patienten (im Median nach 7,2 Monaten).

Abbildung 4-20 Progressionsfreie Zeit: Vergleich Patienten mit und ohne vorherige Chemotherapie



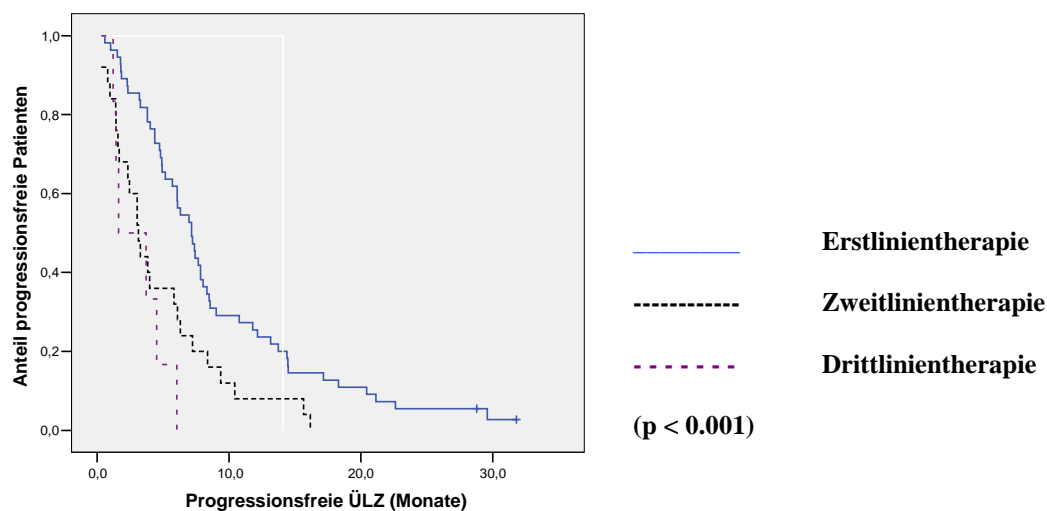
Dabei war auch die Anzahl der Vortherapien von entscheidender Bedeutung. So lag die progressionsfreie Zeit bei den Patienten mit einer Erstlinien-Therapie im Median bei 7,1 Monaten, gegenüber 3,1 Monaten bei den Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie bzw. 1,6 Monaten mit einer Drittlinien-Therapie. Eine Ausnahme bildet Patient Nr. 1, der als einziger eine Viertlinien-Therapie erhielt mit einem Tumorprogress erst nach 14 Monaten.

Tabelle 4-13 Progressionsfreie Zeit

Therapie	Patienten-Anzahl	Progressfreie Zeit	Range	bisher kein Progress
Erstlinien-Ther.	55	7,1 Monate	(0,6 bis 31,8)	2 Patienten
Zweitlinien-Ther.	25	3,1 Monate	(0,3 bis 16,2)	--
Drittlinien-Ther.	6	1,6 Monate	(1,2 bis 6,0)	--
Viertlinien-Ther.	1	14 Monate	entfällt	--

Diese Unterschiede waren signifikant ($p < 0,001$).

Abbildung 4-21 Progressionsfreie Zeit abhängig von Anzahl vorheriger Chemotherapien



4.8 Überleben

Bei Ende der Datenerhebung waren 79 der insgesamt 87 Patienten (90,8%) bereits verstorben. Von den noch lebenden 8 Patienten (9,2%), waren 7 mit Pem/Carbo behandelt worden. In der Monotherapie-Gruppe lebte nur noch ein Patient. Somit sind 9,2% aller Patienten bei der Kaplan-Meier Kurve zensiert, da der Todesfall noch nicht eingetreten ist.

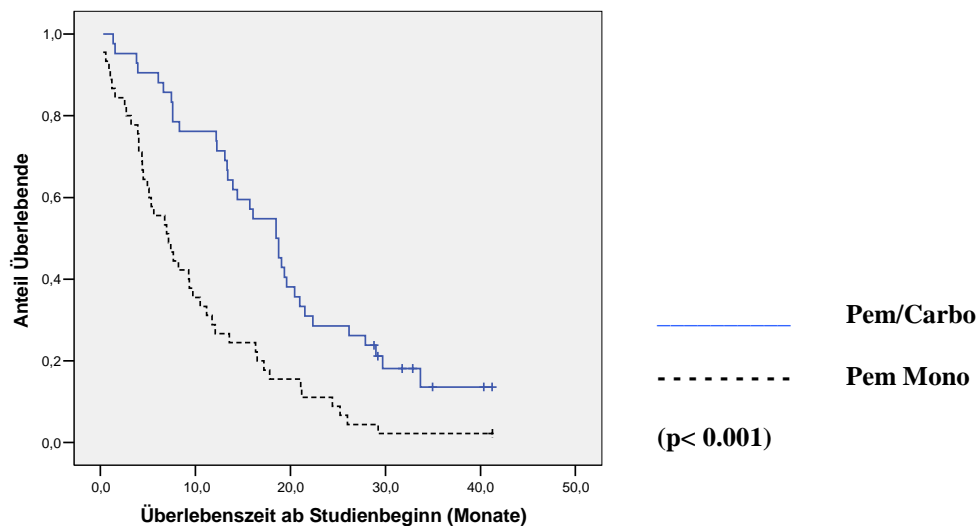
4.8.1 Überlebenszeit ab Studienbeginn

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten ab Studienbeginn betrug 366 Tage (9 bis 1238 Tage) entsprechend 52,3 Wochen (1,3 bis 176,9 Wochen) bzw. 12,2 Monaten (0,3 bis 41,3 Monate).

ÜLZ ab Studienbeginn: Vergleich Pem Mono und Pem/Carbo

Zwischen den beiden Behandlungsarmen bestanden signifikante Unterschiede. Die Patienten im Monotherapie-Arm hatten eine Überlebenszeit von im Median 7,2 Monaten, gegenüber den Patienten im Kombinations-Arm von 18,5 Monaten. Dieser Unterschied beruht anscheinend allerdings größtenteils auf der Patientenselektion bei frei wählbarem Therapiearm (s. folgendes Kapitel).

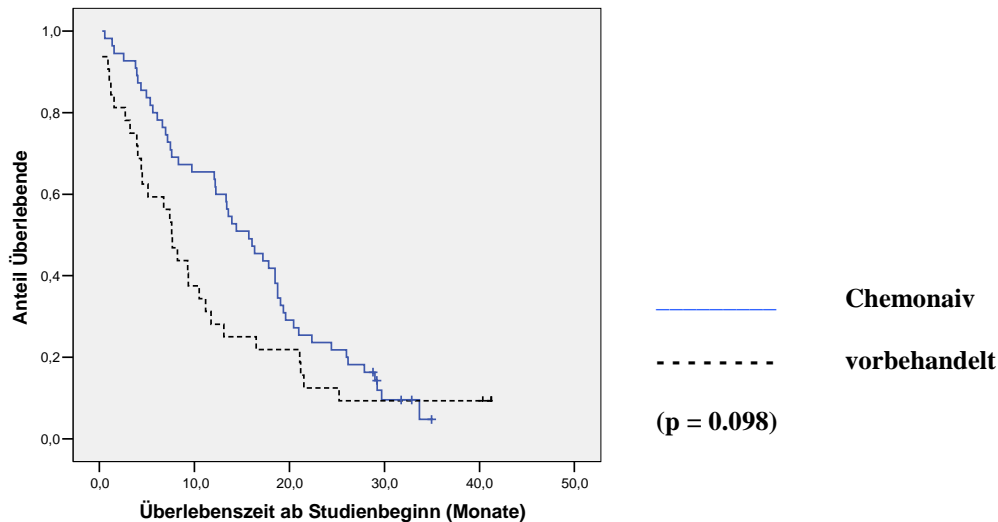
Abbildung 4-22 Überlebenszeit abhängig von Therapiearm



ÜLZ ab Studienbeginn: Vergleich chemo-naive und chemovorbehandelte Patienten

Die chemo-naiven Patienten, die die Studientherapie somit als Erstlinientherapie (und zumeist Pem/Carbo) erhielten, lebten im Median 15,7 Monate gegenüber den bereits mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten, die meist Pem Mono erhielten und im Median eine Überlebenszeit von 7,6 Monaten hatten.

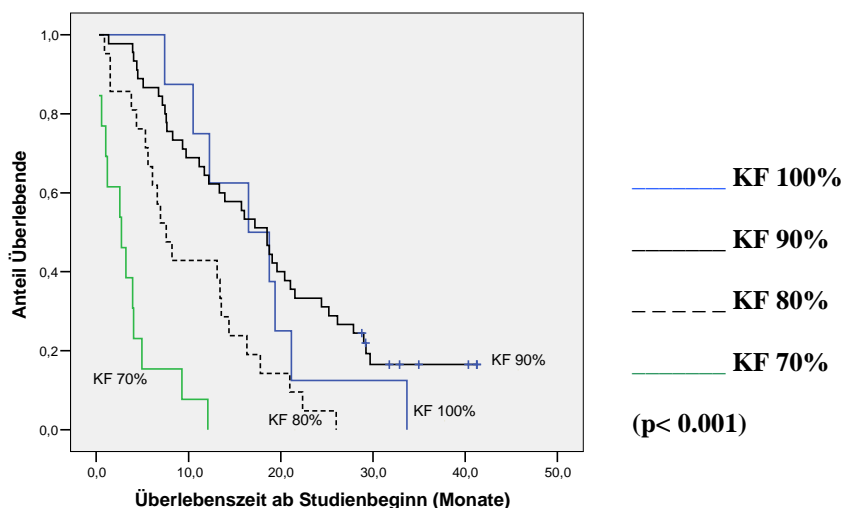
Abbildung 4-23 Überlebenszeit abhängig von Vorbehandlung mit Chemotherapie



ÜLZ ab Studienbeginn abhängig vom Allgemeinzustand

Wie erwartet gab es einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Allgemeinzustand der Patienten bei Studienbeginn und der Überlebenszeit. Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (Karnofski-Index 70%) hatten eine mediane Überlebenszeit von nur 2,7 Monaten, gegenüber den Patienten mit einem besseren Allgemeinbefinden (Karnofski-Index 80%), die im Median 7,6 Monate lebten. Die längsten Überlebenszeiten wiesen die Patienten mit einem guten (Karnofski-Index 90%) oder sehr guten (Karnofski-Index 100%) auf, mit 18,5 bzw. 16,5 Monaten. Dies war ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,001$).

Abbildung 4-24 Überlebenszeit abhängig vom Karnofski-Index

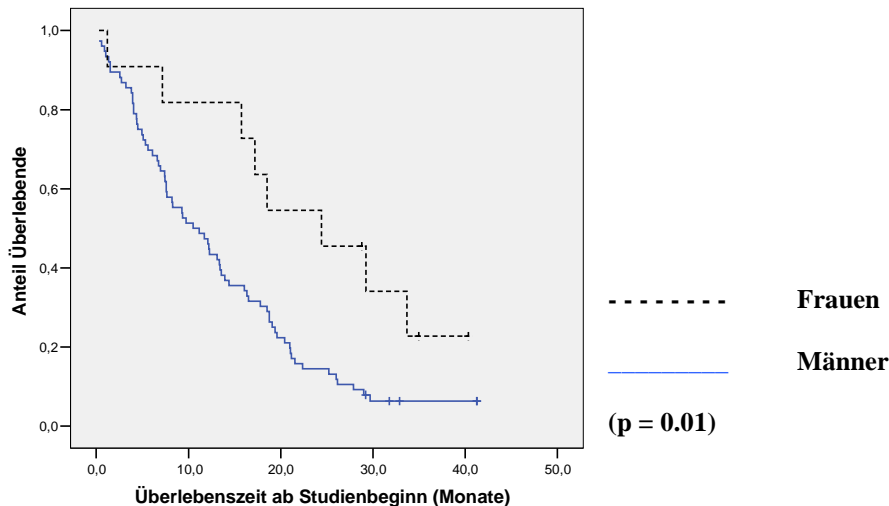


Dies wird auch deutlich bei Einteilung des Allgemeinzustandes nach ECOG. Patienten mit einem ECOG-Performancestatus 0 hatten eine mediane Überlebenszeit von 16,5 Monaten gegenüber 13,6 Monaten bei ECOG 1 und nur 2,7 Monaten bei ECOG 2 ($P < 0,001$).

ÜLZ ab Studienbeginn: Vergleich Männer und Frauen

Deutliche Unterschiede ($p = 0,01$) bestanden auch abhängig vom Geschlecht. Die männlichen Patienten ($n = 76$) wiesen Überlebenszeiten von im Median 10,5 Monaten auf, demgegenüber lebten die Frauen ($n = 11$) noch 24,4 Monate nach Studienbeginn. 5 Männer (6,6% aller Männer) bzw. 3 Frauen (27,3% aller Frauen) sind bislang nicht verstorben.

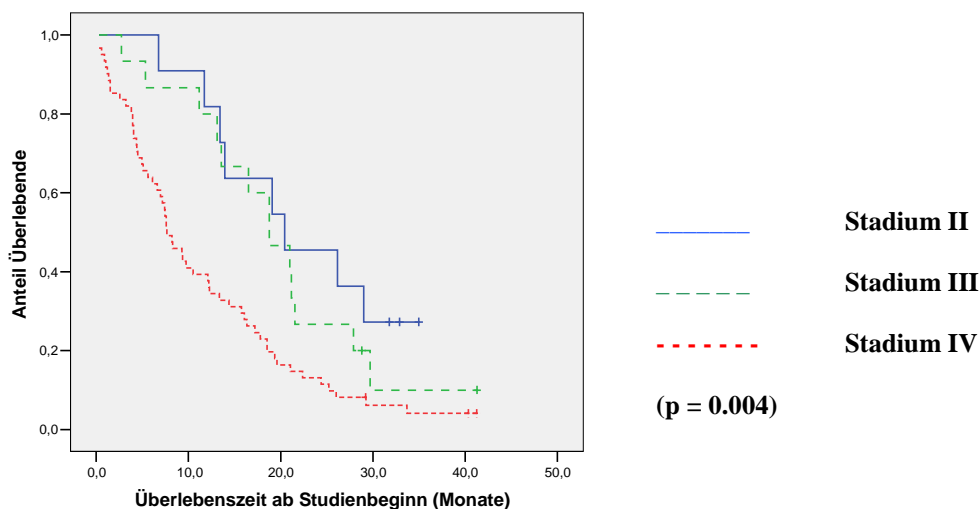
Abbildung 4-25 Überlebenszeit abhängig vom Geschlecht



ÜLZ ab Studienbeginn: Vergleich Tumorstadien

Auch das Tumorstadium bei Studienbeginn hatte einen signifikanten Einfluß ($p = 0,004$) auf die Überlebenszeiten. Die Patienten im Stadium IV ($n = 61$) hatten eine Überlebenszeit von 7,7 Monaten im Median, bessere Ergebnisse fanden sich erwartungsgemäß im Stadium III ($n = 15$) mit 18,8 Monaten bzw. im Stadium II ($n = 11$) mit 20,4 Monaten.

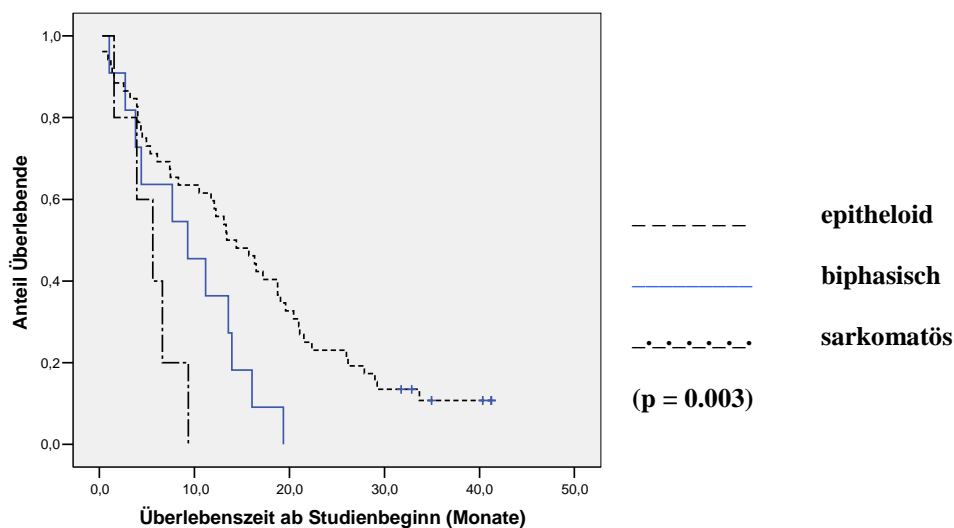
Abbildung 4-26 Überlebenszeit abhängig vom Tumorstadium



ÜLZ ab Studienbeginn: Vergleich Histologische Subtypen

Die geringste Lebenserwartung hatten die Patienten mit einem sarkomatösen Subtyp. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten lag bei nur 5,6 Monaten ab Studienbeginn, gegenüber 9,3 Monaten bei den biphasisch und 13,4 Monaten bei den epitheloid differenzierten Mesotheliom-Patienten. Die Patienten mit einem Peritonealmesotheliom lebten im Median 9,7 Monate. Bei den Patienten mit nicht näher differenzierten oder anderen histologischen Typen betrug die Überlebenszeit im Median 12,2 Monate (ebenso wie im Gesamtkollektiv).

Abbildung 4-27 Überlebenszeit abhängig vom histologischen Subtyp



4.8.2 Überlebenszeit ab Erstdiagnose

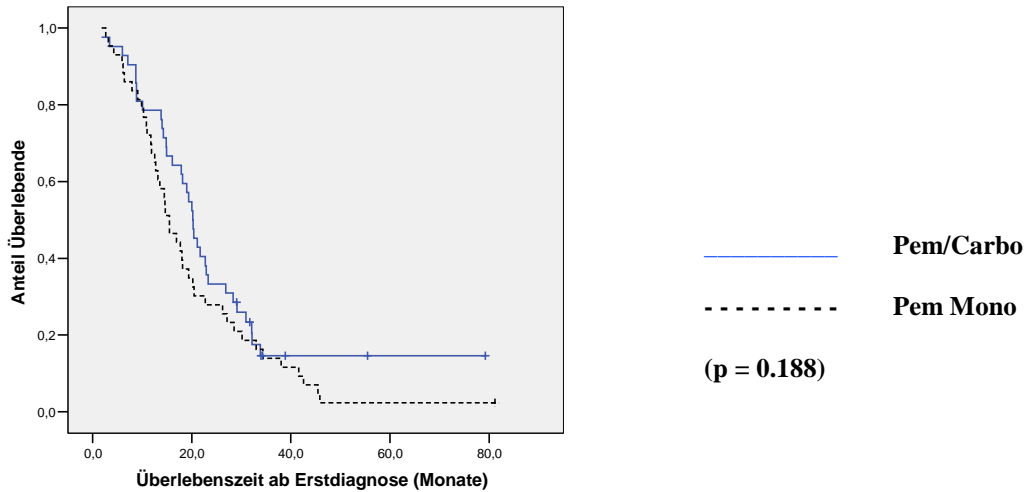
Mich interessierte auch, ob das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose der Tumorerkrankung und dem Beginn unserer Studientherapie (das zwischen wenigen Tagen und bis zu 3,3 Jahren betrug!) ebenfalls einen Einfluß auf die Überlebenszeiten in den Patientenuntergruppen hatte. Bezieht man den Zeitpunkt der Erstdiagnose mit in die Auswertung ein, so liegt die mediane Gesamtüberlebenszeit für alle Patienten bei 18,1 Monaten (ab Datum der Diagnosestellung). Bei zwei Patienten (Patient Nr. 33 und Nr. 53) wurde das Datum der Erstdiagnose anamnestisch nicht erfasst, so dass diese beiden Patienten hinsichtlich der Überlebenszeit ab Erstdiagnose nicht auswertbar waren.

ÜLZ ab Erstdiagnose: Vergleich Pem Mono und Pem/Carbo

Bei Vergleich der Überlebenszeiten ab Erstdiagnose ergeben sich zwischen den beiden Therapiearmen keine signifikanten Unterschiede, allerdings ist auch hier ein gewisser

Überlebensvorteil für die Pem/Carbo-Gruppe zu beobachten. Die Patienten im Pem/Carbo-Arm lebten im Median 20,2 Monate gerechnet ab Erstdiagnose gegenüber 15,5 Monaten im Pem Mono-Arm.

Abbildung 4-28 Überlebenszeit ab ED: Vergleich Pem Mono vs. Pem/Carbo

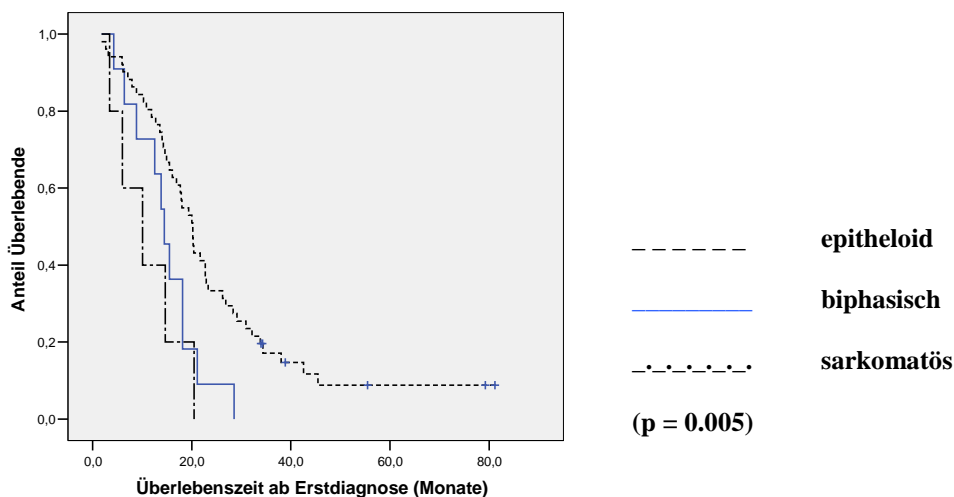


ÜLZ ab Erstdiagnose: Vergleich Histologische Subtypen

Die Patienten mit einem epithelialen Subtyp hatten einen signifikanten Überlebensvorteil. Die Überlebenszeit betrug im Median 20,2 Monaten, dagegen bei Patienten mit biphasischem Typ 14,5 Monate und sarkomatösem Typ 10,1 Monaten jeweils ab Datum der Diagnosestellung (p= 0,018). Bei den 6 Patienten mit einem Peritonealmesotheliom lag die mediane Überlebenszeit bei 13,2 Monaten.

In der heterogenen Gruppe der Patienten mit anderen oder nicht näher bestimmten Histologien lag die mediane Überlebenszeit bei 19 Monaten. Zur besseren Übersicht sind in der folgenden Grafik nur die 67 Patienten mit epitheliale (n = 51), sarkomatösen (n = 5) und biphasischem (n = 11) Subtyp dargestellt.

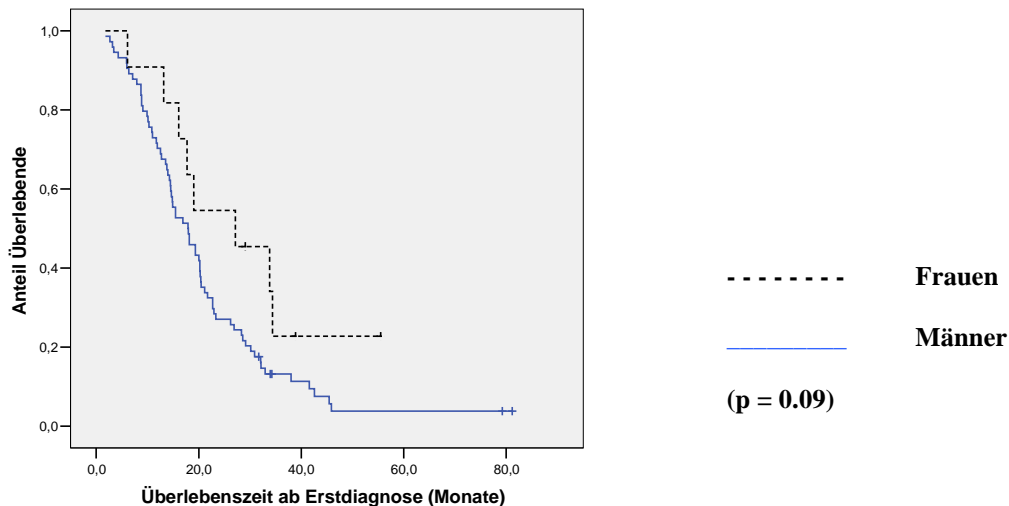
Abbildung 4-29 Überlebenszeit ab ED: Vergleich Histologische Subtypen



ÜLZ ab Erstdiagnose: Vergleich Frauen und Männer

Ein weiterer leichter Überlebensvorteil konnte für die weiblichen Patienten beschrieben werden. Die Überlebenszeit der Frauen betrug ab Erstdiagnose im Median 27,1 Monate, die der männlichen Patienten dagegen 17,9 Monate. Dies war allerdings im Gegensatz zu den Überlebensdaten ab Studienbeginn nicht signifikant ($p = 0,09$), vermutlich aufgrund der geringen Patientenzahl.

Abbildung 4-30 Überlebenszeit ab ED: Vergleich Männer und Frauen



4.8.3 Überlebensraten (1-Jahres- und 2-Jahres-ÜR)

Überlebensraten ab Studienbeginn

Ein Jahr nach Studienbeginn lebten noch 44 und zwei Jahre nach Studienbeginn noch 17 der insgesamt 87 Patienten. Daraus ergibt sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 50,6% und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 19,5%.

Die Unterschiede in den beiden Patientengruppen waren signifikant, mit einem Vorteil für die Kombinationstherapie, in der die 1-Jahres-Überlebensrate bei 76,2% (32 von 42 Patienten) lag gegenüber 26,6% (12 von 45 Patienten) in der Monotherapie-Gruppe. Nach 2 Jahren war dieser Unterschied allerdings längst nicht mehr so deutlich (28,6% 2-JÜR bei Pem/Carbo, 11,1% 2-JÜR bei Pem Mono).

Überlebensvorteile ergaben sich für Patienten mit epitheloider Histologie, weiblichen Geschlechts und gutem Allgemeinzustand bei Studienbeginn.

Abbildung 4-31 Überlebensraten ab Studienbeginn

Merkmal	Einteilung (Anzahl der Pat.)	1-Jahres-ÜR	2-Jahres-ÜR
Histologie	sarkomatös (n = 5)	0%	0%
	epitheloid (n = 52)	56%	23%
	biphasisch (n = 11)	36%	9%
	Peritonealmeso (n = 6)	50%	33%
Geschlecht	Männer (n = 76)	46%	15%
	Frauen (n = 11)	82%	55%
Chemo-Arm	Pem Mono (n = 45)	27%	11%
	Pem/Carbo (n = 42)	76%	29%
Allgemeinzustand	KF 70% (n = 13)	0%	0%
	KF 80% (n = 21)	48%	5%
	KF 90% (n = 45)	62%	33%
	KF 100% (n = 8)	75%	13%

Langzeitüberlebende

Bei Ende der Datenerhebung lebten noch 9 Patienten, 3 davon bereits länger als 3 Jahre seit Studienbeginn. Unter den noch lebenden Patienten fanden sich 5 Männer und 4 Frauen, die fast alle (8 von 9 Patienten) die Kombinationstherapie Alimta/Carboplatin erhalten hatten und einen epitheloiden Subtyp aufwiesen (8mal epitheloides Pleuramesotheliom, 1x epitheloides Peritonealmesotheliom und 1x vermutlich epitheloid oder seltener Subtyp mit Psammkörpern).

Eine Überlebenszeit von mehr als 2 Jahren nach Studienbeginn konnte bei 17 Patienten erreicht werden. Von diesen 17 Patienten waren alle zu Beginn der Studie in einem relativ guten Allgemeinzustand (1x KF 100%, 15x KF 90%, 1x KF 80%) und hatten eine epitheloide (n = 14) oder nicht näher bekannte Histologie, wobei in 2 Fällen ein Peritonealmesotheliom vorlag.

Überlebensraten ab Erstdiagnose

Aufgrund des variablen und teilweise sehr langen Zeitintervalls zwischen der primären Diagnosestellung und dem Studienbeginn (bis zu 3,3 Jahren) analysierte ich auch die Überlebensraten ab Erstdiagnose.

Abbildung 4-32 Überlebensraten ab Erstdiagnose

Merkmal	Einteilung (Anzahl der Pat.)	1-Jahres-ÜR	2 Jahres-ÜR
Histologie	sarkomatös (n = 5)	40%	0%
	epitheloid (n = 52)	75%	33%
	biphasisch (n = 11)	73%	9%
	Peritonealmeso (n = 6)	67%	33%
Geschlecht	Männer (n = 76)	68%	26%
	Frauen (n = 11)	91%	55%
Chemo-Arm	Pem Mono (n = 45)	71%	29%
	Pem/Carbo (n = 42)	71%	31%

Als prognostisch günstig erwies sich wiederum ein epitheliales Mesotheliom und ein weibliches Geschlecht. Dagegen hatte die Wahl des Therapiearmes (Pem Mono oder Pem/Carbo) nur einen geringen Einfluß auf die Überlebensraten ab Erstdiagnose, wenn man den gesamten Krankheitsverlauf mit all den heterogen Vor- und Nachbehandlungen vor bzw. nach unserer Studientherapie betrachtet.

Kapitel 5 Diskussion

5.1 Diskussion des Patientenkollektivs

Studiendesign

In meinem Patientenkollektiv fanden sich insgesamt 87 inoperable Patienten mit einem fortgeschrittenen malignem Mesotheliom. Als palliative Chemotherapie im Rahmen unserer Studie erhielten 45 Patienten eine Monotherapie mit Pem alleine, 42 Patienten eine Kombinationstherapie aus Pem und Carbo. Die Kombinationstherapie Pem und Cis wurde an unserem Zentrum nicht eingesetzt, aufgrund der zu erwartenden Toxizität und palliativem Therapieansatz.

Insgesamt verabreichten wir innerhalb der Studie 228 Zyklen Monotherapie und 159 Zyklen Kombinationstherapie.

Bei frei wählbarer Therapiearm ist anhand der Datenanalyse retrospektiv erkennbar, dass die Patienten im besseren Allgemeinzustand eher eine Kombinationstherapie erhielten, während die Patienten mit schlechterem Karnofski-Index eher nur eine Monotherapie zugeteilt wurde.

Patientencharakteristika

Bezüglich Alter (im Mittel 65 Jahre), Geschlechtsverteilung (deutlich mehr Männer) und Allgemeinzustand (Karnofski-Index zumeist 80 bis 90%) ist unser Patientenkollektiv mit den Angaben in der Literatur, insbesondere den Daten von Vogelzang (Vogelzang et al. 2003) und Hanna (Hanna et al. 2004) gut vergleichbar.

Das mittlere Alter in der Literatur liegt bei circa 60 Jahren (Vogelzang et al. 2003). Der Altersdurchschnitt bei unseren Patienten war mit 65 Jahren höher als in den meisten anderen Studien (55 Jahre bei Alberts et al., 58 Jahre bei Hanna et al.) Der höhere Anteil an älteren Patienten muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

Es ist bekannt, dass männlichen Patienten (70-80% der Fälle) deutlich häufiger erkranken (Robinson und Lake 2005; Alberts et al. 1988) und der Karnofski-Index wird bei Diagnosestellung mit 80 - 100 % angegeben (Herndon et al. 1998), was sich mit unseren Daten deckt.

Beschwerden

Wie erwartet war die klinische Symptomatik des MPMs uncharakteristisch und oft wenig hilfreich bei der Diagnosestellung. Der Beginn der Erkrankung verlief zumeist schleichend und symptomarm. Führende Symptome vor Studienbeginn waren in 64% der Fälle eine eher leichte Belastungsdyspnoe sowie zumeist diffuse, leichtgradige Thoraxschmerzen (ebenfalls bei 64%). Über Husten klagten 41%, Gewichtsverlust und/oder Abgeschlagenheit und Müdigkeit je 39% und Appetitlosigkeit 29% unserer Patienten.

In der Literatur finden sich ebenfalls Angaben von initial geringer Belastungsdyspnoe mit nur schlecht lokalisierbaren dumpfen Thoraxschmerzen der betroffenen Seite in ca. 60 oder mehr Prozent der Fälle (Adams et al. 1986; Boutin und Rey 1993; Sohrab et al. 2000; Robinson und Lake 2006), die nur selten bereits zu Beginn der Erkrankung schwer sind. Bei Diagnosestellung werden andere Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Husten und vermehrtes Schwitzen nur in weniger als 30% (Robinson und Lake 2005) oder sogar 15% der Fälle (Boutin et al. 1993) angegeben. Bei unserem Kollektiv waren diese Beschwerden häufiger, allerdings lag die Erstdiagnose meist schon einige Monate zurück.

Rauchen

Laut mehreren Studien besteht kein Zusammenhang zwischen dem Entstehen eines MPM und inhalativem Zigarettenrauchen (Hillerdal 1983; Antman et al. 1993). Asbestexposition und Zigarettenrauchen wirken allerdings synergistisch und erhöhen die risikobedingte Krebsentwicklung um das 60fache im Vergleich zu einer entsprechenden Personengruppe von Nichtrauchern und nicht Asbestexponierten (Eibel et al. 2003). In unserem Patientenkollektiv fanden sich 76% Raucher (einschließlich ehemalige Raucher), 18% Nichtraucher, 6% ohne Angabe zum Raucherstatus. In anderen Studien wurden 63% Raucher, 37% Nichtraucher (Alberts et al. 1988) bzw. 71% Raucher, 17% Nichtraucher, 12% unbekannter Raucherstatus (Antman et al. 1993) angegeben.

Asbest

Man geht davon aus, dass etwa 70 bis 90% der Mesotheliome Asbestassoziiert sind (Wagner et al. 1960; Eitner et al 1984; Brockmann et al. 1989). Unter Einbeziehung der Asbestbelastung durch die Umwelt und Haushaltskontakte besteht sogar die Annahme, dass nahezu 100% aller Mesotheliome durch Asbest und andere biobeständige Fasern kritischer Abmessungen verursacht werden (Rödelsperger et al. 1990; Woitowitz et al. 1993).

In meinem Patientenkollektiv war eine Asbestexposition bei 89% der Patienten bekannt. Das Mesotheliom findet sich in erster Linie bei Patienten, die an ihrem Arbeitsplatz direkt mit Asbest in Berührung gekommen sind (in meiner Analyse 83% beruflicher, 6% privater Asbestkontakt), wie z.B. Minenarbeiter oder Beschäftigte der weiterverarbeitenden Industrie (Schiffbau und Bauindustrie). Ein Großteil meiner Patienten gehörte tatsächlich diesen Berufsgruppen an und war im Schiffsbau bzw. als Werftarbeiter (21%), Schlosser (13%) oder in der Asbestverarbeitung (11%) tätig. Weitere häufig genannte Berufe waren Elektriker (9%), Ingenieure/Architekten (8%) und Tischler/Zimmerer (7%).

Laut frühen epidemiologischen Studien der 60er Jahre waren bis zu 30% der Patienten mit einem malignen Pleuramesotheliom jedoch nicht durch ihre berufliche Tätigkeit exponiert, sondern hatten z.B. in der Nähe von Asbestminen gelebt (Wagner et al. 1960; Newhouse et al. 1965). Erhöhte Asbeststaubexpositionen wurden auch bei Haushaltsangehörigen von Asbestarbeitern beobachtet (Anderson et al. 1976; Woitowitz et al. 1994).

Vor allem bei den weiblichen Patienten in unserem Kollektiv war kein beruflicher Asbestkontakt bekannt, die Tätigkeiten der Ehemänner wurden allerdings nicht erfragt. Eine Patientin gab jedoch an, ihr Vater hätte in einer Asbestspinnerei gearbeitet.

Immerhin 9 Patienten (6 Büroangestellte, 1 Arzt, 1 Küchenhilfe, 1 Erzieherin) konnten sich an keinerlei Asbestkontakt erinnern.

Allerdings werden auch ohne anamnestic Hinweise auf eine Asbestbelastung immer wieder überraschend hohe Asbestfaserkonzentrationen im Lungengewebe verstorbener Pleuramesotheliom-Patienten gefunden (Rödelsperger et al. 1996). Eine Expositionsschwellendosis für die Entwicklung maligner Mesotheliome ist nicht bekannt und in der Literatur werden selbst extrem geringe Expositionszeiträume von nur einem Monat genannt (Müller 1989). Meiner Ansicht nach beruht die scheinbar fehlende Asbestexposition in meinem Patientenkollektiv ebenfalls auf mangelnder Erinnerung oder unwissentlichem Asbestkontakt. Interessanterweise wurde vor allem bei den Patienten mit einem Peritonealmesotheliom (n = 6) weder ein beruflicher noch privater Asbestkontakt angegeben (n = 3), dies entspricht -in dieser zugegeben sehr kleinen Patientengruppe- 50%.

Vergleich Patientengruppen Pemetrexed vs. Pemetrexed/Carboplatin

Die Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Raucherstatus waren in beiden Vergleichsgruppen weitgehend identisch. Retrospektiv konnte ich jedoch Unterschiede beim Allgemeinzustand und der Vorbehandlung erkennen.

Bei den chemo-naiven Patienten (n = 55) wurde häufiger die Kombinationstherapie (n = 38) als die Monotherapie (n = 17) gewählt. Die bereits chemovorbearbeiteten Patienten (n = 32) dagegen wurden zumeist in den Monotherapie-Arm (n = 28) eingeschlossen. Nur wenige Patienten erhielten in der Zweitlinie eine Kombination aus Pem/Carbo (n = 4).

Im Monotherapie-Arm waren somit deutlich mehr Patienten vorbehandelt (28 von insgesamt 45 Patienten = 62%) als im Kombinations-Arm (4 von 42 Patienten = 9,5%).

5.2 Diskussion der Diagnostik

Bildgebende Verfahren

Bei allen unseren Patienten wurde im Rahmen der Staginguntersuchungen eine Computertomografie durchgeführt.

Wie zu erwarten, hatte die Mehrzahl der Patienten einen Pleuraerguß, den ich bei 82% der Patienten dokumentieren konnte. Ebenso wie in der Literatur ging die Erkrankung deutlich häufiger von der rechten Thoraxseite aus, das Seitenverhältnis rechts zu links betrug in unserem Kollektiv 64% zu 36%.

Bei den meisten Patienten (70%) lag ein Pleuramesotheliom im T4-Stadium vor, das nicht resektabel ist und dem Stadium IV zugeordnet wird, da die Prognose ähnlich wie bei einem metastasiertem Tumorleiden ist. Die übrigen Patienten befanden sich im Tumorstadium T3, einem lokal fortgeschrittenen, aber potentiell resektablem Stadium. Diese Patienten wurden funktionell als nicht operabel eingeschätzt bzw. hatten bereits einen palliativen chirurgischen Eingriff erhalten.

Die mediastinalen Lymphknoten wurden ebenfalls mittels Computertomografie beurteilt, eine Mediastinoskopie wurde lediglich bei einem unserer Patienten durchgeführt. Klinisch werden allerdings mehr als 50% der Mesotheliomfälle hinsichtlich ihres wirklichen pathologischen Lymphknotenstatus unterschätzt (Rusch und Venkatraman 1996).

Trotz moderner Diagnostik bleibt eine signifikante Anzahl von Patienten, deren Tumorstadium nicht korrekt festgelegt werden kann (Schouwink et al. 1999).

PET

Verglichen mit der CT soll laut einiger Autoren mittels PET eine verbesserte Darstellung der mediastinalen Lymphknoten (Benard et al. 1999) möglich sein. Andere Autoren postulieren, dass die PET für die Beurteilung der lokoregionären Situation des Pleuramesothelioms weniger sensitiv ist, jedoch ihren Stellenwert bei der Darstellung von möglichen Fernmetastasen hat (Flores et al 2003).

Ein neuer Ansatzpunkt ist auch die Möglichkeit mittels PET die am besten geeignete Biopsiestelle zur Diagnosesicherung zu finden, da z.B. die computertomografisch breiteste Pleuraverdickung nicht unbedingt mit einer hohen Tumoraktivität einhergehen muß (Ng et al. 2000). Fokale Tumorherde wären leichter durch metabolisch aktive Bereiche erkennbar. Mittlerweile wird in einigen Studien auch eine Response-Beurteilung mittels PET angewendet (Wang et al. 2004; Nowak et al. 2008).

mikroskopische Diagnostik

Weltweit werden gemäß WHO verschiedene Subtypen des MPM unterschieden, die ich ebenfalls analysierte. Der epitheloide Tumortyp ist mit 50-60% am häufigsten (in unserem Patientenkollektiv 60%), gefolgt vom biphasischen Typ mit 20-40% (in unserem Kollektiv 13%), rein sarkomatöse Tumore werden in 10 bis 15% erwartet (in unserem Kollektiv 6%). In meiner Arbeit fanden sich 6 Patienten mit seltenen Subtypen, bei weiteren 7 Patienten war eine nähere histologische Einordnung nicht erfolgt bzw. anamnestisch nicht zu erfragen (gesamt 15%), bei 7% lag ein Peritoneales Mesotheliom vor. Bis auf bei einem Patienten lagen die gemessenen Hyaluronsäurewerte im Pleuraerguß bzw. Aszites typischerweise oberhalb des cut-off-Wertes von 30 mg/l.

5.3 Diskussion des Behandlungsverlaufs

Das maligne Pleuramesotheliom ist ein heterogenes Krankheitsbild mit einer bislang ebenso heterogenen Behandlung im Verlauf der Erkrankung. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren 72% meiner Patienten bereits vorbehandelt mit einer (palliativen) OP (37%), einer Pleurodese (41%), Radiatio (7%) oder Chemotherapie (37%).

Operation

Die Rolle der Chirurgie in der Behandlung des MPM wird weiterhin unterschiedlich betrachtet (Stahel und Weder 2008). In unserem Patientenkollektiv erhielten 39% eine Operation, die meisten bereits im Rahmen der Erstdiagnostik oder vor Beginn der

Chemotherapie. Am häufigsten wurde ein VATS mit Teilpleurektomie und atypischer Lungenkeilresektion zu diagnostischen Zwecken durchgeführt. Bei immerhin 6 Patienten (7%) war zur Diagnosefindung eine diagnostische Thorakotomie durchgeführt worden, bei 2 Patienten eine Laparotomie (Peritoneales Mesotheliom).

Eine extrapleurale Pneumonektomie wurde bei keinem unserer Patienten, die sich zumeist in einem fortgeschrittenen Tumorstadiums fanden, durchgeführt. Eine extrapleurale Pneumektomie soll laut Literatur für ausgewählte Patienten in einem guten Allgemeinzustand und wenig fortgeschrittenem Tumorstadium als radikaler Eingriff einen signifikanten Überlebensvorteil bieten (Sugarbaker et al. 2004). Im Rahmen der trimodalen Behandlung kann eine Verbesserung des mittleren Überlebens von 6 Monaten (best supportive care) auf 23 Monate erreicht werden, bei heutzutage geringen perioperativen Komplikationen (Opitz et al. 2006). Andere Autoren fanden bei einer Studie an 208 Patienten keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben nach EPP (11.5 Monate) und Pleurektomie/Dekortikation mittels VATS (14 Monate) (Nakas et al. 2008). Selbst ohne radikale OP konnte ich eine mediane ÜLZ von 20,4 Monaten für die Chemotherapie-Patienten im Tumorstadium II dokumentieren, und zwar nicht ab Diagnosestellung sondern ab Studienbeginn!

Eine Pleurodese wurde bei 41% der Patienten in unserem Kollektiv durchgeführt, zumeist mit Talkum.

Radiatio

Auch der Stellenwert einer Strahlentherapie des MPM ist nicht klar definiert (Ung et al. 2006). Eine kurative Radiatio ist aufgrund der breiten Ausdehnung der Mesotheliome kaum durchführbar. Da die Lunge im Bestrahlungsfeld liegt und radiosensible Organe wie das Knochenmark, der Ösophagus und das Herz direkt benachbart sind und zudem für adäquate Effekte einer Dosis von über 50 Gy erforderlich ist, werden häufig Strahlenpneumonitis, Lungenfibrose, Ösophagitis und Perikarderguss beobachtet. Bei multimodalen Konzepten hat die Strahlentherapie dennoch einen festen Stellenwert (Rusch et al 2001).

In unserem Patientenkollektiv wurde bei 20% der Patienten eine Strahlentherapie im Verlauf ihres Tumorleidens durchgeführt. In den meisten Fällen erfolgte die Radiatio rein palliativ aufgrund eines Tumorprogresses, z.B. zur Schmerzlinderung. Ein Rückgang der

Beschwerden ist laut Literatur bei 50 bis 70% der Patienten zu erwarten (de Graaf-Strukowska et al 1999; Baldini 2004).

Zur Verhinderung von Stichkanalmetastasen erhielten 3 unserer Patienten bereits vor Einschluss in unserer Studie eine prophylaktische Radiatio. Dies wird allerdings ebenfalls kontrovers diskutiert. In einer Serie von 85 Patienten, die mit verschiedenen Chemotherapien behandelt wurden, entwickelte keiner eine Metastase im OP-Bereich (Pinto et al 1995). In 2 weiteren kleineren Studien lies sich kein Benefit durch die Strahlentherapie erreichen (Bydder et al. 2004, O'Rourke et al. 2007). Dennoch ist eine Radiatio des Stichkanals in den Guidelines der British Thoracic Society bislang empfohlen (British Thoracic Society Standards of Care Committe, 2007)

Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie ist eine der therapeutischen Säulen in der Behandlung des MPMs. Galt das MPM noch vor wenigen Jahren als wenig chemosensibel, ist seit Anfang des 21. Jahrhunderts eine Chemotherapie des malignen Pleuramesothelioms fest etabliert, sei es als palliative Therapieoption als auch in potentiell kurativen multimodalen Therapieansätzen.

Der Beginn unserer chemotherapeutischen Behandlung lag im Median bei 13 Wochen (ca. 3 Monaten) nach der primären Tumordiagnostik. Ich dokumentierte jedoch eine enorme Spannbreite dieses Zeitintervalls (von Erstdiagnose bis Studieneinschluss) bei unseren Patienten. Während einige direkt nach der Diagnosestellung eine Chemotherapie erhielten, vergingen bei anderen mehrere Monate oder sogar Jahre (0 bis 175 Wochen: also 41 Monate bzw. 3,3 Jahre!).

Dabei scheint ein frühzeitiger Beginn einer palliativen Chemotherapie auch bei Patienten mit geringen Symptomen eine Verschlechterung der Erkrankung aufhalten zu können ohne einen Verlust der Lebensqualität sowie die Überlebenszeit zu verbessern (O'Brien et al. 2005). Zumindest gut ein Drittel meiner Patienten (36,8%) hatte bereits eine Chemotherapie vor Studienbeginn erhalten und wurde in unserer Studie in Zweitlinie behandelt.

5.4 Diskussion der Toxizität

Sowohl die Pemetrexed-Monotherapie als auch die Kombinationstherapie Pemetrexed und Carboplatin war gut verträglich, die mediane Therapiezeit betrug im Monotherapiearm 3,3

Monate (4 Zyklen). In Kombination mit Carboplatin war die Toxizität nur gering stärker, diese Nebenwirkungen hatten jedoch keinen Einfluß auf die Therapiedauer, im Gegenteil, die Pem/Carbo-Patienten wurde sogar deutlich länger behandelt (Median 6,1 Monate entsprechend 7,5 Zyklen). Dies ist vermutlich auf das bessere Therapieansprechen und die Patientenselektion zurückzuführen.

Der häufigste Grund für eine Beendigung der Therapie war ein Tumorprogress. Bei 11 Patienten wurde die Therapie aus Toxizitätsgründen beendet (6 Patienten davon erhielten die Monotherapie, 5 die Kombinationstherapie). Ein Patient verstarb in einer neutropenischen Sepsis.

Nicht hämatologische Toxizität

Leichtgradige Nebenwirkungen (CTC Grad 1 und 2) wie Übelkeit (73%), Erbrechen (35%), Obstipation (60%), Schwindel (33%), febrile Temperaturen (32%), Mucositis (30%) und Diarrhoe (26%) traten häufig auf, wie bei einer Chemotherapie zu erwarten. Ein Großteil der Patienten klagte zudem über Abgeschlagenheit/Fatigue (93%).

Schwergradige nicht-hämatologische Nebenwirkungen wurden in unserem Kollektiv nur sehr selten beobachtet (2-5% der Fälle). Ähnliche Toxizitäten sind sich in der Literatur beschrieben (Ceresoli et. al 2006).

Als Pemetrexed-assoziierte Nebenwirkungen fand ich häufig Hautveränderungen (57%), Augenbeschwerden (46%), Juckreiz (35%), Oberbauchbeschwerden vor allem in der Kombination mit Carboplatin (52% vs. 29%), Schweißausbrüche (42%) und grippeähnliche Symptome einschließlich Gliederschmerzen (29%). Keine dieser Nebenwirkungen wurde als schwergradig eingestuft.

Hämatologische Toxizität

Die Hämatologische Toxizität war moderat und erwartungsgemäß im Kombinationsarm stärker ausgeprägt.

Schwergradige Anämien waren in bis zu 12% der Fälle (Pem/Carbo) nachweisbar, schwergradige Thrombopenien bei bis zu 14% der Patienten (ebenfalls im Kombinationsarm). Diese Daten entsprechen den Ergebnissen von Ceresoli et al. 2006 (12% Anämie °3-4, 8% Thrombopenien °3-4).

Allerdings war die Anzahl der Patienten mit einer Neutropenie bei uns höher, vor allem im Kombinationsarm (40,5% CTC^{°3}, und 9,5% CTC^{°4}). In der Literatur werden Neutropenien mit einer Häufigkeit von 36,1% (Santoro et al. 2008) bzw. 19,6% (Ceresoli et al. 2006) oder sogar nur 14,3% (Li et al. 2008) angegeben.

5.5 Diskussion des Tumoransprechens

Beurteilung des Therapieansprechens

Die Messung der Tumorgröße im Verlauf mittels bildgebender Verfahren ist eine in der Onkologie sehr gebräuchliche Methode zur Bestimmung des Therapieansprechens (Wormanns 2005). Bei Analyse meiner Daten fällt ebenfalls auf, dass eine computertomografische Beurteilung des Therapieerfolges nicht immer mit der klinischen Einschätzung übereinstimmte.

Zur Beurteilung wurden zumeist die WHO und RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien benutzt, die eine objektivierte Bewertung der Therapieerfolge ermöglichen sollen (J National Cancer Inst 2000). Mehrere Autoren weisen jedoch darauf hin, dass sowohl die WHO als auch die RECIST-Kriterien nicht geeignet für die Response-Beurteilung des Pleuramesothelioms sind (Van Klaveren et al. 2004; Monetti et al. 2004; Nowak 2005). Es wurden daher die modifizierten RECIST-Kriterien in einem neuen Kriterienkatalog zusammengefasst (Byrne und Nowak 2004), die auf den eindimensionalen Messungen der Pleuraverdickung senkrecht zur Thoraxwand bzw. zum Mediastinum auf drei Ebenen in den axialen Schnittbildern der Computertomografie beruht.

Tumoransprechen

Eine Teilremission laut modified-RECIST-Kriterien lag bei insgesamt 16 Patienten unseres Gesamtkollektivs vor, von denen 83 hinsichtlich des Tumoransprechens auswertbar waren. Von diesen 16 Patienten waren 11 Patienten mit der Kombination Pem/Carbo behandelt worden, 5 Patienten hatten die Pem-Monotherapie erhalten. Dies ergibt eine Ansprechrates von 26% nach Pem/Carbo bzw. 12% nach Pem Mono in meiner Analyse.

Laut Literatur wurden nach PemMono Responderaten von 10,5% bei 247 chemo-naiven Mesotheliompatienten bzw. 12,1% bei 396 vorbehandelten Patienten erreicht (Taylor et al. 2008). Im Rahmen einer Studie mit 243 vorbehandelten Mesotheliompatienten, die

entweder Pemetrexed plus BSC oder nur BSC erhielten, lag die Ansprechrage in dem Pemetrexed-Arm bei 18,7% und die progressionsfreie Zeit war signifikant länger (Jassem et al. 2008). Unterschiede im Gesamtüberleben fanden sich nicht, was laut Autoren vermutlich an der nachfolgenden Therapie nach Studienende lag.

Nach Pem/Carbo lagen die Responderaten bei 21,7% von 752 chemo-naiven Patienten (Santoro et al. 2008) bzw. 18,6% von 102 chemo-naiven Patienten (Ceresoli et al. 2006). Damit liegt die Ansprechrage deutlich unter den Ergebnissen von Vogelzang, der eine Responderate von 41,3% an 226 chemo-naiven Patienten nach Pemetrexed/Cisplatin-Therapie angibt (Vogelzang et al. 2003).

Progressionsfreie Zeit

Dagegen scheint die progressionsfreie Zeit (Time to PD) eher unabhängig von dem gewählten Therapieverfahren zu sein. Die Zeit bis zum Auftreten eines Tumorprogresses wurde in einer großen Studie mit fast 1500 auswertbaren Patienten nach Therapie mit Pem/Carbo mit 6,9 Monaten angegeben gegenüber 7 Monaten nach Pem/Cis (Santoro et al. 2008). Ähnliche Daten publizierten Ceresoli et al. 2006 (Time to PD: 6,5 Monate nach Pem/Carbo) und Vogelzang et al. 2003 (Time to PD: 5,7 Monate nach Pem/Cis). In unserem Gesamtkollektiv betrug die progressionsfreie Zeit aller Patienten 6 Monate.

Einen großen Einfluß auf die progressionsfreie Zeit hatte in meiner Analyse jedoch die Vorbehandlung des Patienten. Die chemo-naiven Patienten hatten die längste progressionsfreie Zeit. Nach Erstlinientherapie (55 Patienten) betrug die progressionsfreie Zeit 7,1 Monate gegenüber 3,1 Monaten nach Zweitlinientherapie (25 Patienten) und 1,6 Monaten nach Drittlinentherapie (6 Patienten). Diese Unterschiede waren hoch signifikant. Eine Ausnahme bildete ein einzelner Patient, bei dem es sich um eine Viertlinientherapie handelte, mit einer progressionsfreien Zeit von 14 Monaten.

Auch bei den Daten von Taylor et al. 2008 lässt sich ein leichter Unterschied in den beiden Patientengruppen feststellen, die chemo-naiven Patienten hatten nach Pem Mono eine progressionsfreie Zeit von 6 Monaten gegenüber 4,9 Monaten bei den vorbehandelten Patienten.

5.6 Diskussion des Überlebens

Die Prognose eines Pleuramesotheliom-Patienten ist schlecht, die mittlere bzw. mediane Überlebenszeit liegt zwischen 7 und 17 Monaten (Manzini et al. 1993, Edwards et al. 2000). Unbehandelte Patienten hatten eine Überlebenszeit von 10 Monaten (Manzini et al. 1993).

In unserem Patientenkollektiv betrug das mediane Gesamtüberleben aller Patienten ab Zeitpunkt der Erstdiagnose 18,1 Monate (1,7 bis 76 Monate). Nach Studienbeginn hatten die Patienten eine mediane Überlebenszeit von 12,2 Monaten (0,3 Monate bis 41,3 Monate), wobei 8 Patienten bei Datenschluss noch lebten. Erwartungsgemäß zeigte sich bei meinen Patienten eine Abhängigkeit der Überlebenszeiten vom Tumorstadium (7,7 Monate im Stadium IV gegenüber 18,8 bzw. 20,4 Monaten im Stadium III bzw. II).

Unterschiede Pem vs. Pem/Carbo

In der medianen Überlebenszeit konnte ich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapienarmen feststellen. Die Patienten mit Pem-Mono hatten ein medianes Überleben von 7,2 Monaten gegenüber 18,5 Monaten nach Pem/Carbo. Dieser deutliche Unterschied an relativ kleinen Patientenzahlen beruht jedoch höchwahrscheinlich auf der Patientenselektion bei frei wählbarer Therapie. Im Vergleich der Überlebenszeiten ab Erstdiagnose ist der Unterschied in den beiden unterschiedlich vorbehandelten Patientengruppen nicht mehr signifikant (15,5 Monate gegenüber 20,2 Monate).

Die beiden Patientengruppen unterschieden sich erheblich in der Vorbehandlung, geringer auch im Allgemeinzustand. Die Patienten mit schlechterem Karnofski-Index und vor allem chemotherapeutischer Vorbehandlung erhielten eher eine Monotherapie. Dies wird noch mal deutlicher, wenn man die Überlebenszeiten abhängig von einer vorherigen Chemotherapie macht.

Bei den chemo-naiven Patienten (Erstlinientherapie) lag das mediane Überleben nach Studientherapie bei 15,7 Monaten. Die vorbehandelten Patienten (mind. Zweitlinientherapie) dagegen hatten eine Überlebenszeit von 7,6 Monaten. Bei 243 vorbehandelten Mesotheliompatienten, die entweder Pemetrexed plus BSC oder nur BSC erhielten, lag die mediane Überlebenszeit bei 8,4 versus 9,7 Monaten (Jassem et al. 2008).

Prognosefaktoren

Histologischer Subtyp

Als wichtigster prognostischer Faktor gilt der histologische Tumortypus, demzufolge Patienten mit einem epithelialen Typ eine bessere Prognose als Patienten mit dem sarkomatösen oder gemischten Subtyp haben (Rusch und Venkatraman 1999; Sugarbaker et al 1999; Ceresoli et al. 2001; Merritt et al. 2001; Yan et al. 2009). Die Mehrzahl klinischer Studien hat die Tumorhistologie als verlässlichen Prognosefaktor bestätigt, allerdings liegen zur histologischen Begutachtung meist nur umschriebene Tumoranteile vor, so dass die Einteilung in Subtypen aus pathologischer Sicht nur eine beschränkte Gültigkeit hat (Müller et al. 1996).

Ich kann anhand meiner Daten bestätigen, dass ein epitheliales Mesotheliom prognostisch am günstigsten ist. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten unabhängig vom Therapiearm betrug 13,4 Monate ab Studienbeginn. Ab Datum der Erstdiagnose wurde eine mediane Überlebenszeit von 20,2 Monaten erreicht, das entspricht einer 1-Jahresüberlebensrate von 56% ab Studienbeginn (75% ab Erstdiagnose) und einer 2-Jahresüberlebensrate von 23% ab Studienbeginn (33% ab Erstdiagnose) beim epithelialen Subtyp. Bei allen Patienten, die ich zu den Langzeitüberlebenden (n = 17) rechnete, lag ein epithelialer Subtyp vor.

Auch in unserer Studie hatten die Patienten mit einem sarkomatösen Subtyp die schlechteste Prognose, ihre mediane Überlebenszeit lag bei 5,6 Monaten ab Studienbeginn, die Überlebenszeit ab Erstdiagnose betrug 10,1 Monate.

Allgemeinzustand

Als weiterer unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben ist der Allgemeinzustand des Patienten identifiziert worden (Antman et al. 1988; Curran et al. 1998; Metintas et al. 2001).

In meinen Subgruppenanalysen hatte der Allgemeinzustand ebenfalls einen großen Einfluß auf die Prognose. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Therapie frei wählbar war und die Patienten mit einem besseren Karnofski-Index auch eher eine „aggressivere“ Kombinationstherapie erhielten bzw. die Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie eher „schwächer“ eingeschätzt wurden und ihnen eher eine „mildere“ Monotherapie zugemutet wurde.

Abhängig vom Allgemeinzustand lag die Überlebenszeit bei 16,5 Monaten (ECOG 0) gegenüber 13,6 Monaten (ECOG 1) und 2,7 Monaten (ECOG 2). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.001$).

In einer retrospektiven Regressionsanalyse zu den Prognosefaktoren an 1405 Patienten mit einem MPM und Behandlung mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed war der einzige statistisch signifikante Faktor der Allgemeinzustand (Stahel et al. 2008). Die Autoren schlussfolgern, dass der Allgemeinzustand nach ECOG der hauptsächliche Prognosefaktor ist.

Geschlecht

Wie bei anderen Krebserkrankungen ebenfalls bekannt, haben Frauen auch beim MPM eine bessere Überlebenszeit als Männer. Diesen Unterschied fand ich auch in unserem Kollektiv, und zwar unabhängig von der gewählten Therapie. Die Überlebenszeit ab Studienbeginn lag bei den Frauen bei 24,4 Monaten gegenüber 10,5 Monaten bei den Männern. Ab Zeitpunkt der Erstdiagnose gerechnet betrug die Überlebenszeit im Median 27,1 Monate (weibliche Patienten) gegenüber 17,9 Monaten (männliche Patienten).

Andere Prognosefaktoren

In diversen Subgruppenanalysen konnte ich keine weiteren statistisch signifikanten Prognosefaktoren in unserem Patientengut evaluieren.

Interessanterweise scheint die Gabe von Folsäure und Vitamin B12 einen deutlichen Einfluß auf das Gesamtüberleben zu haben. Bereits 2003 fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil nach Chemotherapie mit Pem für die Subgruppe, die substituiert wurde (13 Monate gegenüber 8 Monaten) und die Nebenwirkung wie Neutropenie waren ebenfalls geringer (Scagliotti et al 2003; Vogelzang et al. 2003). In unserer Studie wurden allerdings sämtliche Patienten obligat mit Folsäure und Vitamin B12 substituiert, ein Vergleich ist somit nicht möglich. Ob ein positiver Effekt durch die Vitamin-Substitution auch bei anderen Chemotherapie-Regimes oder Tumorentitäten nachweisbar ist, bleibt zu prüfen. Diskutiert wird auch, ob eine höhere Vitamin-Dosierung die Effektivität von Pemetrexed verringern kann (Kindler 2008).

Da die Thymidilatsynthase (TS) ein wichtiges Target des Pemetrexeds ist, wird vermutet, dass die Wirksamkeit einer Pem-Therapie abhängig vom TS-Spiegel ist. In einer aktuellen Studie an 50 MPM-Patienten, die eine Chemotherapie mit Pem erhielten, zeigte sich der TS-Proteinspiegel als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben (Selvaggi et al.

2009). Ob damit eine Vorhersage des Therapieansprechens möglich ist, muss noch in prospektiven Studien überprüft werden.

5.7 Ausblick Therapie

Heutzutage ist in der Behandlung des MPM chemotherapeutischer Standard die Kombination von Pemetrexed und Platin (Manegold 2005; Vogelzang 2005; West und Lee 2006; Reck et al 2008; Stahel et al. 2009).

Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin und Carboplatin gleich effektiv bezogen auf Überleben und progressionsfreie Zeit, wie eine retrospektive Subgruppenanalyse aus dem EAP-Programm zeigte (Santoro et al. 2007; Stahel et al 2008). Bemerkenswert ist, dass auch hier die Therapieentscheidung nicht randomisiert sondern klinische Entscheidung des Untersuchers war. Da am MPM vor allem ältere Patienten erkranken, sind nicht-Cisplatinhaltige Kombinationen aufgrund der bekannten Toxizität eher empfehlenswert (Ceresoli et al. 2008). Letztlich kann die Entscheidung, ob Cisplatin oder Carboplatin mit Pemetrexed kombiniert wird, dem Kliniker überlassen bleiben (Stahel et al. 2008).

In einer Phase I Studie konnte die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombinationstherapie von Pemetrexed mit Paclitaxel belegt werden (Hanauske et al. 2008). Empfohlene Dosis für weitere Studien ist Paclitaxel 90mg/m² (Tag 1 und 8) und Pemetrexed 500mg/m² (Tag 8), dosislimitierend waren febrile Neutropenien, Fatigue und Neuromotorische Toxizitäten. Bei Kombination des Pemetrexed mit Gemcitabine (Adjei 2006; Janne et al. 2008) wurden Überlebenszeiten von 8 -10 Monaten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 31-46% erreicht (Janne et al. 2008).

Eine kanadische Studie verglich platinhaltige Erstlinientherapien des MPMs in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabine und kommt zu dem Schluss, dass die Überlebenszeiten nicht von der Auswahl des Medikamentes abhängig ist, mediane Überlebenszeit war 10 Monate mit einer Überlebensrate von 42% (1-Jahresüberlebensrate) bzw. 21% (2-Jahresüberlebensrate) (Lee et al. 2008). Die Autoren einer Meta-Analyse von 119 Studien empfehlen als Alternative zu Pemetrexed eine Kombination von Raltitrexed mit Cisplatin (Ellis et al. 2006).

Auch eine Monotherapie mit Pemetrexed zeigte Effektivität und ist vor allem bei Patienten mit schlechterem AZ oder als Zweitlinientherapie eine sinnvolle Therapieoption (Sorensen et al. 2007; Heigener et al. 2008). Andere Substanzen, die eine Monoaktivität zeigen, sind Raltitrexed, Vinorelbin und Vinflunine. Die Kombination von Cisplatin mit Pemetrexed oder Raltitrexed verlängert das Überleben, die Kombination vom Cisplatin mit Pemetrexed, Raltitrexed, Gemcitabine, Irinotecan oder Vinorelbin verbessert die Ansprechraten (Kindler 2008).

Zweitlinien-Chemotherapie

Mittlerweile gilt das Interesse auch zunehmend der Zweitlinienbehandlung (Serke et al. 2006; Jassem et al. 2008; Razak et al. 2008; Zucali et al. 2008; Ramalingam et al. 2009; Stebbing et al. 2009).

In unserem Patientenkollektiv waren 37% der Patienten (n = 32) bereits mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelt, ein Viertel davon (8 von 32 Patienten) hatte sogar 2 oder mehr Therapieregimes erhalten. Weitere 28 Patienten erhielten nach Studienende eine weitere chemotherapeutische Behandlung. Damit erhielt ein Großteil der Patienten (69%) im Verlauf der Tumorerkrankung mehr als ein chemotherapeutisches Regime. Bei einem Patienten wurde sogar eine Viertlinientherapie durchgeführt.

Die Zeit bis zum Tumorprogress auch bei vorbehandelten Patienten ist unter Pemetrexed signifikant länger (3,8 versus 1,5 Monate) als mit best supportive care (Jassem et al. 2006). Auch in großen Studien ist der Anteil der vorbehandelten Patienten mittlerweile groß. Im Rahmen des internationalen EAP mit 812 Patienten, die eine Pemetrexed-Monotherapie erhielten, waren 493 Patienten entsprechend 60% bereits mit Chemotherapie vorbehandelt (Taylor et al. 2008). In einer randomisierten multizentrischen Phase III-Studie mit Ranpirnase/Doxorubicin vs. Doxorubicin wurden 130 von 413 MPM-Patienten in Zweitlinie behandelt (Reck et al. 2009).

Mit den neueren Substanzen lassen sich auch in der Zweitlinientherapie respektable Ansprechraten erzielen. In einer Phase II-Studie mit Sunitinib als Zweitlinientherapie beim malignen Pleuramesotheliom (Nowak et al. 2008) lag die Response-Rate lag bei 23%.

Andere Substanzen in der Zweitlinienbehandlung des MPM sind zielgerichtet gegen EGF, PGF, VEGF, src-Kinase, Histondeazetylase, Proteosome und Mesothelin (Kindler 2008, Ramalingam et al. 2009). Die optimale Zweitlinientherapie ist bislang nicht definiert (Stahel et a. 2009).

Kapitel 6 Zusammenfassung

Das maligne Pleuramesotheliom wird zumeist in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, in dem kurativ radikale Therapieansätze nicht in Betracht kommen.

Bis vor kurzem gab es keine allgemein akzeptierte Standardbehandlung. Viele Patienten wurden rein symptomatisch behandelt. Wegen des diffusen und infiltrativen Wachstums sind chirurgische und strahlentherapeutische Behandlungen oft problematisch. Diverse Chemotherapieregimes brachten enttäuschende Ergebnisse.

Das änderte sich schlagartig Anfang dieses Jahrhunderts mit Einsatz von Pemetrexed (Alimta®), einem Folsäureantagonisten, der mehrere Schlüsselenzyme der Pyrimidin- und Purinsynthese hemmt. Der Wirkmechanismus dieses neuen Antifolats ist signifikant unterschiedlich von bereits verwendeten Antifolaten wie Methotrexat, da verschiedene Enzyme in der Folatbahn inhibiert werden. Durch Kombinationschemotherapie von Cisplatin mit Pemetrexed gegenüber einer Cisplatin Monotherapie konnte eine lebensverlängernde Wirkung sowie Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden (Vogelzang et al. 2003).

Ich analysierte die Daten von 87 Patienten mit einem fortgeschrittenen malignem Mesotheliom, die eine Chemotherapie mit Pemetrexed alleine oder in Kombination mit Carboplatin erhielten.

In meiner Auswertung zeigte sich, dass die Erkrankung zumeist ältere (im Median 65 Jahre), männliche (87%) Patienten betrifft, die eine Asbestexposition hatten (89%) und Raucher sind (58%) oder waren (20%). Der Allgemeinzustand (Karnofskyindex 80-100%) ist größtenteils gut (85%), vorherrschender histologischer Typ ist ein epitheloides Mesotheliom (60%). Eine histologische Sicherung (mittels Thorakoskopie, Pleurastanzbiopsie oder OP) ist Standard, eine alleinige zytologische Diagnostik noch umstritten (1%), durch zusätzliche Messung der Hyaluronsäure jedoch möglich. Neue Verfahren wie der Mesothelin-Test, Bestimmung des Osteopontins oder eine molekulare Diagnostik sind in der Routine noch nicht etabliert.

Der Behandlungsverlauf ist weiterhin heterogen und umfasst neben chirurgischen Maßnahmen (39%) oft eine Pleurodese (41%), seltener eine Strahlentherapie (19%). Eine Chemotherapie wurde früher zumeist mit Gemcitabin, ICE, Doxorubicin oder Trofosfamid

durchgeführt. Als heutiger Standard gilt eine Chemotherapie mit Pemetrexed in Kombination mit einem Platin.

Die Verträglichkeit der Chemotherapie mit Pemetrexed ist subjektiv relativ gut. Schwergradige nicht-hämatologische Nebenwirkungen fand ich nur selten (2-5%). Pemetrexed-typische Nebenwirkungen betreffen vorwiegend Haut, Schleimhäute und Augen. Die hämatologische Toxizität ist nach Pem/Carbo stärker ausgeprägt als nach Pem Mono und besteht häufig in schwergradigen Neutropenien (bis 50%). Ein Großteil der Patienten (74%) hat im Krankheitsverlauf eine Anämie, die bei ca. einem Drittel der Patienten mit Erythrozytenkonzentraten behandelt wurde.

Die Beurteilung des Therapieansprechens mittels Computertomografie ist heutiger Standard und erfolgt anhand der modifizierten RECIST-Kriterien. Aufgrund der mantelartigen Tumorkonfiguration sind die Messungen teils diffizil und die radiologische Bewertung entspricht nicht immer der klinischen Einschätzung. Die Tumorausprechrates in meiner Analyse betrug nach Pem/Carbo 26,2%, nach Pem Mono 12,2%. Die Tumorkontrollrate war mit 74% in der Pem/Carbo-Gruppe leicht besser als nach Pem/Mono (64%).

Die Wirksamkeit der Chemotherapie zeigt sich vor allem bei den chemo-naiven Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 15,7 Monaten gegenüber 7,6 Monaten bei Patienten, die bereits mit Chemotherapie vorbehandelt waren. Ich konnte dokumentieren, dass auch die progressionsfreie Zeit abhängig von der Anzahl der vorherigen Chemotherapien ist (7,2 Monate vs. 3,1 Monate).

Der Therapieerfolg hinsichtlich des Überlebens, der in meinem Patientenkollektiv im Kombinationsarm Pem/Carbo (18,5 Monate) signifikant größer als nach Pem Monotherapie (7,2 Monate) war, beruht meines Erachtens vor allem auf der Patientenselektion, da vorwiegend die chemo-naiven Patienten im guten AZ mit kürzlich gestellter Erstdiagnose die „aggressivere“ Behandlung Pem/Carbo erhielten. Wir erzielten im Kombinationsarm 1-Jahres-Überlebensraten von 71%. Nach Pem Mono betrug die 1-Jahres-ÜR lediglich 27%. Diese Patienten hatten jedoch schon einen langen Krankheitsverlauf hinter sich (bis zu 3,3 Jahren), bevor sie in unsere Studie eingeschlossen wurden. In einem großen Kollektiv von 812 Patienten zeigte auch die Pem Mono-

Behandlung hoffnungsvolle Ergebnisse mit einer Überlebenszeit von 14,1 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 54,7% (Taylor et al. 2008).

Neben den wichtigen günstigen Prognosefaktoren wie einem epitheloiden Tumortyp, weiblichem Geschlecht und niedrigem Tumorstadium konnte ich vor allem den Allgemeinzustand und die vorherigen Chemotherapien als unabhängige prognostische bzw. prädiktive Faktoren eruieren.

Die mehrfache Chemotherapie des MPM ist heutzutage zunehmend klinischer Alltag. Viele Mesotheliompatienten erhalten eine Zweitlinien- oder sogar Drittlinientherapie, für die ein Standard jedoch noch nicht definiert ist. Aufgrund der neuen Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie besteht zumindest ein kleiner Hoffnungsschimmer für diese Tumorentität, deren Erkrankungshäufigkeit aufgrund der langen Latenzzeit noch weiterhin zunimmt.

Kapitel 7 Literatur

1. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernazt PE (1986). Diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 58:1540-1551
2. Adjei AA (2003). Pemetrexed (Alimta®). A novel multitargeted antifolate agent. *Exper Rev. Anticancer Ther* 3(2):145-156
3. Adjei AA (2006). Clinical studies of pemetrexed and gemcitabine combinations. *Ann Oncol* 17 (Suppl 5):v29-v32
4. Aebersold DM, Vetterli D (2004). Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). <http://www.ams.unibe.ch/AMS-online.Rev.22.01.2004>
5. Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, Liao Z, Vaporciyan AA, Rice D, Walsh G, Guerrero T, Chang J, Bell B, Komaki R, Forster KM (2003). Promising early local control of malignant pleural mesothelioma following postoperative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest. *Cancer J*; 9:476-484
6. Aisner J, Wiernik PH (1981). Chemotherapie in the treatment of malignant mesothelioma. *Semin Oncol* 8:335-343
7. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Voobias DA, Van Der Merwe CA (1988). Malignant pleural Mesothelioma: A Disease Unaffected by Current Therapeutic Maneuvers. *J Clin Oncol* 6:527-535
8. Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, Sugarbaker DJ, Bueno R, Harris JR, Court L, Baldini EH (2006). Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:640–645
9. Anderson HA, Lilis R, Daum SM, Fischbein AS, Selikoff IJ (1976). Household-contact asbestos neoplastic risk. *Ann N Y Acad Sci* 271: 311-323
10. Andersson M, Wallin H, Jönsson M, Nielsen LL, Visfeldt J, Vyberg M, Bennet WP, De Benedetti VM, Travis LB, Storm HH (1995). Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to thorotrast, incidence, histology and p53 status. *Int J Cancer* 63, 330-6
11. Antman K, Shemin R, Ryan L, Klegar K, Osteen R, Herman T, Lederman G, Corson J (1988). Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana Faber cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades, 1965-1985. *J Clin Oncol* 6:147-153
12. Antman KH (1993). Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest*; 103 (Suppl 4): 373-376
13. Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F, Fusco V, Cinquegrana A, De Palma M, Serrano J, Pennucci MC, Soresi E, Crippa M, et al (1991). Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 17: 80-82
14. Baas P, Boogerd W, Dalesio O, Haringhuizen A, Custers F, van Zandwijk N (2005). Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 48(2):291-6.
15. Baas P, van Meerbeeck J, Groen H, Schouwink H, Burgers S, Daamen S, Giaccone G (2000). Caelyx in malignant mesothelioma: a phase II EORTC study. *Ann Oncol* 9:697-700
16. Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, Robins HI, Eberhardt K, Demedts A, Kaukel E, Koschel G, Gatzemeier U, Kohlmann T, Dalhoff K, Ehlers AM, Gruber Y, Zumschlinge R, Hegewisch-Becker S, Peters SO, Wiedemann GJ (2003). Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 39(3):339-345
17. Baldini EH (2004). External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 14:543-548
18. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, DeCamp MM Jr, Swanson SJ, Liptay MJ, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ (1997). Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 63:334–338
19. Ball DL, Cruickshank DG (1990). The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol*;13:4-9

20. Baris YI, Grandjean P (2006). Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Nat Cancer Inst* 98(6):414-417
21. Belani CP, Adak S, Aisner S, Stella PJ, Levitan N, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group (2004). Docetaxel for malignant mesothelioma, phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Clin Lung Cancer* 6, 43-7
22. Benard F, Serman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A (1999). Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 40:1241-1245
23. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, Meert AP; Sculier JP (2002). Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 38:111-121
24. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, Broilo A, Ramani L, Zuch C (1997). Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prev* 6: 162–166
25. BIA-Report (1995). Asbest an Arbeitsplätzen in der DDR. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. St. Augustin.
26. Bittmann I, Wöckel W (2003). Pleuratumoren. MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München und W.Zuckerschwerdt Verlag München
27. Bittner RC (2004). Bildgebende Diagnostik bei Pleuraerkrankungen. *Pneumologie* 58:238-254
28. Bottomley A, Gaafar R, Manegold C, Burgers S, Coens C, Legrand C, Vincent M, Giaccone G, Van Meerbeek J, EORTC Lung-Cancer Group; National Cancer Institute (2006). Short-term treatment-related symptoms and quality of life: results from an international randomized phase III Study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an EORTC Lung-Cancer Group and National Cancer Institute, Canada, Intergroup Study. *J Clin Oncol* 24(9):1435-42
29. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat J-R, Astoul P, Ledoray V (1993). Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1 and 2. *Cancer* 72:389-404
30. Boutin C, Rey F, Viallat JR (1995). Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma: A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 108:754-758
31. British Thoracic society standards of Care Committee (2007). BTS Statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 62Suppl2:ii1-ii9
32. Brockmann M, Fischer M, Müller KM (1990). Modification of histological phenotypes in diffuse malignant mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 12:972-981
33. Budde LS, Hanna NH (2004). Pemetrexed (Alimta): improving outcomes in malignant pleural mesothelioma. *Expert Rev Anticancer Ther* 4(3):361-368
34. Bueno R, Appasani K, Mercer H, Lester S, Sugarbaker D (2001). The alpha folate receptor is highly activated in malignant pleural mesothelioma. *Thorac Cardiovasc Surg* 121, 225-33
35. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (1995). Gentechnische Arbeiten mit SV40 als Spenderorganismus. www.bvl.bund.de (14.06.09)
36. Burgers JA, Damhuis RA (2004). Prognostic factors in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 45 Suppl 1:S49-54.
37. Burman C, Chui CS, Kutcher G, Leibel S, Zelefsky M, LoSasso T, Spirou S, Wu Q, Yang J, Stein J, Mohan R, Fuks Z, Ling CC (1997). Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 39(4):863-73
38. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP (1976). Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax*; 31:15-24
39. Butz M (2002). Beruflich verursachte Krebserkrankungen St. Augustin: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften
40. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, Musk AW (2004). A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 91,9-10

41. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, de Klerk NH, Robinson BWS (1999). Cisplatin and Gemcitabine Treatment for Malignant Mesothelioma: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 17:1
42. Byrne MJ, Nowak AK (2004). Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 15:257-60
43. Calvert AH (2004). Biochemical Pharmacology of Pemetrexed. *Oncology* 18 (13 Suppl 8): 13-17
44. Calvert AH (2004). Clinical Update on Pemetrexed. *Oncology* 18 (13 Suppl 8): 11
45. Calvert H (2002). Folate status and the safety profile of antifolates. *Semin Oncol* 29 (2 suppl 5): 3-7
46. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR (2002). The pathogenesis of mesothelioma. *Semin oncol.* 29 (1): 2-17
47. Carbone M, Pass HI, Rizzo P, Marinetti M, Di Muzio M, Mew DJ, Levine AS, Procopio A (1994). Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 9:1781-1790
48. Cardillo I, Spugnini EP, Verdina A, Galati R, Citro G, Baldi A (2005). Cox and mesothelioma: an overview. *Histol Histopathol* 20(4):1267-74.
49. Castagneto B, Mencoboni M, Degiovanni D, Muzio A, Giaretto L, Rebella L, Alabiso O, Buosi R, Cafferata M, Botta M (2006). Pemetrexed (MTA) and Carboplatin (CBDCA) in the treatment of advanced pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 24:7093a
50. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, Favaretto A, Mencoboni M, Grossi F, Cortinovis D, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Salamina S, De Vincenzo F, Cappuzzo F, Marangolo M, Torri V, Santoro A (2008). Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 99(1):51-6.
51. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Morengi E, Cavina R, Marangolo M, Parra HJ, Santoro A (2006). Phase II Study of Pemetrexed Plus Carboplatin in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 24(9):1443-1448
52. Chapman E, Berenstein E, Dieguez M, Ortiz Z (2006). Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003880
53. Coenen W., Schenk H.(1990). Ermittlung von Risikogruppen bei Asbestexponierten. *Die BG* 12/1990, Nr.12, S. 718 – 726
54. Creaney J, Robinson BW (2005). Detection of malignant mesothelioma in asbestos-exposed individuals: the potential role of soluble mesothelin-related protein. *Hematol Oncol Clin North Am* 19(6):1025-40
55. Curran D, Sahamound T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G (1998). Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 16: 145-152
56. Curtin NJ, Hughes AN (2001). Pemetrexed disodium, a novel antifolate with multiple targets. *Lancet Oncol* 2: 298–306
57. Davidson JA, Musk AW, Wood BR, Morey S, Ilton M, Yu LL, Drury P, Shilkin K, Robinson BW (1998). Intralesional cytokine therapy in cancer: a pilot study of GM-CSF infusion in mesothelioma. *J Immunother* 21:389-398
58. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S (1999). Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura. A single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 43: 511-6
59. DeLong P, Tanaka T, Kruklitis R, Henry AC, Kapoor V, Kaiser LR, Serman DH, Albelda SM (2003). Use of cyclooxygenase-2 inhibition to enhance the efficacy of immunotherapy. *Cancer Res.* Nov 15;63(22):7845-52
60. Destro A, Ceresoli GL, Falleni M, Zucali PA, Morengi E, Bianchi P, Pellegrini C, Cordani N, Vaira V, Alloisio M, Rizzi A, Bosari S, Roncalli M (2006). EGFR overexpression in malignant pleural mesothelioma. An immunohistochemical and molecular study with clinico-pathological correlations. *Lung Cancer* 51:207–215
61. Dienemann H in Manegold C (2005). *Pleuresotheliom*, Springer Heidelberg, pp 67-75
62. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ (2000). Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 55:731-735

63. Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Waller DA, O'Byrne KJ (2006). EGFR expression: Associations with outcome and clinicopathological variables in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 54(3):399-407
64. Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO (2003). The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol.* 15(2):131-8
65. Eitner F, Otto H (1984). Zur Dignität von Asbestkörperchenbestimmungen im Lungengewebe. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 19: 1-5
66. Fizazi K, Doubre H, le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, Robert L, Barthélemy P, Fandi A, Ruffié P (2003). Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 21: 349–354.
67. Flores RM (2005). Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer.* 49 Suppl 1:S71-4.
68. Flores RM (2005). The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005 Jul;49 Suppl 1:S27-32
69. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, Akhurst T, Rusch VW (2006). Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: A phase II trial. *J Thorac Oncol* 1:289–295.
70. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, Krug L, Rosenzweig K, Dycoco J, Lee C, Yeoh C, Bains M, Rusch V (2007). Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol.* 2(10):957-65.
71. Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, Liao Z, Takanaka T, Kelly JF, Vaporciyan A, Ahamad A, Dong L, Salehpour M, Komaki R, Stevens CW (2003). Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: Clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:606–616.
72. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, Boucek JA, Nowak AK, Phillips M , Price R, Patrikeos AP, Musk AW, Millward MJ (2007). Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med.* 48(9) : 1449-58
73. Frank W (2004). Current diagnostic approach to pleural effusion. *Pneumologie* 58:777-790
74. Garland LL, Rankin C, Gandara DR, Rivkin SE, Scott KM, Nagle RB, Klein-Szanto AJ, Testa JR, Altomare DA, Borden EC (2007). Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma. A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25, 2406-13
75. Gatzemeier U (2004). Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. *Oncology (Williston Park)* 18(13 Suppl 8):26-31
76. Giaccone G (2002). Pleural mesothelioma: combined modality treatments. *Eur Soc Med Oncology*, DOI:10.1093/annonc/mdf663
77. Gillissen A, Gessner C, Hammerschmidt S, Hoheisel G, Wirtz H (2006). Gesundheitliche Bedeutung inhalierter Stäube. *Dtsch Med Wochenschr*, 131:639-644
78. Goldman ID, Zhao R (2002). Molecular, biochemical and cellular pharmacology of pemetrexed. *Semin Oncol*29 (6suppl 18):3-17
79. Gordon GJ, Mani M, Maulik G, Mukhopadhyay L, Yeap BY, Kindler HL, Salgia R, Sugarbaker DJ, Bueno R (2008). Preclinical studies of the proteasome inhibitor bortezomib (Velcade) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *Cancer Chemother Pharmacol.* 61(4):549-58
80. Govindan R, Kratzke RA, Herndon JE 2nd, Nihans GA, Vollmer R, Watson D, Green MR, Kindler HL; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30101) (2005). Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin Cancer Res* 11:2300-2304
81. Grap T (2006). Berufsgenossenschaftliche Aspekte. Postgraduiertenkurs Pleuramesotheliom auf dem 47. Kongress der DGP in Nürnberg.
82. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebailly P, Gregoire M, Porte H, Copin MC, Lassalle P (2007). Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 13(10):2928-35.

83. Gupta V, Mychalczak B, Krug L, Flores R, Bains M, Rusch VW, Rosenzweig KE (2005). Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1045–1052
84. Hanauske AR (2004). The role of Alimta in the treatment of malignant pleural mesothelioma: an overview of preclinical and clinical trials. *Lung Cancer* 45 Suppl1:S121-4.
85. Hanauske AR, Dumez H, Piccart M, Yilmaz E, Graefe T, Simms L, Musib L, Awanda A (2008). Pemetrexed combined with paclitaxel: a dose-finding study evaluating three schedules in solid tumors. *Invest New Drugs*. Epub Oct 28
86. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Müller T, Lim H, Desch C, Szondy K, Gervais R, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn jr PA (2004). Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients with Non-Small-Cell-Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 (9):1589-1597
87. Harrison TS, Scott LJ (2003). Pemetrexed. *Am J Cancer* 2(5):359-370
88. Hassan R, Remaley At, Sampson ML, Zhang J, Cox DD; Pingpank J, Alexander R, Willingham M, Pastan I, Onda M (2006). Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 12(2):447-453
89. Hazarika M, White RM Jr, Booth BP, Wang YC, Ham DY, Liang CY, Rahman A, Gobburu JV, Li N, Sridhara R, Morse DE, Lostritto R, Garvey P, Johnson JR, Pazdur R. (2005). Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 11(3):982-92.
90. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C (1999). Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *Am J Roentgenol* 172:1039-1047
91. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C (2000). Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 117:79-86
92. Heigener DF, Reck M, Gatzemeier U (2008). Treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Therapy Vol* 6:73-80
93. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ (1998). Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leucemia Group B. *Chest* 113:723-731
94. Hillerdal G (1983). Malignant mesothelioma 1982: Review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest*; 77:321-343
95. Hoban P, Brown S, Short R, Biggs D, Schneider M, Smee R (2002). Ein klinisches Mikro-IMRT-system für die stereotaktische Radiotherapie. *Ectromedica* 70 Heft 1
96. Holloway Aj, Diyagama DS, Opeskin K, Creaney J, Robinson BW, Lake RA, Bowtell DD (2006). A molecular diagnostic test for distinguishing lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma using cells collected from pleural effusion. *Clin Cancer Res* 1;12(17):5129-35
97. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, Plummer R, Johnson R, Rusthoven J, Griffin M, Fishwick K, Boddy AV, Verrill M, Calvert H (2002). Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 20:3533–3544.
98. International Mesothelioma Interest Group (1995). A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 108: 1122–1128.
99. Jahan TM, Gu L, Wang X, Kratzke RA, Dudek AZ, Green MR, Vokes EE, Kindler HL (2006). Vatalanib (V) for patients with previously untreated advanced malignant mesothelioma (MM): A phase II study by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30107)
100. Janne PA (2003). Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 5(2):98-106.
101. Janne PA, Simon GR, Langer CJ, Taub RN, Dowlati A, Fidias P, Monberg M, Obasaju C, Kindler H (2008). Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 26(9):1465-71.
102. Janne PA, Wang XF, Krug LM, Hodgson L, Vokes EE, Kindler HL (2007): Sorafenib in malignant mesothelioma (MM): A phase II trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30307), JCO ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 7707

103. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, Blatter J, Adachi S, Hanauske A, Manegold C (2008). Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 26(10):1698-704
104. Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, Lu C, Guterz TL, Nichols K, Chen H, Stadler WM, Vokes EE (2007). Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients with malignant mesothelioma (MM). *JCO ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 7526*
105. Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, Chiao JH, Heaney M, Curley T, MacGregore-Cortelli B, Tong W, Secrist JP, Schwartz L, Richardson S, Chu E, Olgac S, Marks PA, Scher H, Richon VM (2005). Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 23:3923–3931
106. Khalil MY, Mapa M, Shin HJC, Shin DM (2003). Advances in the Management of Malignant Mesothelioma. *Current Oncology reports* 5:334-341
107. Kindler HL (2004). Moving beyond chemotherapy: novel cytostatic agents for malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 45 (Suppl 1):125–127
108. Kindler HL (2008). Systemic treatments for mesothelioma: standard and novel. *Curr Treat Options Oncol* 9(2-3):171-9
109. Kindler HL, Belani CP, Herndon JE II, Vogelzang NJ, Suzuki Y, Green MR (1999). Edatrexate (10-ethyl-deaza-aminopterin) (NSC #626715) with or without leucovorin rescue for malignant mesothelioma. Sequential phase II trials by the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 86: 1985–1991.
110. Kindler HL, Karrison T, Lu C et al (2005). A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *J Clin Oncol* 23:7019a
111. Kindler HL, Van Meerbeeck JP (2002). The role of gemcitabine in the treatment of malignant mesothelioma. *Semin Oncol* 29 (1): 70–76.
112. Kindler HL, Vogelzang NJ, Chien K et al (2001). SU5416 in malignant mesothelioma: A University of Chicago phase II consortium study. *J Clin Oncol* 20:1359a.
113. Knuutila A, Kivisaari L, Kivisaari A, Palomäki M, Tervahartiala P, Mattson K (2001). Evaluation of pleural disease using MR and CT. With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol* 42:502-507
114. Knuutila A, Ollikainen T, Halme M, Mali P, Kivisaari L, Linnainmaa K, Jekunen A, Mattson K (2000). Docetaxel und Irinotecan (CPT-11) in the treatment of malignant pleural mesothelioma--a feasibility study. *Anticancer Drugs.* 11(4):257-61.
115. Konietzko N, Woitowitz HJ, Sohrab S, Hinterthaler M, Stamatis G, Rödelsperger K (2000). Das maligne Pleuramesotheliom. *Dt Ärztebl* 97: A3257-3262
116. Krarup-Hansen A (1994). Phase II trials of malignant mesothelioma: a commentary and update. *Lung Cancer* 11: 305-308
117. Krismann M, Müller KM (2000). Malignes Mesotheliom der Pleura, des Perikards und des Peritoneums Teil 1: Ätiologie, Pathogenese, Pathologie. *Chirurg* 71:877-886
118. Krug LM, Curley T, Schwartz L, Richardson S, Marks P, Chiao J, Kelly WK (2006). Potential role of histone deacetylase inhibitors in mesothelioma: clinical experience with suberoylanilide hydroxamic acid. *Clin Lung Cancer.* 7(4):257-61
119. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, Flores R, Friedberg JS, Pisters K, Monberg M, Obasaju CK, Vogelzang NJ (2009). Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Extrapleural Pneumonectomy and Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol.* Apr 13 (Epub ahead of print)
120. Kulkarni PM, Chen R, Monberg M, Obasaju CK (2006). Efficacy and safety of pemetrexed (P) in elderly cancer patients (pts). *ASCO Annual Meeting.* Abstract No. 8544
121. Laack E, Schütte J, Dierkesmann (2005). Malignes Mesotheliom. *Dt Gesell Hämatologie und Onkologie.* Stand: Juli 2005
122. Lardinois D, Jung FJ, Opitz I, Rentsch K, Latkoczy C, Vuong V, Varga Z, Rousson V, Gunther D, Bodis S, Stahel R, Weder W. (2006). Intrapleural topical application of cisplatin with the surgical carrier Vivostat increases the local drug concentration in an

- immunocompetent rat model with malignant pleuromesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 131(3):697-703
123. Law MR, Gregor A, Hodson ME, Bloom HJG, Turner-Warwick M (1984). Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 39:255-259
 124. Lee CW, Murray N, Anderson H, Rao SC, Bishop W (2008). Outcomes with first-line platinum-based combination chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: A review of practise in British Columbia. *Lung Cancer Nov*
 125. Lee TT, Everett DL, Shu HK, Jahan TM, Roach M 3rd, Speight JL, Cameron RB, Phillips TL, Chan A, Jablons DM (2002). Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124:1183-1189
 126. Li L, Razak AR, Hughes A (2008). Carboplatin and pemetrexed in the management of malignant pleural mesothelioma: A realistic treatment option? *Lung Cancer Epub Oct 14*
 127. Lilienfeld DE, Mandel JS, Coin P, Schuman LM (1988). Projection of asbestos related diseases in the United States, 1985-2009. *I Cancer Br J Ind Med* 45: 283-291
 128. Loddenkemper R (1998). Thoracoscopy - state of the art. *Eur Respir J* 11:213-221
 129. Loddenkemper R (2005). Management of malignant pleural effusions. *Pneumologie* 59:120-135
 130. López-Ríos F, Illei PB, Rusch V, Ladanyi M (2004). Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet* 364:1157-1166
 131. Maasilta P, Kivisaari L, Holsti LR, Tammilehto L, Mattson K (1991). Radiographic chest assessment of lung injury following hemithorax irradiation for pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 4:76-83
 132. MacLachlan DS (2002). SV40 in human tumors: new documents shed light on the apparent controversy. *Anticancer Res* 22:3495-3499
 133. Mahe MA, Cellerin L, Michaud JL, Sagan C, Supiot S, Le Pechoux c (2005). Recent progress in treatment of malignant pleural mesothelioma. Abstract. *Cancer Radiother* 7, PMID:16219479
 134. Manegold C (2003). Pemetrexed (Alimta, MTA, multitargeted antifolate, LY231514) for malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol*. 30(4 Suppl 10):32-6
 135. Manegold C, Aisner J (2002). Pemetrexed for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 29 (2 Suppl 5):30-5
 136. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, Reck M, von Pawel J, Kortsik C, Nackaerts K, Lianes P, Vogelzang NJ. (2005). Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 16(6):923-7
 137. Manegold Ch (2005). *Pleuromesotheliom*. Springer Medizin Verlag Heidelberg
 138. Manfredi JJ, Dong J, Liu WJ, Resnick-Silverman L, Qiao R, Chahinian P, Saric M, Gibbs AR, Phillips JI, Murray J, Axten CW, Nolan RP, Aaronson SA. (2005). Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. *Cancer Res* 2005;65:2602-2609
 139. Manzini VdeP, Brollo A, Franceschi S, De Matthaes M, Talamini R, Bianchi C (1993). Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 72:410-417
 140. Marangolo M, Vertogen B (2006). Pemetrexed and malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 17 Suppl 5:v103-105
 141. Marinaccio A, Nesti M (2003). Analysis of survival of mesothelioma cases in the Italian register (ReNaM). *Eur J Cancer* 39:1290-1295
 142. Martin Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, Waller DA (2007). Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 31(5): 765-71
 143. Mathy A, Baas P, Dalesio O, Van Zandwijk N (2005). Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. *Lunc Cancer* 50:83-86
 144. McDonald JC (1985). Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environm Health Perspect* 62: 319-328
 145. Merget R (2005). Asbest – die unauslöschliche Geschichte? *Pneumologie* 59:99-100

146. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, Bennett WF, Young JE, Urschel JD (2001). Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol* 78:171-174
147. Mikulski SM, Costanzi JJ, Vogelzang NJ, McCachren S, Taub RN, Chun H, Mittelman A, Panella T, Puccio C, Fine R, Shogen K (2002). Phase II trial of a single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 20: 274–281.
148. Monetti F, Casanova S, Grasso A (2004). Inadequacy of the new Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in patients with malignant pleural mesothelioma: report of four cases. *Lung cancer*; 43:71-74
149. Müller AM, Balkau F, Franke FE, Müller K (2005). Ein neuer Marker zur Differentialdiagnose pleuraler Mesotheliome? *Pneumologie* 59
150. Müller KM (1989). Pleuramesotheliom /Mesotheliomregister. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 3: 100-105 (Suppl I)
151. Müller KM (2004). Pleuramesotheliom - Pathologie und Pathogenese. *Pneumologie* 58:670-679
152. Müller KM, Krismann M (1996). Asbestassoziierte Erkrankungen: Pathologisch-anatomische Befunde und versicherungsmedizinische Aspekte. *Dt. Ärztebl* 93 (9) A-538/B-438/C411
153. Münter MW, Nill S, Thilmann C, Hof H, Höss A, Häring P, Partridge M, Manegold C, Wannenmacher M, Debus J (2003). Stereotactic intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and inverse treatment planning for advanced pleural mesothelioma. Feasibility and initial results. *Strahlenther Onkol*; 179:535-541
154. Nasak A, Martin Ucar AE, Edwards JG, Waller DA (2008). The role of video assisted thoroscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 33(1):83-3
155. Neragi-Miandoab S (2006). Multimodality approach in management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 29:14–19
156. Neumann V, Müller KM, Fischer M (1999). Peritoneale Mesotheliome - Häufigkeiten und Ätiologie. *Pathologe* 20:169-176
157. Neumeister W, Gillissen A, Rasche K, Müller KM, Schultze-Werninghaus G (2001). Pleuramesotheliom. Teil 1: Geschichte, Epidemiologie, Klinik (Erscheinungsbild, Diagnostik). *Med Klin* 96:722-29
158. Neumeister W, Gillissen A, Rasche K, Müller KM, Schultze-Werninghaus G (2001). Prognose, Staging und Therapie des malignen Pleuramesothelioms. *Med Klin* 97:459-71
159. Newhouse ML, Thompson H (1965). Mesothelioma of the pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Br J Ind Med* 22: 261-269
160. Ng CS, Munden RF, Libshitz HI (1999). Malignant pleural mesothelioma: the spectrum of manifestations on CT in 70 cases. *Clin Radiol* 54:415-421
161. Nowak AK (2005). CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 49,Suppl 1:S37-40
162. Nowak AK, Byrne MJ (2005). Cisplatin and gemcitabine in malignant mesothelioma *Ann. Onc.*16(10):1711-1711
163. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, Mitchell P, Musk AW, Robinson BW (2002). A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 87:491-496
164. Nowak AK, Lake RA, Kindler HL, Robinson BWS (2002). New approaches for mesothelioma: biologics, vaccines, gene therapy, and other novel agents. *Semin Oncol* 29:82-96.
165. Nowak AK, Millward MJ, Francis R, van der Schaaf A, Musk AW, Byrne MJ (2008). Phase II study of sunitinib as secondline therapy in malignant pleural mesothelioma. *ASCO Abstract* 8063
166. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J (2007). A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiothe Oncol* 84; 18-22

167. O'Brien MER, Watkins D, Ryan C (2006). A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: The MED trial. *Ann Oncol* 17:270–275
168. Opitz I, Kestenholz P, Lardinois D, Muller M, Rousson V, Schneider D, Stahel R, Weder W (2006). Incidence and management of complications after neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 29(4):529-84
169. Ordóñez NG (2006). The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epitheloid mesotheliomas and suamous carcinomas of the lung. A comparative study. *Mod Pathol* 19 (3):417-428
170. Oxnarnd GR, Armato SG3rd, Kindler HL (2006). Modeling of mesothelioma growth demonstrates weakness of current response criteria. *Lung Cancer* 52 (2): 141-8
171. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I, Steinberg SM (1997). Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 4:215-222
172. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, Carbone M, Webb C, Wali A (2006). Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Eng J Med* 351:1564-73
173. Paz-Ares L, Bezares S, Tabernero JM, Castellanos D, Cortes-Funes H (2003). Review of a Promising New agent – Pemetrexed Disodium. *Cancer* 97(Suppl8):2056-63
174. Peto J, Decarli A, LaVecchia C, Levi F, Negri E (1999). The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 79:666-672
175. Pinto C, Sperandi F, Marino A, Mutri V, Martoni A (1995). Is prophylactic radiotherapy necessary as prevention of tumor seeding following thoracoscopy in malignant pleural mesothelioma? *Lung cancer* 49 (suppl S227)
176. Pistolesi M, Rusthoven J (2004). Malignant pleural meosthelioma: update, current management, and newer therapeutic strategies. *Chest* 126 (4):1318-29
177. Porta C, Mutti L, Tassi G (2007). Negative results of an Italian Group for Mesothelioma (G.I.Me.) pilot study of single-agent imatinib mesylate in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol.* Jan;59(1):149-50
178. Porta C, Zimator M, bonomi L, Imarisio I, Paglino C, Sartore-Bianchi A, Mutti L (2005). Raltitrexed-Oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer* 48(3):429-34
179. Raithel J, Kraus J, Hering G, Lehnert G (1996). Asbestbedingte Berufskrankheiten: Aktuelle arbeitsmedizinische und klinisch-diagnostische Aspekte. *Dt Arztebl* 93 (11):A-685/B-592-C-541
180. Ramalingam SS, Belani CP, Ruel C, Frankel P, Gitlitz B, Koczywas M, Espinoza-Delgado I, Gandara D (2009). Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 4(1):97-101
181. Razak AR, Chatten KJ, Hughes AN (2008). Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in malignant pleural mesothelioma (MPM): a second line treatment option. *Lung Cancer* 60(2):294-7
182. Rea F, Marulli G, Bortolotti L et al. (2006). Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma: A single centre experience. *Lung Cancer* 54(suppl 1):44a.
183. Reck M (2006). Molekulare Therapie beim Pleuramesotheliom. Postgraduiertenkurs Pleuramesotheliom auf dem 47. Kongress der DGP in Nürnberg.
184. Reck M, Gatzemeier U (2005). Pemetrexed-cisplatin combination in mesothelioma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 5(2):231-7
185. Reck M, Heigener DF, Gatzemeier U (2008). Systemtherapie des malignen Pleuramesothelioms: Gibt es Fortschritte? *Zentralbl Chir* 133:238-242
186. Reck M, Krzakowski M, Jassem J, Eschbach C, Kozielski J, Costanzi JJ, Gatzemeier U, Shogen K, von Pawel J (2009). Randomized, multicenter phase III study of ranpirnase plus doxorubicin (DOX) versus DOX in patients with unresectable malignant mesothelioma (MM). *J Clin Oncol* 27:15s (suppl; abstr 7507)
187. Reichle G (2006). Internistische Thorakoskopie. Postgraduiertenkurs. 47. Kongress der deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Nürnberg 2006.

188. Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, Sugarbaker DJ, Cibas ES (1997). The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 111:106-109
189. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Mehran RJ, Roth JA, Liao Z, Smythe WR (2007). Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 84, 1685-92
190. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Mehran RJ, Roth JA, Liao Z, Smythe WR (2007). Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 84(5):1685-92; discussion 1692-3
191. Richards WG, Zellos L, Bueno R et al (2006). Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol* 24:1561–1567
192. Robinson BWS, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, Winzell P, Hellstrom KE, Hellstrom I (2003). Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Chest* 122:1612
193. Robinson BWS, Lake RA (2005). Advances in Malignant Mesothelioma. *N Eng J Med* 353:1591-1603
194. Rödelsperger K (1998). Non asbestos mineral fibres in human lungs. *Eur J Oncol* 3: 221–229.
195. Rödelsperger K, Weitowitz HJ, Patzich R, Brückel B, Gosch V (1990). Asbestfasern und Ferruginous Bodies in der menschlichen Lunge. *Staub - Reinhalt Luft* 55: 99-105
196. Ruffie P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Laroze A, Ginsberg R, Ayoub J, Shepherd FA, Evans WK, Figueredo A (1989). Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 7:1157-1168
197. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, Ginsberg R, McCormack P, Burt M, Markman M, Kelsen D (1994). A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 12:1156-1163
198. Rusch VW (1995). A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 108:1122-8
199. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC (1991). The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma: A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102: 1–9.
200. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, Bains MS, Downey RJ, Ginsberg RJ (2001). A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:788–795
201. Rusch VW, Venkatraman E (1996). The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:815-826
202. Rusch VW, Venkatraman ES (1999). Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg.* 68(5):1799-804.
203. Rusch VW (1997). Pleurectomy/decortication in the setting of multimodality treatment for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 9:367–372.
204. Ryan CW, Herndon J, Vogelzang NK (1998). A review of chemotherapy trials for malignant mesothelioma. *Chest* 113: 66-73
205. Santoro A, O'Brien M, Stahel R, Nackaerts K, Baas P, Paz-Ares L, Sundstrom S, Visseren-Grul C, Blatter J, Manegold C (2007). Pemetrexed plus cisplatin oder pemetrexed plus carboplatin for chemo-naive patients with malignant pleural mesothelioma : Results of the International EAP. *J Clin Oncol* 25, Suppl 7562
206. Sarries C, Haura EB, Roig B, Taron M, Abad A, Scagliotti G, Rosell R (2002). Pharmacogenomic strategies for developing customized chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Pharmacogenomics* 3 (6): 1-18
207. Sartore-Bianchi A, Gasparri F, Galvani A, Nici L, Darnowski JW, Barbone D, Fennell DA, Gaudino G, Porta C, Mutti L (2007). Bortezomib inhibits nuclear factor-kappaB dependent survival and has potent in vivo activity in mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 13(19):5942-51.
208. Scagliotti GV (2005). Pemetrexed: a new cytotoxic agent in the development for first-line non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 50(Suppl 1):18-19

209. Scagliotti GV, Novello S (2003). Pemetrexed and its emerging role in the treatment of horacic malignancies. *Exper Opin. Invest. Drugs* 12(5):853-863
210. Scagliotti GV, Novello S (2005). State of the art in mesothelioma. *Ann Oncol* 16(Suppl2):ii240-ii245
211. Scagliotti GV, Novello S, Crinò L, Rosell R (2004). Pemetrexed in Front-line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology* 18 (13 Suppl 8): 32-27
212. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasvonvelles MJ, Keppler U, Manegold C, Burris H, Gatzemeier U, Blatter J, Symanowski JT, Rusthoven JJ (2003). Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*; 21: 1556–1561.
213. Scherpereel A, Grigoriu BD, Conti M, Gey T, Gregoire M, Copin MC, Devos P, Chahine B, Porte H, Lassalle P (2006). Soluble Mesothelin-related Protein in the Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*
214. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, Sasse KC, Merrick SH, Hawkins R, Caputo G, Jablons D (2000). Positron emission tomography with f18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120:128-133
215. Schneider J, Woitowitz HJ (2001). Asbestverursachtes malignes Mesotheliom der Tunica vaginalis testis. *Zentralbl Chir* 126:229-232
216. Schouwink H, Rutgers ET, van der Sijp J, Oppelaar H, van Zandwijk N, van Veen R, Burgers S, Stewart FA, Zoetmulder F, Baas P (2001). Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumectomy in patients with malignant pleural mesothelioma: dose finding and toxicity results. *Chest* 120:1167-1174
217. Schouwink JH, Baas P, Rutgers ETH, Zoetmulder FAN (1999). Correspondence to Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 13:706
218. Schouwink JH, Kool LS, Rutgers EJ, Zoetmulder FA, van Zandwijk N, v d Vijver MJ, Baas P (2003). The Value of chest computer tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*; 75: 1715-18
219. Selvaggi G, Righi L, Ceppi P, Bacillo E, Billè A, Pandiscia S, Ardisson F, Scagliotti GV, Papotti M (2009). Relationship of thymidylate synthase levels to outcome of malignant pleural mesothelioma patients treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 27:15s, (suppl; abstr 7508)
220. Serke M (2006). Systemische Therapie der fortgeschrittenen Stadien. Postgraduierntenkurs Pleuramesotheliom auf dem 47. Kongress der DGP in Nürnberg.
221. Serke M, Loddenkemper R (2005). Therapeutic Options in Malignant Pleural Mesothelioma. *Pneumologie* 59:337-348
222. Serke M, Xanthopoulos A, Bauer T (2006). Second line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma with oxaliplatin/gemcitabine. *Ann Oncol* 17(suppl 9):231a.
223. Shivapurkar N, Takahashi T, Reddy J, Zheng Y, Stastny V, Collins R, Toyooka S, Suzuki M, Parikh G, Asplund S, Kroft SH, Timmons C, McKenna RW, Feng Z, Gazdar AF (2004). Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphoid and hematopoietic malignancies and their relationship to aberrant promoter methylation of multiple genes. *Cancer Res* 64(11):3757-60
224. Sohrab A, Konietzko N (2002). Diagnostik und Stadieneinteilung des malignen Pleuramesothelioms. *Pneumologie* 56:382-387
225. Sohrab S, Hinterthaler M, Stamatis G, Rödelsperger K, Woitowitz HJ, Konietzko N (2000). Das maligne Pleuramesotheliom. *Dt Aertzbl* 97(48): 2739-2744
226. Solheim OP, Saeter G, Finnanger AM, Stenwig AE (1992). High-dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura. A phase II study. *Br J Cancer* 65: 956–960.
227. Sorensen JB, Sundstrom S, Perell K, Thielsen AK (2007). Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol* 2, 147-52
228. Stahel RA, Felley-Bosco E, Opitz I, Weder W (2009). Malignant pleural mesothelioma. *Future Oncol* (3):391-402.

229. Stahel RA, Santoro A, O'Brien M, Nackaerts K, Baas P, Paz-Ares LG, Sundstrom S, Blatter J, Visseren-Grul C, Manegold C (2008). Prognostic factors in an open-label, nonrandomized study in chemo-naïve, malignant pleural mesothelioma (MPM) patients receiving pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin ASCO Abstract No 8119
230. Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, Slater S, Rudd RM, Fennell D, Steele JP (2009). The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 63(1):94-7
231. Steele JP (2003). The new front line treatment for malignant pleural mesothelioma? *Thorax* 58: 96–97.
232. Steele JP, Klabatsa A (2005). Chemotherapy options and new advances in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 16(3):345-51
233. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM (2000). Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 18:3912-3917
234. Steinert HC, Santos Della MM, Burger C, Stahel R (2005). Therapy response evaluation in malignant pleural mesothelioma with integrated PET-CT imaging. *Lung Cancer*. 49 Suppl 1:S33-5
235. Serman DH, Albelda SM (2005). Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 10(3):266-83
236. Stewart DJ, Edwards JG, Smythe WR, Waller DA, O'Byrne KJ (2004). Malignant Pleural Mesothelioma – An Update. *Int J Occup Environ Health* 10:26-39
237. Stewart DJ, Martin-Ucar A, Pilling JE, Edwards JG, O'Byrne KJ, Waller DA (2004). The effect of extent of local resection on patterns of disease progression in malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 78:245-252
238. Strizzi L, Catalano A, Vianale G, Orecchia S, Casalini A, Tassi G, Puntoni R, Mutti L, Procopio A (2001). Vascular endothelial growth factor in an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol* 193(4):468-75
239. Sudoh J, Gemma A (2008). Pemetrexed. *Gan To Kagaku Ryoho* 35(6):1033-8
240. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM Jr, Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ (1999). Resection margins, extrapleural nodal status and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:54-65
241. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, Colson Y, Linden P, Chang M, Capalbo L, Oldread E, Neragi-Miandoab S, Swanson SJ, Zellos LS (2004). Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128:138-146
242. Symanowski J, Simms L, Melemed A (2006). Homocysteine (HC) level as possible predictor of pemetrexed efficacy. ASCO Annual Meeting, Abstract No 20078
243. Talbot DC, Margery J, Dabouis G, Dark G, Taylor H, Boussemart H, Caric V, Pinel MC, Rivière A, Ollivier L, Ruffié P (2007). Phase II study of vinflunine in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 25, 4751-6
244. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ, Labianca R, Serke M, Schuette W, van Meerbeeck JP, Heigener D, Liu Y, Adachi S, Blatter J, von Pawel J (2008). Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol*. 3(7):764-71.
245. Thoedtmann R, Depenbrock H, Dumez H, Blatter J, Johnson RD, van Oosterom A, Hanauske AR (1999). Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 17:3009-3016
246. Tomek S, Emri S, Krejcy K, Manegold C (2003). Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: past results and recent developments. *Br J Cancer* 27:167–174.
247. Tomek S, Manegold C (2004). Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: past results and recent developments. *Lung Cancer* 45 Suppl 1:S103-19
248. Travis W, Colby T, Corrin Beal (1999). World Health Organization: Histological typing of lung and pleural tumors. International histological classification of tumours. 3. Aufl. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

249. Treasure T, Tan C, Lang-Lazdunski L, Waller D (2006). The MARS Trial, mesothelioma and radical surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5, 58-59
250. Ung YC, YU E, Falkson C; Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK; the Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. (2006). The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Radiother Oncol* [Epub ahead of print] PMID 16820238
251. Van den Bogaert DPM, Pouw EM, van Wijhe G, Vernhout RM, Surmont VF, Hoogsteden HC, van Klaveren RJ (2006). Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1:25-30
252. Van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP (2004). Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 43:63-69
253. Van Meerbeeck (2006). Chemotherapy in Malignant Mesotheliomy: What's Up. Doc? *J Thorac Oncol* 1:279-280
254. Van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C Smit EF, van Klaveren RJ, Galdermans D, Lentz MA, Manegold C, Giaccone G; EORTC Lung Cancer Group (2002). A phase II EORTC study of temozolomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 38: 779-783.
255. Van Meerbeeck JP, Manegold C, Gaafar R, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C, Giaccone G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada. (2005). A randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM): an intergroup study of the EORTC Lung Cancer Group and NCIC. *J Clin Oncol* 23(28): 6881-9
256. Van Schil P (2005). Malignant pleural mesothelioma: staging systems. *Lung Cancer*; 49 Suppl 1:S45-8.
257. Veit-Haibach P, Schaefer NG, Steinert HC, Soyka JD, Seifert B, Stahel RA (2009). Combined FDG-PET/CT in response evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* (Epub ahead of print)
258. Villela LR, Stanford BL, Shah SR (2006). Pemetrexed, a Novel Antifolate Therapeutic Alternative for Cancer Chemotherapy. *Pharmacotherapy* 26(5):641-654
259. Vogelzang NJ (2005). Standard therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 50 Suppl 1:S23-4.
260. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P (2003). Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2636-2644
261. Vogelzang NJ, Taub R, Shin D (2000). Phase III randomized trial of onconase (ONC) vs. doxorubicin (DOX) in patients (pts) with unresectable malignant mesothelioma (UMM): analysis of survival. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 19: 557a (Abstr 2274)
262. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P (1960). Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 17: 260-271
263. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA (1994). Chemical Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions. *Annals of Internal Medicine* Vol 120:56-64
264. Waller DA (2004). Malignant mesothelioma - British surgical strategies. *Lung cancer* 128:138-146
265. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CH, Jabolns DM, Ramaswamy M, Hawkins RA, Webb WR (2004). Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MR Imaging and PET. *Radiographics* 24:105-119
266. Weder W, Bernhard J, Bodis S et al (2006). Final results of a multicentre phase II trial on neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma (SAKK 17/00). *Ann Oncol* 17(suppl 9):214a.
267. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, Stahel RA (2004). Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Extrapleural Pneumonectomy in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 22:3451-3457
268. Weiner SJ, Neragi-Miandoab S (2008). Pathogenesis of malignant pleural meso-thelioma and the role of environmental and genetic factors. *J Carcinog.* 7:3

269. Welker L, Joerres RA, Berndt D, Branscheid D, Galle J, Vollmer E, Magnussen H (1999). Interactive DNA cytometry: Experiences in the differential diagnosis of malignant mesotheliomas, carcinomas, and benign effusions. *Electronic Journal of Pathology* 5:993-1005
270. Welker L, Müller M, Holz O, Vollmer E, Magnussen M, Jörres RA (2007). Cytological diagnosis of malignant mesothelioma—improvement by additional analysis of hyaluronic acid in pleural effusions. *Virchows Arch* 450, 455-61
271. West SD, Lee YC (2006). Management of malignant pleural mesothelioma. *Clin Chest Med*. 27(2):335-54.
272. Whitaker D (2000). The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 11, 139-151
273. Woitowitz HJ, Hillerdal G, Calavresoz A, Berghäuser KH, Rödelserperger K, Jöckel KH (1994). Risiko- und Einflußfaktoren des diffusen malignen Mesothelioms (DMM). Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz - Forschung - Fb 698. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft GmbH
274. Woitowitz HJ, Paur R, Breuer K, Rödelserperger K (1996). Das Mesotheliom, ein Signaltumor der beruflichen Asbeststaubgefährdung. *Dtsch Med Wschr* 109: 363-368
275. Wormanns D (2005). Radiologische Messverfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens solider Tumoren. *Radiologie up2date* 5:261-272
276. Yan TD, Boyer M, Tin MM, Sim J, Kennedy C, McLean J, Bannon PG, McCaughan BC (2009). Prognostic features of long-term survivors after surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 87(5):1552-6.
277. Yaziji H, Battifora H, Barry TS, Hwang HC, Bacchi CE, McIntosh MW, Kussick SJ, Gown AM (2006). Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod Pathol*. 19(4):514-23.
278. Zellos LS, Sugarbaker DJ (2002). Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 29:41–50
279. Zhao R, Goldman ID (2004). Enter Alimta®: A New Generation Antifolate. *Oncologist* 9(3):242-244
280. Zidar BL, Green S, Pierce HI, Roach RW, Balcerzak SP, Militello L (1988). A phase II evaluation of cisplatin in unresectable diffuse malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 6: 223–226.
281. Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, De Vincenzo F, Cavina R, Campagnoli E, Cappuzzo F, Salamina S, Soto Parra HJ, Santoro A (2008). Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 112(7):1555-61

Kapitel 8 Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 8-1 Definition verwendeter Begriffe

Name	Definition	Bemerkung:
Studienbeginn	Datum der Registrierung für die Studie	Studienbeginn entspricht somit nicht Tag 1 der Chemotherapie sondern in der Regel Tag-7 (Beginn der vorgegebenen Vitamin-u. Folsäure-Medikation)
Behandlungsdauer	Zeit ab Studienbeginn bis Abbruch der Therapie oder Tumorprogress oder Tod	„Time to treatment failure“ definiert als Zeit von Randomisation bis zum dokumentierten Tumorprogress, Tod egal welcher Ursache oder frühem Studienabbruch
progressionsfreies Überleben	Zeit ab Studienbeginn bis Tumorprogress oder Tod	„Time to PD“ definiert als Zeit von Randomisation bis zum dokumentierten Tumorprogress oder Tod egal welcher Ursache
Überlebenszeit (ab Studienbeginn)	Zeit ab Studienbeginn bis Tod	„Survival“
Überlebenszeit (ab Erstdiagnose)	Zeit von Erstdiagnose bis Tod	Ausgangspunkt war der Zeitpunkt, an dem die endgültige Diagnose gestellt wurde
Tumoransprechrates	prozentualer Anteil aller CR und PR	„Response rate“ definiert als der Anteil der Patienten, die entweder eine CR oder PR erfahren haben mal 100
Tumorkontrollrate	prozentualer Anteil aller CR, PR und SD	„Disease control rate“ definiert als der Anteil aller Patienten, die eine CR, PR oder SD erfahren haben, mal, 100

Tabelle 8-2 TNM-Stadien des Pleuramesothelioms

T	Primärtumor
T1a	Tumor auf ipsilaterale Pleura begrenzt, einschließlich meist großem Pleuraerguß, Pleuraraum nicht verklebt bzw. nicht tumorobturiert, kein Befall der vizeralen Pleura (Boutin)
T1B	Befall aller Pleurabereiche einschließlich der Pleura viszeralis, viszerale Pleura nur minimal befallen: verstreute Tumorherde
T2	Tumorbefall aller Pleuraanteile (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmal) mit einem der folgenden Merkmale : -Befall des Zwerchfellmuskels -Konfluierender Tumor der viszeralen Pleura (einschließlich der Septen) -Ausdehnung des Tumor in das Lungenparenchym
T3	Lokoregionär ausgedehnter, jedoch potential noch operabler Tumor Befall aller ipsilateralen Pleuraanteile mit wenigstens einem der folgenden Markmale: -Befall der endothorakalen Faszie -Befall des mediastinalen Fetts -solitärer, völlig resektabler Tumorbefall der Thoraxweichteile -nicht-transmuraler Befall des Perikards
T4	Lokal sehr ausgedehnte, technisch inoperable Tumoren Befall aller Pleuraanteile mit wenigstens einer der folgenden Merkmale: -diffuser oder multifokaler Thoraxwandbefall mit oder ohne Rippendestruktion -direkte Ausbreitung durch das Zwerchfell ins Peritoneum -direkte Ausdehnung in die kontralaterale Pleura -direkter Befall eines oder mehrerer Mediastinalorgane -direkter Befall der Wirbelsäule -Tumorausdehnung bis zur Perikardinnenseite mit oder ohne Perikarderguss oder mit Myokardbefall
N	Lymphknoten (LK)
Nx	Keine Beurteilung regionaler Lymphknoten möglich
N0	Keine regionalen LK-Metastasen
N1	Ipsilaterale bronchopulmonale oder hiläre LK-Metastasen
N2	Metastasen der subcarinalen oder ipsilateralen mediastinalen LK einschließlich der ipsilateralen internen Mammaria-LK
N3	Metastasen der kontralateralen mediastinalen LK, der kontralateralen internen Mammaria-LK oder der ipsi-oder kontralateralen supraklavikulären LK
M	Fernmetastasen
Mx	Keine Beurteilung bezüglich Fernmetastasen möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 8-3 RECIST-Kriterien des Therapie-Ansprechens

Begriff	Abk.	Synonym	Ziel-Läsionen	Nicht-Ziel-Läsionen
Komplette Remission	CR	Vollremission	vollständiges Verschwinden aller Läsionen	vollständiges Verschwinden aller Läsionen
Partielle Remission	PR	Teilremission	Mindestens 30% Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der einzelnen Läsionen	--
Stable Disease	SD	„no change“	weder CR, PR noch PD	Verbleib der Läsion(en)
Progressive Disease	PD	Tumorprogress	-mindestens 20% Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der einzelnen Ziel-Läsionen oder -Auftreten einer neuen Läsion -Tod durch Tumor	-deutliche Vergrößerung der Läsionen -eine oder mehrer neue Läsionen

Anmerkung:

Der Begriff „Minimal Response“ benutze ich, um eine leichte Verbesserung im Sinne einer Verringerung der Tumorausdehnung zu beschreiben, die weniger als 30% Reduktion der Summe der längsten Durchmesser der einzelnen Ziel-Läsionen entspricht. Formal liegt bei einer „Minimal Reponse“ eine No-Change-Situation („stable disease“) vor.

In ähnlicher Weise verwende ich auch den Begriff „geringer PD“, als Ausdruck eine fortschreitenden Tumorerkrankung, der bisher nicht mindestens 20% der Summe der längsten Durchmesser der einzelnen Ziel-läsionen entspricht. Formal handelt sich auch hier um „stable disease“.

Tabelle 8-4 Patientencharakteristika

Merkmal		alle Patienten		Alimta Mono		Alimta/Carbo	
Alter (Jahre)	Median	65		64		65,5	
	Range	42-77		44-77		42-74	
		n	%	n	%	n	%
Geschlecht	Männer	76	87,4	40	88,9	36	85,7
	Frauen	11	12,6	5	11,1	6	14,3
Allgemeinzustand	Karnofski 70%	13	14,9	13	28,9	0	0
	Karnofski 80%	21	24,1	11	24,4	10	23,8
	Karnofski 90%	45	51,7	17	37,8	28	66,7
	Karnofski 100%	8	9,2	4	8,9	4	9,5
	ECOG 0	8	9,2	4	8,9	4	9,5
	ECOG 1	66	75,9	28	62,2	38	90,5
	ECOG 2	13	14,9	13	28,9	0	0
Histologie	Sarkomatös	5	6	2	4,4	3	7,1
	Epitheloid	52	60	26	57,8	26	61,9
	Biphasisch	11	13	7	15,5	4	9,5
	unbekannt/andere	13	15	7	15,5	6	14,3
	Peritonealmeso	6	7	3	6,7	3	7,1
Tumorstadium	Stadium I	0	0	0	0	0	0
	Stadium II	11	13	2	4	9	21
	Stadium III	15	17	7	16	8	19
	Stadium IV	61	70	36	80	25	60
Raucherstatus	Raucher	49	57,6	26	59,1	23	56,1
	Ex-Raucher	17	20,0	8	18,2	9	22,0
	Nie-Raucher	16	18,8	8	18,2	8	19,5
	unbekannt	5	3,5	2	4,5	1	2,4

Tabelle 8-5 Vorbehandlung mit Chemotherapie

Therapieregime		Patienten n	Gesamt Patienten n (Prozent)
Gemcitabin	Gemcitabin Mono	5	20 (50%)
	Gemcitabin und Cisplatin	4	
	Gemcitabin, Cisplatin und Erlotinib	1	
	Gemcitabin, Cisplatin und Caelyx	1	
	Gemcitabin, Carboplatin und Caelyx	6	
	Gemcitabin und Carboplatin	3	
ICE	Ifosfamid, Cyclophosphamid und Etoposid	3	7 (17,5%)
	ICE unter Ganzkörperhyperthermie	4	
Doxorubicin	Doxorubicin Mono	4	6 (15%)
	Doxorubicin und Onconase	1	
	Doxorubicin und Ifosfamid	1	
Orale Therapie	Trofosfamid (Ixoten®) oral	4	4 (10%)
Andere	Vinorelbin Mono	1	3 (7,5%)
	Vinorelbin und Cisplatin	1	
	Carboplatin und Etoposid	1	

Tabelle 8-6 Behandlungsdauer/Überleben abhängig von der verabreichten Studientherapie

	alle Patienten (n = 87)	Alimta mono (n = 45)	Alimta/ Carbo (n = 42)
Anzahl Zyklen (Median)	5,6	4	7,5
Range	(1-12)	(1-12)	(1-11)
Mediane Therapiezeit (Monate)	4,2	3,0	5,8
Range	(0,2 bis 8,9)	(0,2 bis 8,9)	(0,8 bis 8,4)
progressionsfreie Zeit (Monate)	4,9 Monate (9,2 bis 22,2)	3,5 Monate (0,2 bis 16,1)	7,4 Monate (0,8 bis 22,2)
Überleben ab Studienbeginn (Monate)	12,1 Monate (0,3 bis 37,6)	7,1 Monate (0,3 bis 37,6)	18,6 Monate (1,1 bis 36,1)
1-Jahres-Überlebensrate (%)	48%	27%	71%
2-Jahres-Überlebensrate (%)	18%	9%	29%
Überleben ab Erstdiagnose (Monate)	18,1 Monate (1,8 bis 77,5)	15,5 Monate (2,7 bis 77,5)	20,4 Monate (1,8 bis 74,1)

Tabelle 8-6 Ergebnisse der Effektivitäts-Analyse

		Pem Mono	Pem/Carbo
Überleben	Median (Monate)	7,2	18,5
	95% Konfidenzintervall	4,5-9,9	15,0-22,0
	Log rank P	<0,001	
	Wilcoxon P	<0,001	
	1-Jahresüberlebensrate (%)	26,7	76,2
	P (2seitig)	<0,001	
	2-Jahresüberlebensrate (%)	11,1	28,6
	P (2seitig)	0,0058	
	Prozent zensiert	2,2	16,7
progressionsfreie Zeit	Median (Monate)	4,0	7,8
	95% Konfidenzintervall	2,6-5,5	6,8-8,9
	Log rank P	<0,001	
	Wilcoxon P	<0,001	
	Prozent zensiert	0	4,8
Tumoransprechen	Ansprechrate (%)	6,8	16,7
	Fisher´s Exact P	0,191	
Tumorkontrolle	Tumorkontrollrate (%)	63,6	73,8
	Fisher´s Exact P	0,358	

8.2 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Zabel für die Überlassung des Themas und Ermöglichung der Dissertationsarbeit sowie Herrn Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff für die zügige Durchsicht des Manuskriptes und seine wertvollen Anregungen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Martin Reck für die kontinuierliche, stets freundliche und engagierte Betreuung dieser Arbeit, seine konstruktive Kritik und die vielen hilfreichen Diskussionen.

Ebenso danke ich herzlich meinem Chefarzt Herrn Dr. med. Ulrich Gatzemeier für die jahrelange wohlwollende Förderung meiner beruflichen Tätigkeit -vor allem während der Elternzeit- und seine Unterstützung bei meiner Dissertation.

Ich danke Frau Urszula Jagos-Ihde, Frau Renate Tischer-Neuhauss und Frau Ingrid Schlüter für Ihre freundschaftliche und tatkräftige Hilfe in der Onkologischen Dokumentation sowie Herrn Dr. med. Matthias Müller und Herrn Dr. med. Lutz Welker für die Überlassung ihrer Literatur.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meinem Bruder für die geduldige Beratung in allen Computerfragen, Christina für die langjährige seelische Unterstützung und meinen Eltern, insbesondere in den letzten Jahren meinem Vater, für die stetige Ermutigung und Motivation zur Fertigstellung der Arbeit.

8.3 Lebenslauf

Veröffentlichung von Arbeitsergebnissen:

Vortrag der Untersuchungsergebnisse beim

27. Deutschen Krebskongress in Berlin (2006)

und

47. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V. in Nürnberg (2006)

Erklärung:

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.