

Diplomarbeit

Der Stellenwert prätherapeutisch bestimmter serologisch-inflammatorischer Parameter in der Prognose des Malignen Pleuramesothelioms: eine retrospektive Studie

eingereicht von

Benjamin Franz Hafner eh

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv. Doz. OA Dr. Jörg Lindenmann

und

Sen. Scient. OA Drⁱⁿ. Nicole Fink-Neuböck

Graz, 15.02.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 15.02.2018

Benjamin Franz Hafner eh

Danksagungen

Zu aller erst möchte ich mich bei meinen Betreuern Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Jörg Lindenmann und Sen. Scient. OA Drⁱⁿ. Nicole Fink-Neuböck bedanken, die mir die fachliche Unterstützung und Möglichkeit gegeben haben diese Arbeit zu erstellen. Darüber hinaus möchte ich mich für die statistische Auswertung bei Herrn Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Martin Pichler bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Jörg Lindenmann bedanken. Der seine Zeit für mich geopfert hat, wann immer ich eine Frage hatte oder eine Hilfestellung brauchte. Seine engagierte Betreuung hat diese Arbeit erst ermöglicht.

Hiermit möchte ich meinen Eltern danken, die mir dieses Studium ermöglichten. Ich kann mich glücklich schätzen, in einer Familie aufgewachsen zu sein, die mir stets Rückhalt gegeben hat, mich unterstützt hat, wann immer ich Unterstützung brauchte und mich ermutigte meine Träume zu verfolgen.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Schwester Romi bedanken, die mich mit ihrem fachlichen Wissen und ihrer Motivationsgabe angetrieben hat. Meinem Bruder Vali, der für die nötige Ablenkung und Erholung sorgte.

Meiner Freundin Sandra die mit sehr viel Geduld und Liebe, in den schwierigen Studienphasen, ihr Verständnis schenkte und mich auf den letzten Metern meines Studiums anfeuerte.

Und zum Schluss möchte ich noch meinen Freunden danken, die dieses Studium zu einem wunderschönen Teil meines Lebens gemacht haben, den ich nicht missen möchte.

Vielen Dank

Zusammenfassung

Hintergrund:

Es besteht Evidenz, dass eine chronische Entzündungsreaktion und Eiweißmangel eine große Rolle sowohl in der Tumorgenese als auch in der Tumorprogression spielen. Der Glasgow Prognostic Score (GPS) ist ein Parameter, der aus der Kombination von C-reaktivem Protein (CRP) und Albumin errechnet wird und als Prognostikator bei Tumorerkrankungen herangezogen werden kann. Gerade bei schwer therapierbaren und aggressiven Malignomen wie dem Malignen Pleuramesotheliom (MPM) ist eine möglichst exakte Prognostizierung der Überlebenszeit essentiell. Das Ziel dieser Studie war, den prognostischen Stellenwert der präoperativen Werte von CRP, Albumin und den GPS hinsichtlich der postoperativen Überlebenszeit bei Patientinnen und Patienten mit einem therapierten MPM zu evaluieren.

Methode:

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten aller Patientinnen und Patienten mit einem MPM analysiert, welche im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2015 an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Medizinischen Universität Graz, behandelt wurden. Von den anfänglich 148 Patientinnen und Patienten konnten nach Überprüfung der Vollständigkeit der Krankenakten und nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien, insgesamt 87 Patientinnen und Patienten der weiteren statistischen Analyse zugeführt werden.

Ergebnisse:

Albuminwerte waren in 78 Fällen (89,7 %) verfügbar, wovon in 17 Fällen (19,5 %) eine Hypalbuminämie nachweisbar war. Die CRP-Werte waren bei 85 Patientinnen und Patienten (97,7 %) verfügbar. Hier zeigte sich in 66 Fällen (75,9 %) ein pathologisch erhöhter CRP-Wert $> 5\text{mg/l}$. Der mediane CRP-Wert betrug 19 mg/dl ($0,6\text{-}208,6\text{ mg/l}$). Der (modifizierte) GPS konnte folglich in 78 Fällen (89,7 %) ermittelt werden. GPS 0 war in 28 Fällen vertreten (32,2 %), GPS 1 in 34 (39,1 %) und GPS 2 in 16 (18,4 %). Der mGPS 0 in 29 Fällen (37 %), mGPS 1 in 33 Fällen (42 %) und mGPS 2 in 16 Fällen (21 %). Die mediane Überlebenszeit des gesamten Kollektivs betrug 14,7 Monate. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag im Falle von normalen Albuminwerten bei 16 Monaten, bei Patientinnen und Patienten mit einer Hypalbuminämie bei nur 9 Monaten ($p=0,01$). Auch hinsichtlich des CRP-Wertes zeigten sich signifikante Überlebens- Unterschiede ($p=0,0065$). Bei einem Serum-CRP $< 5\text{ mg/dl}$

hatten die Patientinnen und Patienten ein medianes Überleben von 22,8 Monaten. Die Gruppe mit CRP > 5mg/dl hatte ein medianes Überleben von nur 13,4 Monaten.

Patientinnen und Patienten mit einem GPS 0 hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als jene mit GPS 1 und 2 ($p=0,0002$). Deren medianes Überleben betrug 20,4 Monate im Vergleich zu 13,9 und 8,4 Monaten. Analog dazu hatten Patientinnen und Patienten mit einem mGPS 0 ein medianes Überleben von 20 Monaten, mGPS 1 13 Monate und mGPS 2 6 Monate ($p=0,0001$). Die Multivariat-Analyse bestätigte Albumin, CRP, GPS und mGPS als signifikante prognostische Faktoren.

Schlussfolgerungen:

Anhand dieser Ergebnisse konnte bestätigt werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit einem MPM ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativ ermittelten GPS und dem postoperativen Überleben besteht. Ein präoperativ erhöhter GPS und mGPS führten zu einem signifikant verringerten postoperativen Gesamtüberleben. Somit hat sich gezeigt, dass der GPS und der mGPS als zusätzliche wertvolle prognostische Parameter in der Therapieführung des MPM herangezogen werden können.

Abstract

Objective:

There is increasing evidence that chronic inflammation accelerates tumor progression. In this context the nutritive status of the cancer patient plays an additional important role. The Glasgow Prognostic Score (GPS) represents an established parameter consisting of the patient's blood C-reactive protein (CRP) and the albumin level and therefore serves as a prognosticator for cancer patients. In particular in patients suffering from severe and aggressive malignancies like the Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) meticulous prognostication of the remaining survival time is essential. The aim of this study was to evaluate the prognostic impact of the preoperatively determined levels of CRP and albumin as well as the GPS on the postoperative survival in patients with treated MPM.

Methods:

Between 01/2000 and 12/2015 all patients with MPM treated at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery at the Medical University of Graz, were evaluated retrospectively. After checking the records for completeness and fulfilling the inclusion criteria, 87 out of 148 patients were statistically evaluated.

Results:

Albumin levels were available in 78 cases (89,7 %). In 17 cases (19,5%) hypalbuminemia could be detected. The CRP levels were available in 85 patients (97,7 %), pathologically elevated CRP levels >5mg/l were observed in 66 cases (75,9 %). Median CRP value was 19 mg/dl (0,6-208,6 mg/l). The (modified) GPS could be determined in 78 cases (89,7 %). GPS 0 was seen in 28 cases (32,2 %), GPS 1 in 34 (39,1 %) und GPS 2 in 16 (18,4 %). The mGPS 0 was documented in 29 cases (37 %), mGPS 1 in 33 (42 %) und mGPS 2 in 16 (21 %). The 1-, 2- and 3-year overall survival for the entire collective was 58%, 24% and 15%, median survival was 14,7 months. Patients with normal albumin levels had a median survival of 16 months compared to those with hypalbuminemia of 9 months ($p=0.01$). The 1-, 2- and 3-year survival of patients with normal albumin levels were 63%, 24% and 17% compared to 33%, 19% and 9% from patients with low albumin levels. 1-, 2- and 3-year survival of patients with normal CRP levels were 74%, 47% and 36% compared to 55%, 17% and 9% in those with CRP levels >5mg/dl. <5mg/l Auch hinsichtlich des CRP-Wertes zeigten sich signifikante Überlebens- Unterschiede ($p=0,0065$). Their median survival was 22,8 months and 13,4 months, respectively ($p=0,0065$).

Patients with GPS 0 had a significantly better survival than those with GPS 1 and 2 (p=0,0002).

Patients with GPS 0 had a 1-, 2- and 3-year survival of 71%, 41% and 32%, their median survival was 20,4 months. Patients with GPS 1 had a 1-, 2- and 3-year survival of 58%, 12% and 8%, median 13,9 months. Patients with GPS 2 had 1-, 2- and 3-year survival of 29%, 12% and 0%, median survival was 8,4 months.

The mGPS showed similar results (p=0,0001). mGPS 0 had 1-, 2- and 3-year survival of 72 %, 43 % and 35 %, the median survival was 20 months. mGPS 1 had 56 %, 9 % and 4 %, and 13 months median survival. mGPS 2 had 29 %, 12 % and 0 % and 6 months median survival. Multivariat analysis confirmed albumin, CRP, GPS and mGPS as significant prognostic parameters.

Conclusions:

We are able to conclude that in patients with treated MPM a statistically significant relationship between preoperative GPS and postoperative survival could be verified. The preoperatively elevated GPS and mGPS are connected with a significantly decreased postoperative survival. Similar results could be obtained for pathologically elevated blood CRP levels and hypalbuminemia. Considering these findings we suggest that the preoperatively determined GPS and mGPS may serve as supportive prognostic parameters in patients with treated MPM.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	12
1.1 Die Topographie und Anatomie der Pleura	12
1.1.1 Gefäßversorgung und Innervation der Pleura.....	12
1.1.2 Entwicklung.....	13
1.1.3 Histologie und Aufbau	13
1.2 Malignes Pleura Mesotheliom (MPM)	14
1.2.1 Epidemiologie.....	15
1.2.2 Ätiologie	16
1.2.3 Einteilung	18
1.2.4 TNM-Klassifikation	18
1.2.5 Klinik.....	21
1.2.6 Diagnose	22
1.2.7 Therapie	31
1.2.8 Langzeitüberleben	45
1.3 Serologische Parameter.....	46
1.3.1 Albumin	46
1.3.2 C-reaktives Protein (CRP).....	48
1.3.3 Glasgow Prognostic Score (GPS).....	50
1.3.4 Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS).....	51
1.3.5 Weitere Marker.....	52
2 Patienten und Methoden	53
3 Ergebnisse – Resultate.....	56
3.1 Allgemeine Ergebnisse	56
3.2 Tumorspezifische Daten	57
3.2.1 Diagnostische Verfahren	58
3.2.2 Histologie	59

3.2.3	Tumorgrading	60
3.2.4	Tumorstaging	61
3.2.5	Therapien und Interventionen.....	62
3.3	Laborparameter	64
3.3.1	Albumin	64
3.3.2	CRP.....	65
3.3.3	GPS.....	66
3.3.4	mGPS.....	67
3.4	Überlebenszeit	68
3.5	Multivariate Analyse.....	75
4	Diskussion	76
5	Literaturverzeichnis.....	80
6	Anhang	91
6.1	Curriculum Vitae	91
6.2	Votum der Ethikkommission	93

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CRP	C-Reaktives Protein
EPP	Extrapleurale Pneumonektomie
ERS	European Respiratory Society
ESTS	European Society of Thoracic Surgeons
GPS	Glasgow Prognostic Score
Gy	Gray
HIOC	Hyperthermic intraoperative chemo therapy
HRQoL	health-related quality of life
IASLC	International Association the Study of Lung Cancer
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IMIC	International Mesothelioma Interest Group
IMRT	intensity-modulated radiotherapy
kD	Kilodalton
Lig.	Ligamentum
MCR	macroscopic complete resection
mGPS	modified GPS
MMT	Multi Modale Therapie
MPM	malignes Pleuramesotheliom
MRT	Magnetresonanztomographie
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
MSCT	Mehrschicht-Spiral-CT
N.	Nervus
NLR	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio
Nn.	Nervi
NSCLC	none small cell lung carcinoma
P/D	Pleurektomie/Dekortikation
PDT	Photodynamische Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie
SMART	Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
V.	Vena
VATS	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
VMAT	volume modulated arch therapy
Vv.	Venae
z. Bsp.	zum Beispiel
3D	3-Dimensional

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesunde Lunge im Vergleich zu einer erkrankten Lunge.....	16
Abbildung 2: Asbestarten.....	17
Abbildung 3: Thoraxröntgen mit rechtsseitigem Pleuraerguss.....	23
Abbildung 4: Thorax-CT: MPM mit geschrumpftem Hemithorax links.....	24
Abbildung 5: FDG PET-CT: MPM der rechten Pleurahöhle.....	26
Abbildung 6: Intraoperatives Bild einer VATS: MPM im Frühstadium.....	28
Abbildung 7: Histologische Subtypen des MPM.....	30
Abbildung 8: Übersicht der Diagnostik und Therapie.....	31
Abbildung 9: Resektion der viszeralen Pleura.....	34
Abbildung 10: Resektion der viszeralen Pleura.....	35
Abbildung 11: Resezierte viszerale und parietale Pleura.....	35
Abbildung 12: Operationspräparat einer EPP.....	37
Abbildung 13: Studienablauf.....	54
Abbildung 14: Geschlechterverteilung.....	56
Abbildung 15: Häufigkeit der klinischen Symptome.....	57
Abbildung 16: Verteilung der angewandten Diagnostik.....	58
Abbildung 17: Verteilung der histologischen Subtypen.....	59
Abbildung 18: Tumorgrading.....	60
Abbildung 19: Tumorstaging.....	61
Abbildung 20: Verteilung der durchgeführten Operationen.....	62
Abbildung 21: Nicht-operative Therapie und Interventionen.....	63
Abbildung 22: Albumin Verteilung.....	64
Abbildung 23: CRP Verteilung.....	65
Abbildung 24: GPS Verteilung.....	66
Abbildung 25: mGPS Verteilung.....	67
Abbildung 26: Gesamtüberleben.....	68
Abbildung 27: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des Alters.....	69
Abbildung 28: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des histologischen Subtyps.....	70
Abbildung 29: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des Albuminspiegels.....	71
Abbildung 30: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des CRP-Spiegels.....	72
Abbildung 31: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des GPS.....	73
Abbildung 32: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des mGPS.....	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TNM Klassifikation des MPM.....	19
Tabelle 2:	UICC Stadien-Einteilung des MPM.....	20
Tabelle 3:	Schema der adjuvanten Radiotherapie.....	44
Tabelle 4:	Schema der 3D Konformen Radiotherapie.....	45
Tabelle 5:	GPS Einteilung.....	50
Tabelle 6:	mGPS Einteilung.....	51
Tabelle 7:	Übersicht der gebräuchlichsten Biomarker beim MPM.....	52
Tabelle 8:	Erfasste Studienparameter.....	55

1 Einleitung

1.1 Die Topographie und Anatomie der Pleura

Die Pleurahöhle, Cavitas pleuralis, wird von den beiden Pleurablättern gebildet und ist ein mit seröser Flüssigkeit gefüllter kapillärer Spalt¹. Die beiden Pleurablätter sind gegeneinander gut verschieblich, jedoch nicht trennbar verbunden¹.

Die beiden Lungenflügel befinden sich dadurch in einer geschlossenen serösen Höhle¹. In der Mitte gelegen, zwischen beiden Pleurahöhlen, liegt das Mediastinum¹. Die Pleura besteht aus zwei Blättern, der Pleura visceralis (Lungenfell) und der Pleura parietalis (Rippenfell)². Das äußere Blatt, die Pleura parietalis, ist mit der Brustwand und dem Zwerchfell verwachsen¹. Das innere Blatt, die Pleura visceralis, ist mit der Lunge verwachsen¹. Beide Blätter schlagen sich am Lungenhilus und am Lig. pulmonale um und gehen ineinander über¹. Die Pleura selbst wird in eine Tunica serosa und eine Tela subserosa eingeteilt¹. Die Pleura visceralis setzt sich auch in den Spalten der Lunge, den sogenannten Fissurae interlobares fort¹.

Die Pleura parietalis kann man je nach Abschnitt, den sie in der Cavitas thoracis überzieht, in unterschiedliche Abschnitte einteilen. Die Pleura costalis liegt an den Rippen, Wirbelkörpern und der Rückfläche des Sternums. Der untere Abschnitt bildet die Pleura diaphragmatica, welche die oberen Zwerchfellflächen überzieht¹.

1.1.1 Gefäßversorgung und Innervation der Pleura

Die venöse und arterielle Versorgung der Pleura visceralis übernehmen die Aa. und Vv. pulmonales sowie bronchiales. Die äußere gelegene Pleura parietalis, wird von den Aa. und Vv. intercostales, der A. pericardiophrenica sowie der A. phrenica superior, welche in der Thoraxwand liegen, versorgt¹.

Der Lymphabfluss, der Region der Pleura visceralis, fließt in die interlobären und peribronchialen Lymphgefäße ab. Im parietalen Blatt der Pleura verlaufen die Lymphbahnen mit den interkostalen Gefäßen, der diaphragmale Bereich wird auch in das Retroperitoneum drainiert¹.

Im Gegensatz zur Pleura parietalis ist die Pleura visceralis nicht sensibel innerviert und somit schmerzunempfindlich, sie weist aber vegetative Fasern auf¹.

Die Innervation des parietalen Blattes wird im Bereich der Pleura costalis von den Nn. intercostales übernommen und im Gebiet der Pleura mediastinalis und diaphragmatica vom N. phrenicus¹.

1.1.2 Entwicklung

Die Lungenknospen beginnen, ab der fünften Embryonalwoche, beidseits in die Zöломkanäle und später in das Mesenchym der Leibeswand zu wachsen¹. Das Lungenwachstum wird nach ventral durch die Pleuroperikardfalten begrenzt¹. In dieser Falte liegen der N. phrenicus und die Kardialvene¹.

Die parietale Pleura entsteht aus der Auskleidung der Zöломkanäle¹, die viszerale Pleura aus dem peritonealen Überzug der Lunge¹.

1.1.3 Histologie und Aufbau

Makroskopisch erscheint die Pleura spiegelglatt². Jedes Blatt besteht wiederum aus zwei Schichten, der Tunica serosa und subserosa¹. Die Tunica serosa wird von einem einschichtigen Epithel, dem Mesothel gebildet². Diese Mesothelzellen sind flach und sitzen der Tunica subserosa, einer elastischen Bindegewebsschicht aus kollagenen und elastischen Fasern, auf^{1,2}. In der Tunica subserosa finden sich Blutkapillaren und Lymphgefäße¹. Sie ist als Pleura visceralis mit der Lunge und als Teil der Pleura parietalis mit der Thoraxwand verwachsen¹. Als Fascia endothoracica ist sie mit dem Diaphragma und Perikards verbunden¹.

Im Zwischenraum der beiden Pleurablätter, der von Mesothelzellen ausgekleidet ist, befindet sich der Pleuraspalt². Die Mesothelzellen scheiden eine hyaluronreiche Flüssigkeit in den Spalt ab^{1,2}. Diese Flüssigkeit ermöglicht das reibungslose atemabhängige Gleiten der beiden Pleurablätter gegeneinander und verhindert gleichzeitig, dass sie sich voneinander lösen¹.

1.2 Malignes Pleura Mesotheliom (MPM)

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist ein aggressiver und solide wachsender lokaler Tumor der pleuralen Mesothelzellen^{3,4,5}. Er entsteht vorwiegend durch Asbestexposition⁵, die aber aufgrund der langen Latenz von 35-44,6 Jahren zwischen Exposition und Erstmanifestation des Tumors, nicht immer nachweisbar ist^{3,4}. Bei der asbestinduzierten Variante liegt der Altersgipfel um das 6. Lebensjahrzehnt, es handelt sich überwiegend um Männer die durch ihre handwerklichen Berufe mit dem Karzinogen in Berührung gekommen sind³.

In 10 % der Fälle lässt sich keine Exposition feststellen. Hier wird von einem Spontanmesotheliom gesprochen, es gibt keine geschlechtsspezifische Präferenz und der Altersgipfel ist um das 40. Lebensjahr deutlich früher anzutreffen³.

Die Diagnose erfolgt meist spät³. Die Ersten Symptome des MPM sind Kurzatmigkeit, Husten, Pleuraergüsse, Thoraxschmerzen und Gewichtsverlust^{3,5}. Die histologische Abgrenzung des epitheloiden Subtyps vom pulmonalen Adenokarzinom kann sich mitunter als schwierig gestalten^{3,8}. Erst mit dem zunehmenden Einsatz der Elektronenmikroskopie und der Immunhistologie wurde die Diagnostik vereinfacht bzw. präzisiert^{6,7}.

Das MPM wächst anfangs als flächiger, teils knotiger Tumor, vorrangig organbegrenzt an der Pleuroberfläche^{3,5}. Im fortgeschrittenen Stadium infiltriert es die Lunge, in das Mediastinum oder die Brustwand⁵. Im terminalen Stadium kommt es zu Fernmetastasen außerhalb des Thorax⁵. Die verschiedenen Subtypen des MPM müssen von anderen benignen Erkrankungen und Metastase unterschieden werden⁵. Die Differenzialdiagnose kann sich als sehr schwierig herausstellen, meist werden dafür große Paneele an immunhistochemischen Markern benötigt⁵.

1.2.1 Epidemiologie

Das MPM hat eine Inzidenz die stark variiert, von 10-15/100 000 Einwohner pro Jahr³, bzw. 20/1000 000⁹. Der Gipfel der Inzidenz für Europa, wird zwischen 2015 und 2020 erwartet⁹. Asbest gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung¹⁰. Bei exponierten Personen liegt die Inzidenz bei 6 bis 11:100³, ohne Exposition liegt die Inzidenz unter 1:1 Million¹¹.

Andere Risikofaktoren sind synthetische Materialien, ionisierende Strahlung und SV-40 Virusinfektionen¹¹.

Eine Asbestbelastung ist typischerweise berufsbedingt und wird als Berufskrankheit anerkannt⁵. Es gibt jedoch auch eine Belastung durch ein natürliches Vorkommen von Asbest von Menschen, die in jenen Regionen (Türkei, Zypern, Korsika) aufwuchsen⁵.

Als besonders gefährlich wurden die verwendeten Asbestmaterialien in Räumen angesehen, dessen tatsächliche davon ausgehenden Asbestdosen jedoch äußerst niedrig sind und karzinogene Werte nicht nachweisbar sind¹².

Eine steigende Inzidenz wird auch bei Hausfrauen und Familienmitgliedern von Arbeitern, die Asbest ausgesetzt sind, beobachtet^{13,14}.

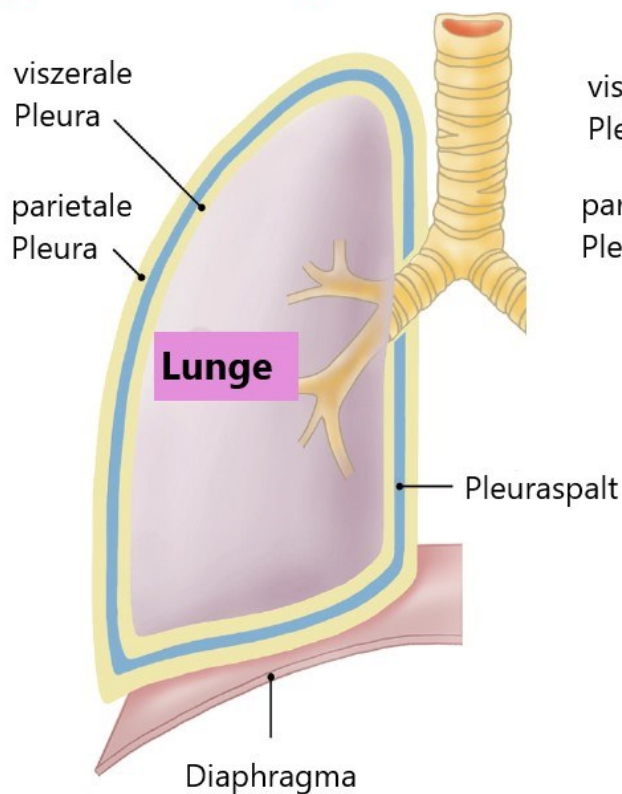
In Österreich begann das Verbot von einzelnen Asbestprodukten schon im Jahr 1978¹⁵. 1990 wurde Asbest bis auf wenige Ausnahmen und 2004 schließlich generell verboten¹⁵. Aufgrund der langen Latenz von 30-35 Jahren³, bzw. 15-40 Jahren¹⁶ und der Tatsache, dass das Verbot von Asbest dementsprechend noch nicht allzu lange zurückliegt, ist mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz und Mortalität des MPM zu rechnen³.

In Westeuropa rechnet man bis zum Jahr 2030, mit bis zu 300 000 Todesfällen durch das MPM³. Es gibt eine Geschlechtspräferenz den Männern gegenüber von 4-5:1³. Dies ist vor allem auf die berufsbedingte Exposition zurückzuführen¹⁷. Das Manifestationsalter liegt bei 65 ±10 Jahren mit einer mittleren Überlebenszeit von 12 bis zu 18 Monaten^{3,18}.

1.2.2 Ätiologie

Die ständige lokale Reizung von Asbest in der Pleura und der frustrane Versuch einer Phagozytose, sowie die damit verbundene Entzündungsreaktion scheinen eine wichtige Rolle in der Entstehung des MPM zu spielen¹⁹. Das MPM scheint vor allem in der parietalen und diaphragmalen Pleura zu entstehen und breitet sich dann auf die Pleura visceralis aus²⁰ (Abb. 1). Das MPM kann sich direkt, hämatogen oder lymphatisch ausbreiten und streuen²¹. Die Art der Metastasierung hat jedoch augenscheinlich keinen Einfluss auf die Prognose²¹.

gesunde Lunge



Lunge mit Mesotheliom

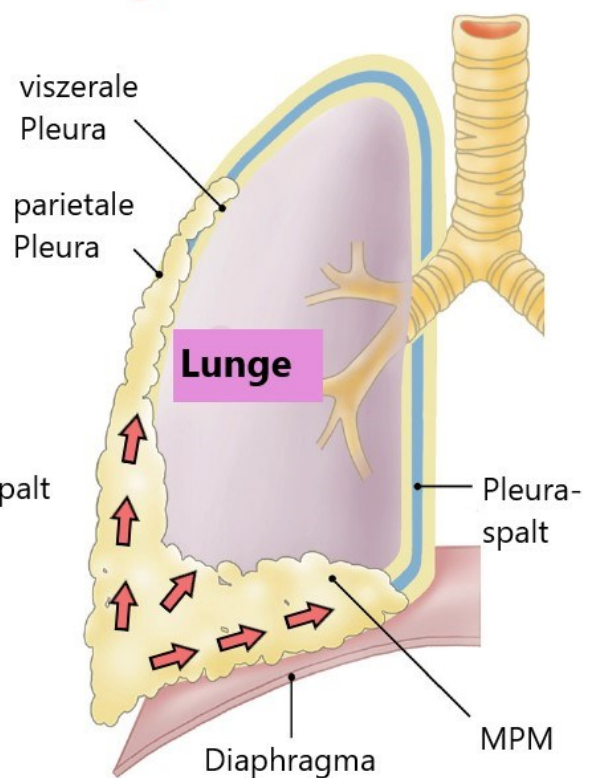


Abbildung 1: Gesunde Lunge im Vergleich zu einer erkrankten Lunge³¹

1.2.2.1 Asbest

Das MPM war in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine eher seltene Tumorerkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von gerade einmal 1-2 Fällen /1.000 0000 Einwohner²².

Nach dem Zweiten Weltkrieg kam es zu einem Anstieg der Asbestnutzung und mit einer gewissen Verzögerung auch zum Anstieg der Mesotheliominzidenz^{3,22}. Schon im Jahr 1960 wurde über einen Zusammenhang von Asbestexposition und MPM berichtet^{22,23}. Heute wird davon ausgegangen, dass 90 % aller MPM, die bei Männern in Industrienationen auftreten, auf eine Asbestexposition zurückzuführen sind²². Damit gilt Asbest als wichtigster ätiologischer Faktor für die Entwicklung eines MPM²⁴. In Nordamerika wurde die maximale Inzidenz der Tumorerkrankung angeblich bereits überschritten²². Für viele andere Industrieländer wird dies erst in den kommenden Jahren erwartet²². Ein Grund dafür ist die lange Latenz zwischen Exposition und Ausbruch der Erkrankung (15-40 Jahre)¹⁶.

1.2.2.1.1 Asbestgruppen

Asbest ist ein Silikatmineral aus sehr dünnen Fasern wie Chrysotil (Weißasbest Abb. 2a), Krokydolith (Blauasbest Abb. 2b) der Serpentinegruppe und Amosit, Anthrophyllit, Termolit sowie Aktinolith aus der Amphibolengruppe²⁵.



a Weißasbest

Abbildung 2: Asbestarten³⁰



b Blauasbest

Es zeigt sich, dass es einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Asbestfasertypen und dem damit verbundenen Risiko ein MPM zu entwickeln, gibt.

Dabei bergen die Amphibolfasern, insbesondere Krokydolith, ein weitaus höheres Gefahrenpotenzial für die Entwicklung eines MPM, als Chrysotilasbest²².

Dieses Crocidolit ist biologisch aktiv und lässt sich in der Lunge, für kurze Zeit, dedektieren.

1.2.3 Einteilung

Das MPM wird in drei histologische Untergruppen eingeteilt: den epitheloiden, den sarkomatösen und den biphasischen Subtyp, der aus einer Mischung der beiden ersten Subtypen besteht⁴. Grundsätzlich weist der epitheloide Subtyp eine bessere Prognose auf⁸.

1.2.4 TNM-Klassifikation

1.2.4.1 TNM-Klassifikation - Einleitung

Das ursprüngliche TNM-System wurde in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts vom französischen Arzt Pierre Denoix entwickelt und hat sich seitdem zu einem Standard für die Einteilung vieler verschiedener Arten von Karzinomen entwickelt²⁶.

Der erste Versuch, ein international verwendetes TNM-Staging-System für das Mesotheliom zu schaffen, fand 1990 mit einem von der International Union Against Cancer (UICC) vorgeschlagenen System statt. Im Jahr 1994 kam die Internationale Mesotheliom-Interessengruppe (IMIG) zusammen, um ein neueres, umfassenderes TNM-Staging-System für das Mesotheliom zu entwickeln, das schließlich im Oktober 1995 veröffentlicht wurde^{8,26}.

1.2.4.2 TNM Klassifikation

Dies ist die 7. Version des TNM- Systems (Tab. 1) aus dem Jahr 2009, die von der Union for international cancer control (UICC) und American Joint Committee on Cancer (AJCC) genehmigt wurde.

Dieses Staging-System besteht im Wesentlichen aus zwei Komponenten. Im ersten Teil wird der Status des Primärtumors, der Lymphknoten und etwaiger Fernmetastasen festgestellt²⁶. Im zweiten Teil erfolgt die Einteilung in das entsprechende Tumorstadium (Tab. 2) basierend auf den zuvor erwähnten Komponenten. Sollte die Beurteilung nicht möglich sein, wird die Zahl mit einem X ersetzt²⁶.

T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Tumor beschränkt auf die ipsilaterale parietal Pleura mit oder ohne mediastinale Pleura und mit oder ohne Zwerchfellpleura Beteiligung
T1a	Keine Beteiligung der Pleura visceralis
T1b	Mitbeteiligung der Pleura visceralis
T2	Tumor auf allen ipsilateralen Pleuraflächen (Pleura parietalis, -visceralis, -mediastinalis, und –diaphragmatica) mit mindestens einer der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Mitbeteiligung des Zwerchfellmuskels - Ausbreitung des Tumors von der viszeralen Pleura auf das darunterliegende Lungenparenchym.
T3	Tumor lokal fortgeschrittener, aber potentiell resezierbarer ; Tumor Beteiligung aller ipsilateralen Pleuraflächen (Pleura parietalis, -visceralis, -mediastinalis, und –diaphragmatica) mit mindestens einer der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Mitbeteiligung der endothorakalen Faszie - Ausbreitung in das mediastinale Fett - Einzelner, vollständig resezierbarer Herd des Tumors, der sich in das Weichgewebe der Brustwand erstreckt - Nicht transmurale Beteiligung des Perikards
T4	Lokal fortgeschrittener, technisch nicht resezierbar; Tumor mit all den ipsilateralen Pleuralen (parietal, mediastinal, zweiseitig und viszeral Pleura) mit mindestens einer der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> - Diffuse Ausbreitung oder multifokale Tumormassen in der Brustwand, mit oder ohne assoziierte Rippen Zerstörungen - Direkte Ausbreitung des Tumors über das Zwerchfell in das Peritoneum - Direkte Ausbreitung des Tumors auf die kontralaterale Pleura - Direkte Ausbreitung des Tumors auf ein mediastinales Organ - Direkte Ausbreitung des Tumors auf die Wirbelsäule - Tumor Ausbreitung durch innere Schicht des Perikards mit oder ohne Perikarderguss oder Beteiligung des Myokards
Regionale Lymphknoten (N)	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknoten Metastasen
N1	Ipsilaterale Metastasen von bronchopulmonalen oder hilären Lymphknoten
N2	Metastasen im subcarinal oder im ipsilateralen mediastinalen Lymphknoten, einschließlich der ipsilateralen internen Mamma und peridiaphragmatischen Lymphknoten
N3	Kontralaterale Metastasen der mediastinalen, internen Mamma, ipsilateralen oder kontralateralen supraklavikulären Lymphknoten
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM Klassifikation des MPM¹⁵

T1: Fokaler Befall der parietalen bzw. viszeralen Pleura⁸.

T2: Konfluente Beteiligung der viszeralen und parietalen Pleura mit oder ohne Tumordinfiltration des Lungenparenchyms sodass der Tumor nicht vollständig entfernt werden kann ohne darunterliegendes Lungenparenchym mit zu resezieren⁸. Mitunter ist in diesem Stadium das Zwerchfell auch involviert⁸. Ein freier Pleuraraum ist möglich aber die viszeralen und parietalen Pleurablätter beginnen zu verschmelzen⁸.

In der T3-Situation findet man einen fortgeschrittenen Tumor dessen chirurgische Resektion prinzipiell noch möglich ist⁸. Eine Ausbreitung des Tumors in die endothorakalen Faszien

oder in das mediastinale Fettgewebe ist möglich⁸. Wenn das Perikard betroffen ist, ist eine Perikardteilresektion unumgänglich⁸.

Aber auch ein einziger, vollständig resezierbarer Tumor, der die Brustwand infiltriert, ist einer T3-Situation zuzuschreiben⁸.

T4 bezeichnet einen lokal fortgeschrittenen Tumorbefall, welcher nicht mehr resezierbar ist⁸. Alle Pleurablätter sind betroffen, der Tumor breitet sich diffus in die Brustwand aus, penetriert das Zwerchfell und infiltriert so das darunterliegende Peritoneum. Neben der Ausbreitung auf die kontralaterale Seite der Pleura ist eine Ausweitung auf andere Organe, die Wirbelsäule, die Innenfläche des Perikards sowie des angrenzenden Myokards möglich⁸. Der Unterschied zwischen T3 und T4 besteht in der prinzipiell möglichen chirurgischen Resektion und der damit verbundenen signifikant unterschiedlichen Überlebenszeit²⁷.

Die Deskription des Lymphknotenstatus (N-Status) ist nahezu identisch mit dem international gebräuchlichen Staging-System für das Nicht-Kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)²⁸.

Im Falle einer N1- Situation handelt es sich um einen ipsilateralen bronchopulmonalen oder hilären Lymphknotenbefall⁸. Subkarinale oder ipsilaterale mediastinale Lymphknoten, werden N2 zugeteilt⁸.

Ein N3-Status liegt vor, wenn kontralaterale mediastinale, oder ipsilaterale- bzw. kontralaterale oder supraklavikuläre Lymphknoten befallen sind⁸.

Der M-Status entsprechend einer distanten Metastasierung, wird wie bei anderen soliden Tumoren definiert⁸.

UICC Stadien (7. Edition)			
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1B	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadium IV	T4	N0-3	M0
	T1-4	N3	M0
	T1-4	N0-3	M1

Tabelle 2: UICC Stadien-Einteilung des MPM

1.2.5 Klinik

Das MPM ist meist durch drei häufige Leitsymptome gekennzeichnet.

Eines davon ist der rezidivierende Pleuraerguss der in 80 % der Fälle und weitaus häufiger rechtsseitig auftritt (60 %) ^{3,24,29}.

Die sehr oft damit verbundene Atemnot (Dyspnoe) ist ein weiteres Symptom, welches in 40-70 % aller Fälle auftritt und mit Größenzunahme des ipsilateralen Pleuraergusses sich in der Intensität steigert ^{3,24,29}.

Das dritte Leitsymptom sind Schmerzen im Bereich der Thoraxwand, die bei 60 % der Patienten/Patientinnen auf der betroffenen Seite auftreten und als dumpf, bohrend und schlecht zu lokalisieren beschrieben werden. Sie nehmen ebenfalls im Verlauf der Erkrankung zu und bilden sich im Vergleich zu anderen Erkrankungen nicht zurück ^{3,24,29}.

Weniger häufigere Symptome sind produktiver oder unproduktiver Husten, Gewichtsabnahme, sowie intermittierendes Fieber ³.

Im fortgeschrittenen Stadium kann es aufgrund transdiaphragmalem Tumorwachstums zur Ausbildung eines mehr oder minder beträchtlichen Asziteskommen ³. Aber auch eine obere Einflusstauung bei tumorbedingter Ummauerung des Herzens bzw. der V. cava superior ist möglich („Vena cava superior-Syndrom“) ³.

1.2.6 Diagnose

Die Diagnose des MPM kann sich aufgrund der unspezifischen Symptome als schwierig erweisen und wird in vielen Fällen erst mit einer gewissen Verzögerung gestellt^{29,30}. Die Kombination aus der Bildgebung und dem invasiven Verfahren ermöglicht die Diagnose eines MPM, die erst mit der Histologie endgültig bestätigt werden kann³¹.

1.2.6.1 Bildgebende Diagnostik

Eine wichtige Stütze der Diagnostik ist die radiologische Bildgebung, die nicht nur für die Diagnose selbst, sondern auch für das onkologische Staging, für die weitere Therapieplanung sowie im onkochirurgischen Follow-up eingesetzt wird³¹.

Unter den verschiedenen bildgebenden Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissionstomographie (PET) bzw. PET-CT, ist das konventionelle Thorax-Röntgen meist jenes bildgebende Verfahren, welches als erstes durchgeführt wird und den Blick erstmalig auf einen einseitigen Pleuraerguss oder Pleuraverdickungen lenkt³¹.

1.2.6.1.1 Konventionelles Thorax Röntgen

Das Thoraxröntgen zeigt in den meisten Fällen, wie in Abb. 3 dargestellt, einen unilateralen Erguss^{1,2,3,22}. Eine mediastinale Verlagerung kann durch ein fixes Mediastium aufgrund von Tumorwachstum ausbleiben^{1,2}.

Die Pleura zeigt diffuse oder noduläre Verdickungen^{1,15}.

In einigen Fällen kann es zu einer pleuralen Verdickung und Rippendestruktionen mit fortschreitenden Größenabnahme des betroffenen Thorax kommen, auch bekannt als „hemithorax en cuirasse“^{1,2}.

In einem fortgeschrittenen Stadium ist eine mögliche Rindenbildung des Tumors durch die Ummauerung der Pleura oder eine Lobulierung von einer Pleuramasse sichtbar²⁴. Unter Umständen kann man die Zeichen einer Asbestexposition (Pleuraplaques) sehen, diese sind aber auf keinen Fall zwingend für ein MPM²⁴.

Außerdem können im späteren Stadium Pleura-aufsitzende ovaläre oder polyzytische Verschattungen beobachtet werden³.

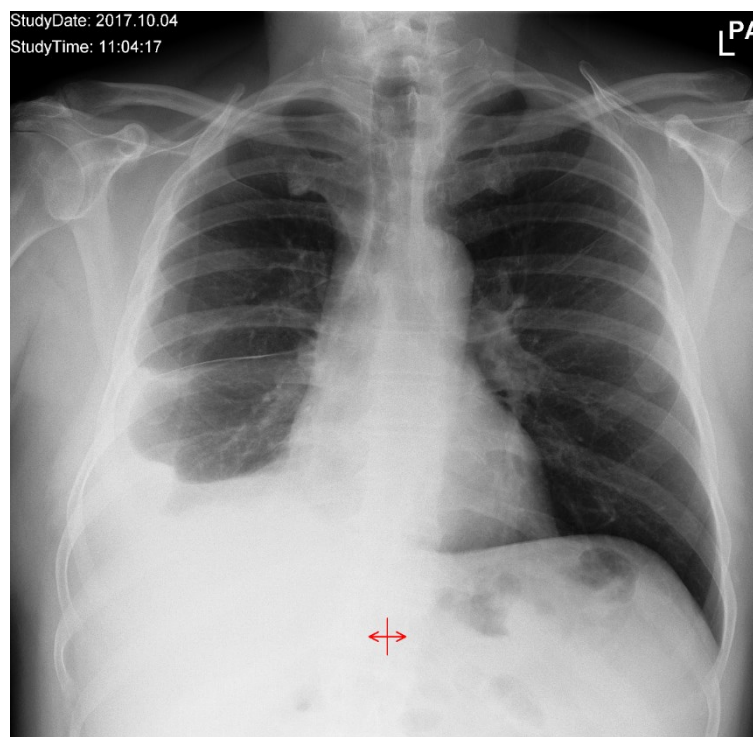


Abbildung 3: Thoraxröntgen mit rechtsseitigem Pleuraerguss

1.2.6.1.2 Thorax-CT

Das Thorax-CT stellt eines der wichtigsten Verfahren in der Bildgebung der MPM-Diagnostik dar³¹. Dabei deutet ein einseitiger Pleuraerguss, umlaufend diffus oder noduläre Pleuraverdickungen (besonders mediastinal) sowie eine deutliche Schrumpfung (Abb. 4) des betroffenen Hemithorax auf ein MPM hin^{4,32-34}.

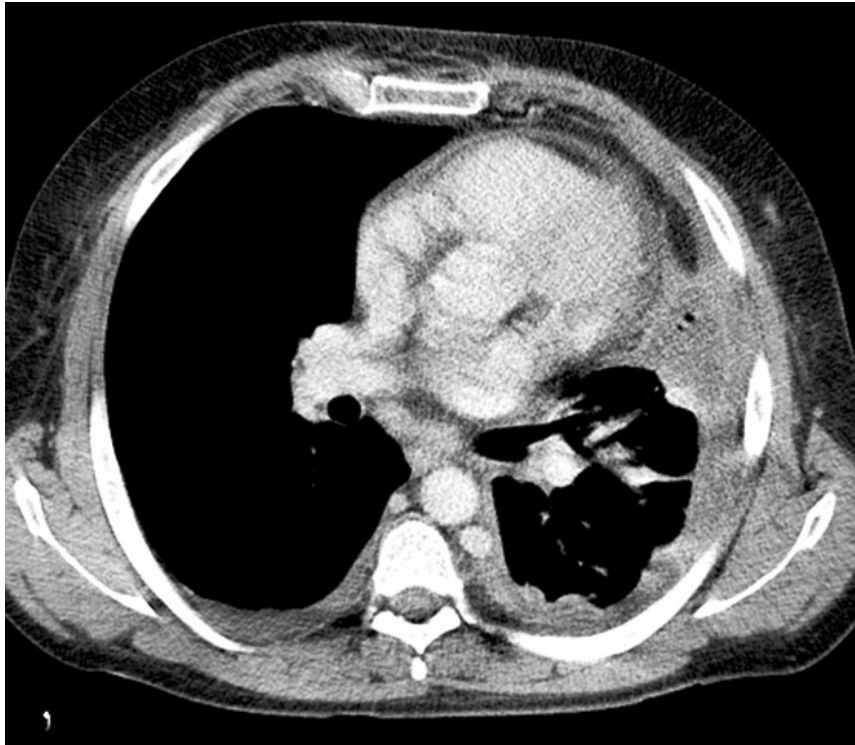


Abbildung 4: Thorax-CT: MPM mit geschrumpftem Hemithorax links

Die Fissuren sind meist in einem späteren Stadium betroffen, die zu weiteren Infiltrationen der darunterliegenden Lunge führen³¹.

Das Thorax-CT wird für die Unterstützung der Diagnose, Staging und CT-gezielten Biopsien eingesetzt³¹. Es ermöglicht eine Beurteilung des Ausmaßes der pleuralen Erkrankung sowie der extrapleuralen Ausbreitung. Die Pleura erscheint häufig diffus oder nodulär verdickt^{22,31}. Diese Verdickungen überwiegen in den unteren Bereichen wie dem Diaphragma unter möglicher Mitbeteiligung von Fissuren³¹.

In einem fortgeschrittenen Stadium erscheinen die Verdickungen der Pleura zirkulär²². Eine mögliche Schrumpfung des betroffenen Hemithorax kann auch hier beobachtet werden^{1,22}. Knoten können in der Lunge und als Fernmetastasen entdeckt werden³¹.

Das Bindegewebe ist selten involviert, kann aber bei einem Verlust der angrenzenden extrapleurale Strukturen (Fettschicht, intracostale Muskulatur und Rippendestruktionen) mitbeteiligt sein. In wenigen Fällen können auch verkalkte Plaques nachgewiesen werden^{31,35}.

Eine wichtige Aufgabe des Thorax-CT ist die Beurteilung der Therapieantwort. Sie wird anhand der mRECIST-Kriterien beurteilt und gilt als Goldstandard in der bildgebenden Beurteilung³¹.

1.2.6.1.3 PET-CT

Durch das PET-CT, welches etwaige Lymphknoten- oder Fernmetastasen detektieren kann, wird das onkochirurgische Staging komplettiert^{4,31}. Die Detektion von Metastasen ist im Vergleich zu einem MSCT besser, da diese leichter erkannt werden². Man sollte jedoch beachten, dass eine vorangegangene chemische Pleurodese zu einer vermehrten Speicherung im Bereich der Pleura führt und dadurch eine falsch-positive Aussage im PET-CT erzielt werden kann^{4,31}.

Auch die Beurteilung der Therapieantwort auf eine Chemotherapie kann schneller als bei einem MSCT gestellt werden, da nicht erst auf eine Volumenreduktion, bekannt als strukturelle oder anatomische Antwort, gewartet werden muss². Das PET-CT kann die metabolische Antwort des Tumors darstellen, indem es zu einer Abnahme des Metabolismus von 18-Fluorodesoxyglucose (FDG) kommt². Dieser Grad der Aktivität kann subjektiv-visuell oder semiquantitativ aus einer Kombination der visuellen Reaktion mit normierten Aufnahmen beurteilt werden. Eine weitere Möglichkeit der Bewertung besteht durch eine Quantifizierung der FDG-Aktivität des Totalglykämischenvolumens (TGV), welche die volumetrische Aktivität des gesamten Hemithorax berücksichtigt².

In der Abbildung 5 zeigt sich das Speicherverhalten des Tumors.

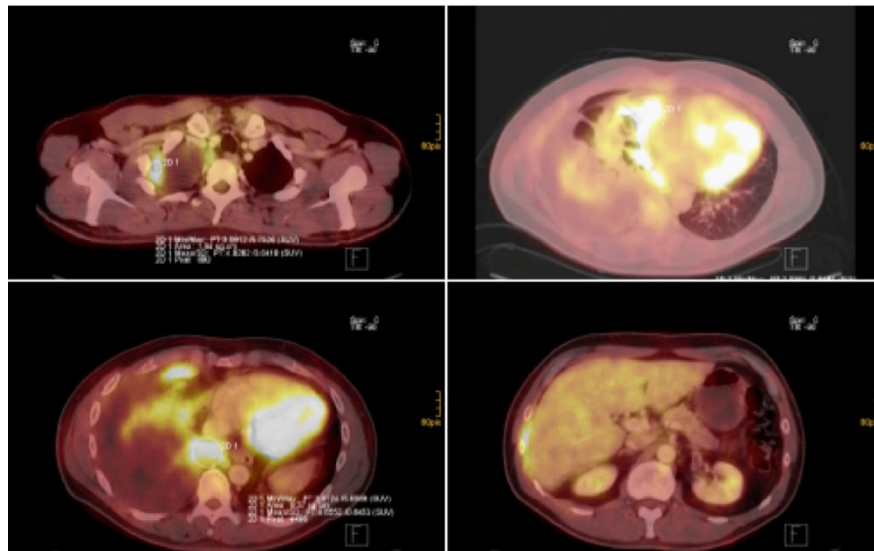


Abbildung 5: FDG PET-CT: MPM der rechten Pleurahöhle (verschiedene Schichten), Pleuraler Tumor apikal rechts (oben links), die viscerele und parietale Pleura mit einbezogen (unten links und rechts) sowie Perikard (oben rechts)⁵.

1.2.6.1.4 MRT

Die MRT wird bei der Diagnostik des MPM nicht routinemäßig eingesetzt, kann aber wertvolle Dienste für die Beurteilung von Weichteilinfiltrationen leisten³⁵.

Vor allem bei transdiaphragmatischer Tumordinfiltration und bei multifokaler Thoraxwandinfiltration ist die MRT ein wichtiges diagnostisches Werkzeug³⁶. Die MRT ermöglicht hier eine Differenzierung zwischen T3 und T4².

1.2.6.2 Invasive Diagnostik

Für ein detailliertes präinterventionelles bzw. präoperatives onkochirurgisches Staging ist die Detektion des Tumorstadiums und die daraus resultierende Therapie essentiell⁵. Daher sollte neben einer ausführlichen Bildgebung auch eine diagnostische videoassistierte Thorakoskopie (VATS) des betroffenen Hemithorax angeschlossen werden.

1.2.6.2.1 Video-assistierte Thorakoskopie (VATS)

Die Video-assistierte Thorakoskopie (VATS) ermöglicht es seinerseits die betroffene Pleura als auch die mediastinalen Lymphknoten zum Zwecke eines exakten mediastinalen Lymphknoten-Stagings zu biopsieren³¹. Die diagnostische VATS gilt derzeit als Goldstandard in der Diagnose des MPM⁵. Die ERS und der ESTS empfehlen die diagnostische VATS um mehrfache und tiefe Gewebeproben gewinnen zu können³⁷. Die thorakoskopisch durchgeführte Tumorbiopsie ermöglicht somit, Tumorparenchym unter kontrollierten Bedingungen und in ausreichender Menge zu gewinnen, so dass genügend Gewebe für eine histologische Diagnostik zur Verfügung steht⁵. Wie in Abb. 6 gezeigt, kann im Rahmen der VATS die Pleura gut eingesehen werden.

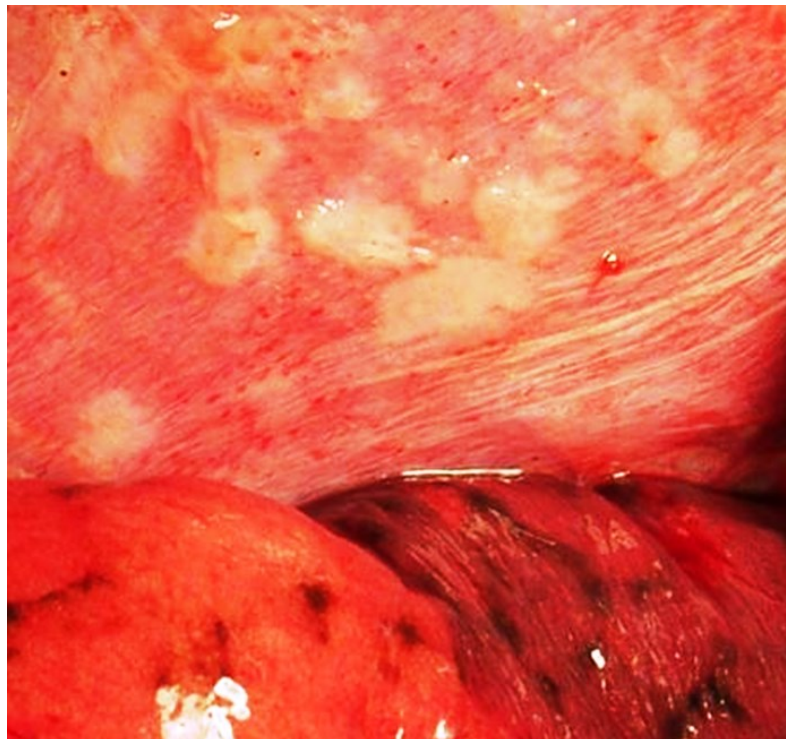


Abbildung 6: Intraoperatives Bild einer VATS: MPM im Frühstadium

1.2.6.2.2 Punktion

Die herkömmliche transthorakale Pleurapunktion spielt in der Diagnostik des MPM aufgrund mangelnder Spezifität und Sensitivität eine untergeordnete Rolle³⁸, da der zytologische Nachweis von Tumorzellen im Punktat nicht immer gelingt und ein negativer Befund das Vorliegen eines MPM nicht automatisch ausschließt⁵.

Letztendlich ist für eine endgültige Diagnose die exakte histopathologische Untersuchung der betroffenen Pleura notwendig^{4,31}.

1.2.6.3 Histologie

Eine definitive Diagnose kann somit nur getroffen werden, wenn die Biopsie in Bezug auf Lage (normale und abnorme Pleura), Tiefe (zur Beurteilung der Invasion von Fett- und/oder Muskel) und Menge (genug Material, um immunhistochemische Charakterisierung zu ermöglichen) tatsächlich repräsentativ ist³¹.

Für die immunhistochemische Differenzierung von epithelialen und nicht epithelialen Mesotheliomen werden Paneele mit zwei mesothelialen Antikörpern und zwei mit epitheloiden Antikörpern als Marker eingesetzt³¹.

In der Unterscheidung eines MPM von einer reaktiven Pleura ist der Nachweis der Invasion den Markern überlegen³⁸. In der folgenden Abbildung (Abb. 7 a-c) werden die verschiedenen Subtypen des MPM in HE-Färbung gezeigt.

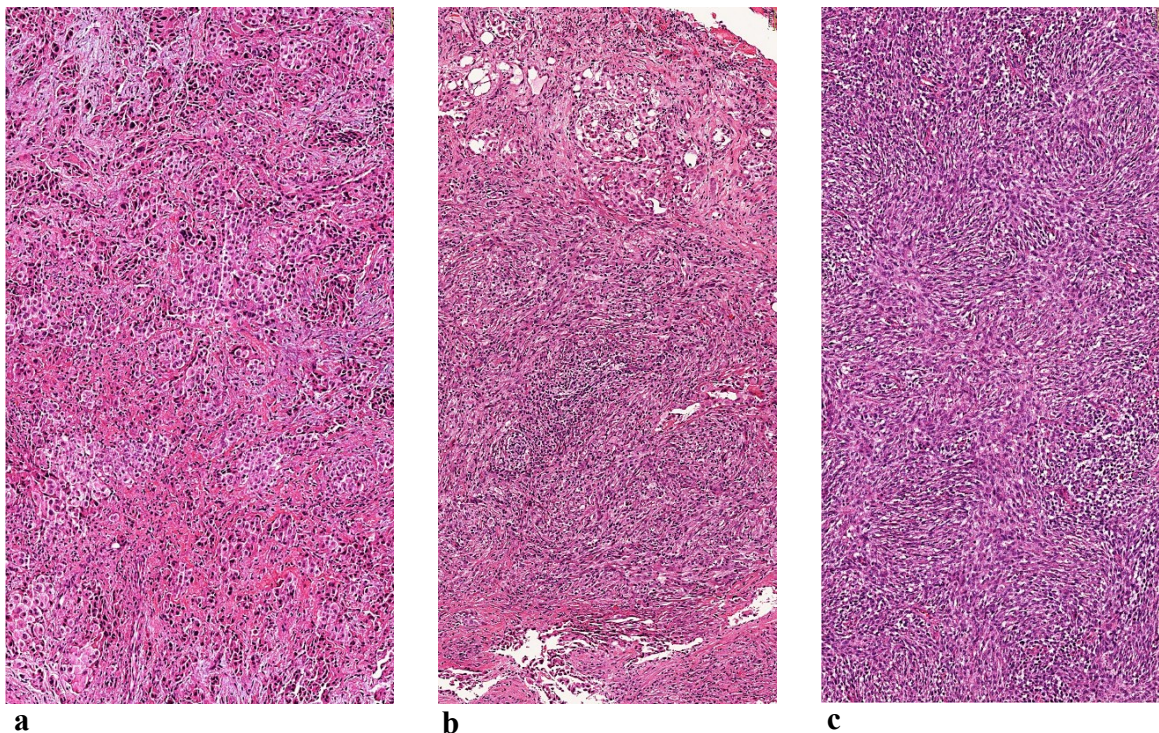


Abbildung 7: Histologische Subtypen des MPM (Hämatoxylin-Eosin-Färbung 10-Fache Vergrößerung) a: epitheloider Subtyp, b: biphasischer Subtyp, c sarkomatoider Subtyp

1.2.7 Therapie

Die Behandlung des MPM ist von verschiedenen Faktoren wie dem Tumorstadium, der Histologie, dem Allgemeinzustand, dem Alter des Patienten sowie von dessen Begleiterkrankungen, abhängig^{39,40}. Die Chemotherapie kann prinzipiell als first- und second-line Therapie bei einem nicht resezierbaren MPM oder als neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie, das heißt vor bzw. nach der Operation, als Behandlung eingesetzt werden⁴⁰.

Die Radiotherapie kann wie die Chemotherapie in neo-adjuvanter bzw. adjuvanter Form verabreicht werden⁴⁰. Meist wird die externe Radiatio adjuvant eingesetzt, um postoperative Lokalrezidive im Bereich der Thoraxwand gezielt bestrahlen zu können. Da das zunehmend infiltrierende Wachstum dieser Rezidive meist mit ausgeprägter thorakaler Schmerzsymptomatik einhergeht, hat die Radiotherapie auch einen zusätzlichen analgetischen Effekt⁴⁰.

Eine chirurgische Tumorresektion ist bei gut selektierten Patienten sinnvoll⁴⁰, jedoch sollte eine Operation immer nur als Teil des multimodalen Therapiekonzeptes, in der Verbindung mit einer Chemotherapie und/oder Radiotherapie angestrebt werden⁴⁰.

Auch die Immuntherapie ist Ziel der Forschung des MPM⁴⁰. Die folgende Abbildung (Abb.8) gibt eine Übersicht der diagnostischen und therapeutischen Ansätze beim MPM.

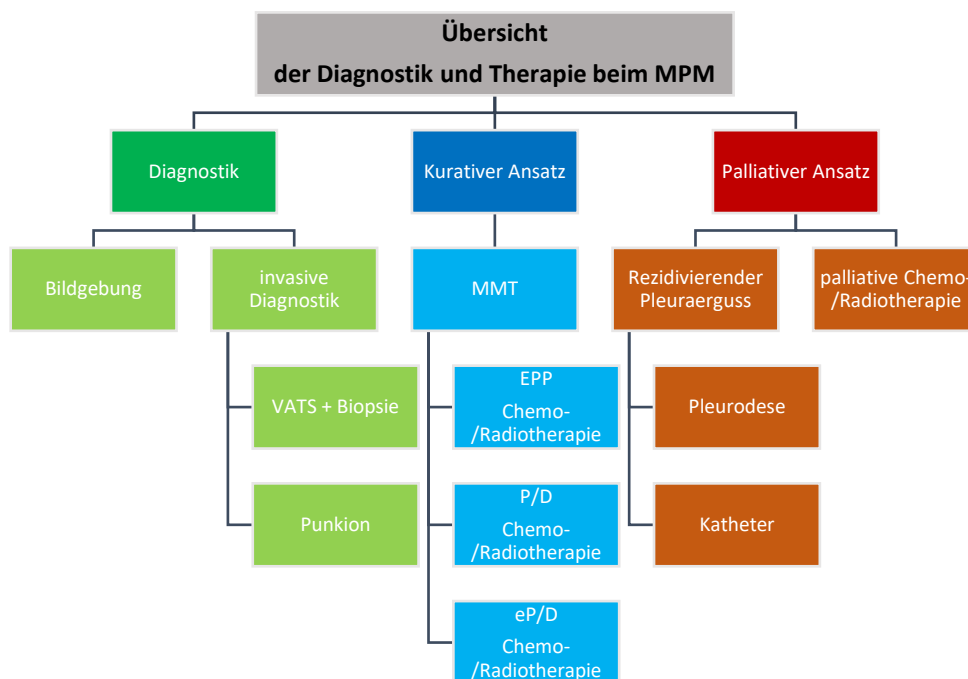


Abbildung 8: Übersicht der Diagnostik und Therapie beim MPM³⁹

1.2.7.1 Multimodale Therapie

Die Multimodale Therapie (MMT) des MPM besteht zumeist aus einer präoperativen Induktionstherapie, der chirurgischen Tumorresektion und der postoperativen Strahlentherapie^{4,39}. Die MMT bietet einen signifikanten Überlebensvorteil bei MPM-Patienten mit einem präinterventionell nicht erhöhten CRP-Spiegel^{4,39,42-44}. Da jedoch nicht alle Patienten von einer MMT profitieren und diese sich unter Umständen sogar für den Patienten nachteilig auswirken kann, empfehlen die ERS/ESTS Guidelines folgende Kriterien, um die geeigneten Patienten dafür selektionieren zu können³⁹:

- Mittels Biopsie histologisch verifiziertes MPM vom nicht sarkomatoiden Subtyp
- MPM Stadium T1-T3, N0-N1, M0
- Bestätigte funktionelle Pneumonektomie-Tauglichkeit
- Fehlende pulmonale bzw. kardiovaskuläre Komorbiditäten
- Eignung für neoadjuvante bzw. adjuvante Chemotherapie
- Eignung für eine adjuvante Hochdosisstrahlentherapie³⁹

Die alleinige Resektion eines MPM ist mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden⁴⁰. Nur durch die Einbettung in eine MMT kann die chirurgische Tumorresektion für ein besseres Überleben sorgen⁴⁰. Die Frage ob eine Chemotherapie oder eine Radiotherapie als Induktionstherapie zu bevorzugen ist, wurde noch nicht dezidiert beantwortet⁴⁰. Derzeit wird von vielen Zentren bevorzugt die Chemotherapie als präoperative Induktionstherapie, die Radiotherapie hingegen postoperativ eingesetzt^{45,46}.

Der Vorteil der Chemotherapie ist die Möglichkeit die Tumorlast zu reduzieren und ein mögliches down-staging des Tumors vor der Operation zu erreichen und so für eine bessere Resezierbarkeit zu sorgen^{31, 40}. Möglicher Nachteil ist eine erhöhte Mortalität/Morbidität sowie eine zeitliche Verzögerung der Operation von etwa vier Wochen³¹.

Aber auch die Radiotherapie konnte als Induktionstherapie im Rahmen des SMART-Konzeptes erste positive Ergebnisse zeigen⁴⁷.

1.2.7.2 Operation

Hinsichtlich der chirurgischen Therapie besteht im Falle des MPM theoretisch eine kurative und eine palliative Intention⁴⁰. Ehrlicherweise muss jedoch festgehalten werden, dass aufgrund des diffusen flächenhaften und infiltrierenden Wachstums des MPM eine vollständige Tumorsektion im Sinne von tumorfreien Resektionsrändern niemals erreicht werden kann. Daher handelt es sich auch beim operativen Vorgehen um eine palliative, bestenfalls um eine „pseudo-kurative“ Situation. Prinzipiell sollte die MCR (Makroskopische komplette Resektion) das eigentliche Ziel sein. Dies kann entweder als Tumordebulking im Sinne einer Pleurektomie und Dekortikation (P/D) oder als radikale extrapleurale Pleuropneumonektomie (EPP) erzielt werden⁴⁰. Wie auch aus dem IMIC-Treffen aus dem Jahre 2012 hervorging¹⁸, spielt die MCR sowie die Kontrolle der Mikrometastasen für das postoperative Überleben des MPM-Patienten, analog zu anderen soliden Tumoren, eine entscheidende Rolle⁴⁸. Es konnte gezeigt werden, dass ein radikales operatives Vorgehen bei MPM-Patienten zu einem längerem Überleben führt⁴⁹.

Eine Operation sollte immer dann durchgeführt werden, wenn es möglich scheint, eine MCR zu erreichen⁵⁰. Das Problem eines Lokalrezidivs tritt bei einer EPP seltener auf. Daher verfügt die EPP über ein längeres progressionsfreies Intervall sowie einen Überlebensvorteil gegenüber einer P/D^{45,51,52}. Im Gegensatz dazu bietet die P/D den Patienten eine mittelfristig gesehen, bessere postoperative Lebensqualität⁵³. Die endgültige Entscheidung darüber, welche Art des chirurgischen Vorgehens gewählt werden sollte, muss immer individuell getroffen werden und hängt unter anderem von mehreren klinischen Faktoren wie dem Allgemeinzustand und dem Alter, der cardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, von der Tumormasse bzw. dem Tumorstadium und nicht zuletzt von der Expertise des Operateurs ab^{43,54,55}.

1.2.7.2.1 Pleurektomie/Dekortikation(P/D) - erweiterte Pleurektomie/Dekortikation (eP/D)

Um die, im Laufe der Zeit entstandenen unterschiedlichen Nomenklaturen und chirurgischen Techniken zu vereinheitlichen, und somit eine allgemein gültige Definition schaffen zu können, wurde in der Zusammenarbeit aus der IASLC und IMGI folgende Nomenklatur vorgeschlagen⁵⁶.

partielle P/D	Tumorreduktion mit teilweiser Entfernung der viszeralen und parietalen Pleura, ohne Absicht einer kompletten Tumorresektion
P/D	komplette Resektion der viszeralen und parietalen Pleura
extended P/D	P/D mit zusätzlicher Entfernung des Perikards und Diaphragmas

Die P/D kann grundsätzlich über eine postero-laterale Thorakotomie oder einen VATS-Zugang durchgeführt werden³⁹. Dabei wird die viszerale und parietale Pleura der betroffenen Seite reseziert, ohne die Lunge dabei zu entfernen³⁹. Wie in Abb. 9 gezeigt, wird die Pleura von der darunterliegenden Lunge gelöst, ohne das Lungenparenchym dabei zu entfernen.

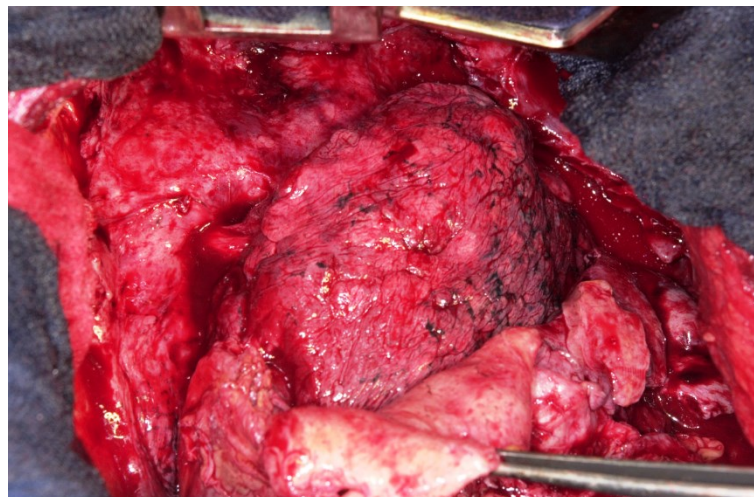


Abbildung 9: Resektion der viszeralen Pleura (Pleuradekortikation intraoperativ)

Hierbei handelt es sich um eine chirurgische Reduktion der Gesamttumormasse, als um eine MCR³⁹. Aus diesem Grunde wird für diese Art der Operation auch der Überbegriff der „Cytoreduktiven Chirurgie“ verwendet. In Abb. 10 lässt sich der dekortierte Teil von den

noch mit Pleura bedeckten Rändern unterscheiden. Bei einem ausgedehnten Befall durch den Tumor kann eine Rekonstruktion des Diaphragmas und des Perikards notwendig sein⁵⁶.

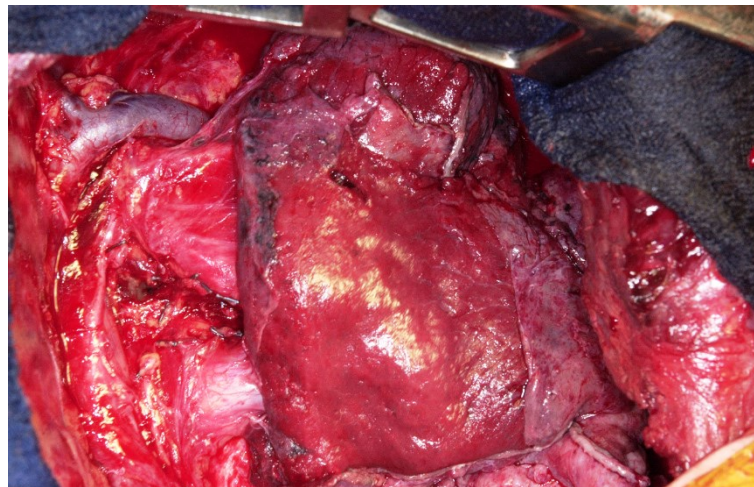


Abbildung 10: Resektion der viszeralen Pleura (Pleuradekortikation intraoperativ)

Eine häufige Komplikation sind dabei Blutungen und ein prolongiertes Airleak³⁹. Die P/D wird aufgrund der Tatsache, dass kein Lungengewebe entfernt wird, vorwiegend bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium oder eingeschränkter Lungenreserve durchgeführt, da es sich um einen Lungenparenchym-sparenden Eingriff handelt^{43,57}. Bei der P/D wird ausschließlich die viszerale und parietale Pleura entfernt (Abb.11).

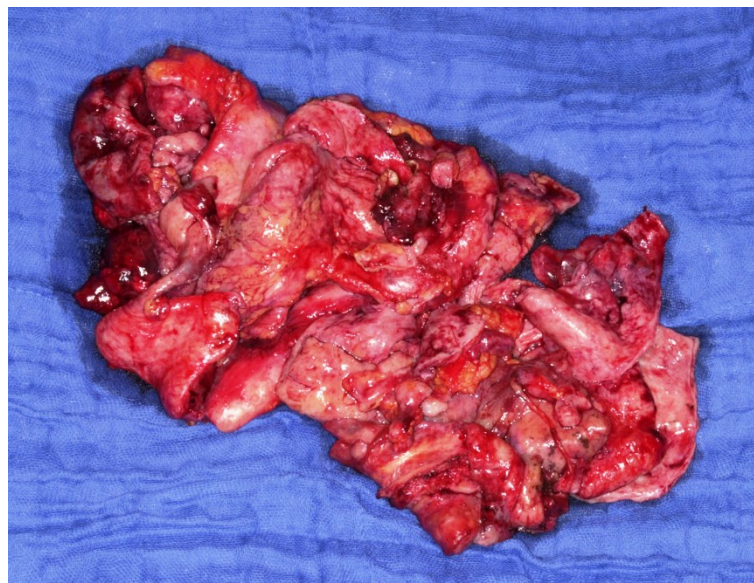


Abbildung 11: Resezierte viszerale und parietale Pleura

Darüber hinaus bietet die P/D bei diesen selektionierten Patienten eine sehr gute Symptomkontrolle sowie ein verlängertes Gesamtüberleben³⁹. Die P/D wird daher in erster

Linie zur Symptomverbesserung mit konsekutiver Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt³⁹.

Im Vergleich der verschiedenen P/D-Techniken, zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität, jedoch ein deutlicher Trend zu einer höheren Morbidität und Hospitalisierungszeit bei der extended P/D-Technik. In Hinblick auf das Gesamtüberleben und das tumorfreie Überleben ist die extended P/D jedoch deutlich im Vorteil⁴⁰.

1.2.7.2.2 Extrapleurale Pneumektomie (EPP)

Unter einer extrapleuralen Pneumonektomie (EPP) versteht man die radikale En-bloc Resektion (Abb. 12) der viszeralen und parietalen Pleura mitsamt der ipsilateralen Lunge, dem Perikard und dem Diaphragma^{43,56,58}.

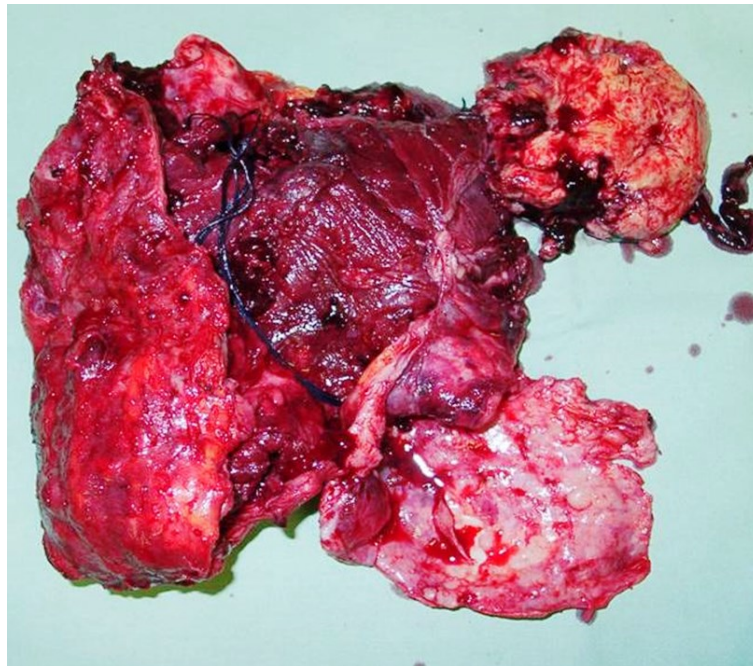


Abbildung 12: Operationpräparat einer EPP

Perikard und Diaphragma werden mit einem synthetischen Gore-Tex[®] oder Vicryl[®]-Netz rekonstruiert³⁹. Um verbleibende Überreste des Tumors in der Brustwand zu kontrollieren, können im Rahmen der EPP zusätzliche verschiedene intracavitäre Behandlungen angeschlossen werden⁵⁹. Die EPP ist eine standardisierte hochinvasive Technik, bei der zwar schon niedrige Mortalitäten erreicht werden konnten, aber die Morbiditätsraten dennoch hoch bleiben^{58,59}. In retrospektiven Studien zeigten sich positive Ergebnisse bei Langzeitüberleben und Rezidivraten, verbunden mit einer medianen Überlebensrate von 20-24 Monaten^{45,58,60,80}.

Die EPP hat gegenüber der P/D den Vorteil, dass alle benachbarten Strukturen des Primärtumors vollständig entfernt werden können und so dazu beiträgt, das Risiko eines postoperativen Lokalrezidivs so gering als möglich zu halten³⁹. Des Weiteren ist mit der EPP durch die En-bloc-Resektion der Lunge eine darauffolgende hochdosierte Strahlentherapie des betroffenen Hemithorax möglich⁶¹. Jedoch kann es bei einer EPP zu einer erhöhten Morbidität kommen³⁹. Die auftretenden Komplikationen sind dabei vor allem kardialer und

pulmonaler Natur^{4,58}. Wird die EEP in erfahrenen Zentren durchgeführt, wird ein vergleichbarer Outcome wie bei anderen radikal onkologischen Resektionen erreicht^{4,43,45,60}. Beide Eingriffe, EPP und P/D, sind sehr anspruchsvoll und dauern zwischen 5-8 Stunden⁴. Die mediane Überlebenszeit liegt bei der EPP, unabhängig von Chemo- oder Strahlentherapie bei 9-27 Monaten⁶².

Die Rolle der EPP wurde im Rahmen der MARS I Studie stark diskutiert⁴⁰. Diese Studie verglich Patienten mit und ohne EPP in Verbindung mit dem MMT. Dabei zeigte sich, dass die EPP keinen wesentlichen Überlebensvorteil bietet und sogar potentiell schädlich für die Patienten ist⁶³. Jedoch war die Studie für diese Frage nicht designed worden und hatte unter anderem auch eine zu kleine Anzahl an Patienten⁴⁰.

Generell bleibt die EPP umstritten und sollte nur in Schwerpunktzentren in Verbindung einer MMT in klinischen Studien angewendet werden^{38,55}.

1.2.7.2.3 Intracavitäre Behandlungen

Da insbesondere das Auftreten von lokalen Rezidiven beim MPM nach wie vor ein großes Problem darstellt und selbst bei durchgeführter MCR in bis zu 60 % der Fälle auftritt⁴⁵, werden postoperativ neben der Radio- und Chemotherapie als Teil der MMT, auch lokale intracavitäre Behandlungen eingesetzt, um die chirurgischen Resektionsränder bzw. Flächen kontrollieren zu können und somit das Risiko eines lokalen Tumorrezidives möglichst zu minimieren. Hierzu zählen die intracavitäre Chemotherapie, die Immuntherapie und die Photodynamische Therapien (PDT)⁴⁰.

Bei der intraoperativen PDT wird eine nicht toxische photosensible Verbindung in Kombination mit sichtbarem Licht und Sauerstoff eingesetzt^{31,64}. Die PDT besitzt neben der lokal tumoriziden Wirkung auch eine nachgewiesene immunologische Wirkung⁶⁴.

Bei der intracavitären Chemotherapie kann eine höhere lokale Dosis eingesetzt werden als es bei einer systemischen Chemotherapie aufgrund der Toxizität möglich wäre. Diese Methode der lokalen intrapleuralen Applikation bietet somit einen pharmakokinetischen Vorteil^{65,66}.

Eine weitere intracavitäre Chemotherapie ist die HIOC⁴⁰. Auch hier kann eine höhere lokale Dosis an der resezierten Oberfläche bei geringerer Toxizität angewendet werden^{65,67}. Die beheizten Chemo-Lavagen können intraoperativ im Anschluss an die MCR durchgeführt werden^{68,69}. Dabei hat die Hyperthermie den zusätzlichen Effekt einer erhöhten Absorption und Zytotoxizität^{68,69}.

Weitere intracavitäre Behandlungskonzepte, wie bindende Zytotoxine und Immuntherapie, werden zurzeit noch erforscht und sind Gegenstand klinischer Studien^{40,55}.

1.2.7.2.4 Patientenselektion und prognostische Faktoren

Eine MCR sollte nur bei sorgfältig ausgesuchten Patienten durchgeführt werden, um diejenigen zu behandeln, die wirklich von einer Operation profitieren und die Vorteile gegenüber dem operativen Risiko klar überwiegen⁴⁰. Ein MPM vom nicht epithelialen Typ mit Lymphknoten-Beteiligung zeigt nach einer EPP die schlechteste Prognose⁷⁰. Liegt ein sarkomatoider Subtyp vor, ist dies in den meisten Fällen ein Ausschlusskriterium, wobei es auch Fälle mit langsamen und lokalen Wachstum gibt, in der eine Resektion unter bestimmten Umständen in Erwägung gezogen werden kann³⁸. Auch das Tumolvolumen ist ein wichtiger prognostischer Faktor^{71,72}.

Neben dem Gesamtüberleben und dem tumorfreien Überleben sollte auf die postoperative Lebensqualität auf keinen Fall vergessen werden. Hierbei konnte der P/D im Vergleich zur EPP ein deutlicher Vorteil nachgewiesen werden⁷⁰.

1.2.7.2.5 Palliative Operation und Symptomkontrolle

Da die Diagnose des MPM meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium erfolgt, ist die Symptomkontrolle ein wichtiger Bestandteil der nunmehr rein palliativen Behandlung⁷³. Häufige Symptome sind Atemnot aufgrund von ipsilateralen malignen Pleuraergüssen oder später durchzunehmende tumoröse Verschwartung und Schrumpfung der Pleura, sowie Gewichtsverlust, Husten und Brustschmerzen⁴⁰. Der maligne Pleuraerguss sollte durch möglichst frühzeitige Drainage, gefolgt von repetitiven chemischen Pleurodesen, behandelt werden³⁸. Steriles Talk-Pulver wirkt sklerosierend und kann über die liegende Thoraxdrainage oder thorakoskopisch bei komplett entfalteter Lunge zur Pleurodese verwendet werden^{38,73}. Bei rezidivierenden malignen Pleuraergüssen nach stattgehabter chemischer Pleurodese kann als Ultima Ratio ein pleuraler Katheter radiologisch gestützt implantiert werden^{74,75}. Die Talkum-Pleurodese ist der thorakoskopischen P/D im Hinblick auf perioperative Komplikationen im Vorteil, jedoch zeigt die thorakoskopische P/D eine bessere Kontrolle der rezidivierenden Ergüsse verbunden mit einer besseren Lebensqualität⁷⁶.

Eine Pleurodese, zur Behandlung von rezidivierenden Pleuraergüssen, kann eine spätere P/D erschweren und deren Durchführung ist strittig⁴.

1.2.7.3 Chemotherapie

Eine Chemotherapie verbessert die krankheitsbezogene Lebensqualität und verlängert das Leben eines MPM-Patienten^{49,77}. Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie wird im Rahmen der MMT durchgeführt^{4,39}, wobei die neoadjuvante Form vom Patienten meist besser vertragen wird³¹.

In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um Cisplatin/Carboplatin, Pemetrexed und Gemcitabine^{4,39}. Für die First-Line-Chemotherapie ist die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed der Goldstandard, da sie die höchste Überlebensrate und bessere Lebensqualität bietet⁴. Hinsichtlich der perioperativen Morbidität und Mortalität, sowie in Bezug auf die Überlebensdaten, sind adjuvante und neoadjuvante Chemotherapien miteinander vergleichbar⁴.

1.2.7.3.1 First Line

Die häufigste angewandte und empfohlene Standard-Therapie sind Platin-basierende Chemotherapeutika in der Kombination mit Folsäureantagonisten wie Pemetrexed oder Raltitrexed^{31,40,48}. Als Alternative zu Cisplatin kann auch Carboplatin eingesetzt werden, da es vor allem von älteren Patienten besser toleriert wird⁵⁰. Auch andere Kombinationen wie Cisplatin und Etoposid, Methotrexat oder Interferon wurden untersucht, aber zeigten keinen Überlebensvorteil gegenüber der Kombination aus Cisplatin und Folsäureantagonisten⁷⁸.

Für die Chemotherapie gilt im Allgemeinen, dass mit ihr so früh wie möglich nach Diagnosestellung begonnen werden sollte⁴⁰. Das MPM reagiert im Vergleich zu anderen Tumoren eher schlecht auf eine Chemotherapie, wobei es auch Fälle von kompletten pathologischen Antworten gibt⁷⁹. Die Induktionstherapie schafft dabei eine Antwortrate von 30-40 % und EPP-Resektionsraten in prospektiven Studien von bis zu 71 %^{80,81}.

Eine First-Line-Therapie besteht aus 4-6 Zyklen Cisplatin/Pemetrexed und wurde aus der NSCLC-Therapie übernommen, in der 4 Zyklen empfohlen werden⁴⁰.

1.2.7.3.2 Second Line

In der Second-Line-Therapie gibt es aus Mangel an Daten keine allgemeinen Empfehlungen. Eine Phase-III-Studie konnte keinen Überlebensvorteil mit der Behandlung von Pemetrexed gegenüber best-supportive-care finden⁸². Jedoch gibt es Hinweise, dass eine Chemotherapie Vorteile im Vergleich zu best-supportive-care hat⁸³, wie zum Beispiel Vinorelbin, das in der Monotherapie einer Phase-II-Studie einen Trend in Richtung längeres Überleben im Vergleich zur First-Line-Therapie gezeigt hat^{84,85}.

1.2.7.4 Radiotherapie

Da die langfristigen Ergebnisse der externen Radiatio beim MPM, unabhängig von der zeitlichen Applikation (neoadjuvant, adjuvant oder palliativ), noch immer mit einer dürftigen Prognose verbunden sind, wird diskutiert, ob diese einen Vorteil für die Patienten schafft⁴⁰. Einen potenziellen Nachteil stellt die Tatsache dar, dass nur die Oberflächen radiotherapiert werden können, während hingegen die Fissuren der Lunge, wo oft Resttumorgewebe nicht immer vollständig reseziert werden kann, dagegen nicht bestrahlt werden können. Es konnte jedoch eine deutliche Reduktion der postoperativen Lokalrezidivrate beobachtet werden^{31,61,86}. In der multimodalen Therapie des MPM spielt die Radiotherapie als lokale Therapieoption eine wichtige Rolle⁴. Vor allem nach vorangegangener EPP besteht die Möglichkeit höhere Dosen zu verabreichen, da die äußerst strahlensensible Lunge entfernt wurde⁴. Dagegen hat sich gezeigt, dass eine rein prophylaktische Bestrahlung von kutanen Drainagestellen keinen Vorteil in der Verhinderung lokaler Tumoraussaat (Implantationsmetastasen) bringt⁸⁷⁻⁸⁹.

Zur Schmerzbehandlung kann bei fortgeschrittener Tumorerkrankung eine lokale palliative Strahlentherapie eingesetzt werden⁴. Eine mediane Dosis von 46 Gy führt in 20 % der Fälle zu einer Pneumitis, von der sich die Patienten aber in der Regel erholen⁹⁰.

1.2.7.4.1 Neoadjuvante Radiotherapie SMART

Die neoadjuvante Radiotherapie wird präoperativ an dem betroffenen Hemithorax appliziert⁴⁰. Dieses Konzept (SMART) hat das Ziel, den Tumor zu inaktivieren und so zu einer besseren Resezierbarkeit zu führen^{47,91}.

Die Patienten werden mit einer hypofraktionierten Radiotherapie, einer hohen Dosis von 5 Gy an fünf aneinander folgenden Tagen, die einen Boost von 6 Gy der makroskopischen Tumormasse beinhaltet, therapiert⁴⁰. Das Zielvolumen umfasst die ganze Lunge mit der viszeralen und parietalen Pleura⁴⁰

Um die hohe Strahlenbelastung auf Organe wie Oesophagus, Leber, Herz und Rückenmark zu reduzieren, besteht die Möglichkeit einer IMRT, VMAT oder Tomotherapie⁴⁰.

Nach der Radiotherapie sollte die EEP innerhalb von 8-10 Tagen erfolgen⁴⁰.

1.2.7.4.2 Adjuvante Radiotherapie

Die adjuvante Form der Radiotherapie ist Teil des MMT-Konzeptes, welches eine Bestrahlung des betroffenen Hemithorax nach der Operation vorsieht⁴⁰.

Diese postoperative Bestrahlung beginnt, abhängig von der Wundheilung, etwa vier Wochen nach der Operation⁴⁰. Für die Bestrahlung gibt es unterschiedliche Therapie Schemata, mit unterschiedlichen Tages- und Gesamtdosen, wie in Tab. 3 dargestellt⁴⁰.

Verschiedene Zeitpläne	Tagesdosis	Gesamtdosis	Boost auf Hochrisikogebiet
27 Tage	1,8-2 Gy	50-54 Gy	-
3D Konform	20x 1,8 Gy	45 Gy	7x 1,8 Gy
23 Tage	23x 2 Gy	46 Gy	5x 2 Gy
IMRT	26x 1,75 Gy	45,5 Gy	26x 2,15 Gy

Tabelle 3: Schema der adjuvanten Radiotherapie^{40,41}

1.2.7.4.3 Palliative Radiotherapie

Eine palliative Radiotherapie kann bei Patienten mit oder ohne Chemotherapie bei chirurgisch nicht resezierbarem MPM indiziert sein⁴⁰. Da es nicht möglich ist, den gesamten Hemithorax zu bestrahlen ohne nichtbetroffenes Lungengewebe zu treffen, kann der Tumor auch nur teilweise bestrahlt werden⁴⁰. Die hierfür möglichen Tages- und Gesamtdosen sind

in Tab. 4 angegeben⁴⁰. So kann man schmerzende oder besonders gefährdete Regionen wie das Rückenmark vor zukünftiger Tumordinfiltration und konsekutiver Parese schützen⁴⁰.

	Tagesdosis	Gesamtdosis
3D konforme Radiotherapie oder IMRT	3-4 Gy	30-40 Gy

Tabelle 4: Schema der 3D konformen Radiotherapie^{40,41}

Um lange Hospitalisierungen zu vermeiden und eine höhere Lebensqualität zu erreichen, sollte mit der Behandlung zeitnah begonnen und die Behandlungszeit möglichst kurzgehalten werden⁴⁰. Dosen von bis zu 8 Gy verkürzen die Behandlungszeit⁴⁰. Auch eine erneute Bestrahlung mit reduzierter Dosis bei einem lokalen Wiederauftreten ist mit Einbeziehen der ersten Bestrahlung und der Risikoorgane möglich⁴⁰.

1.2.7.5 Experimentelle Ansätze

Interleukine, Interferone und monoklonale Antikörper wurden zur Behandlung des MPM getestet, aber zeigten hinsichtlich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Vorteile⁴⁰. Unter diesen Substanzen waren z.B. Thalidomid, Gefitinib, Erlotinib und Imatinib⁹²⁻⁹⁷. In einem ersten Versuch zeigte die Kombination aus Bevacizumab und Cisplatin/Gemcitabin keinen Überlebensvorteil⁹³, jedoch konnte eine Phase-III-Studie mit Cisplatin/Pemetrexed und Bevacizumab signifikant bessere Ergebnisse beim progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben an zuvor unbehandelten, nicht-resezierten Patienten zeigen⁹⁸. Andere gezielte Therapien und Immuntherapien wie Tremelimumab, Ipilimumab oder das PD-1 inhibierende Pembrolizumab sind Gegenstand der derzeitigen Forschung⁹⁹⁻¹⁰¹.

1.2.8 Langzeitüberleben

Von einem Langzeitüberleben beim MPM-Patienten spricht man per definitionem, wenn ein Zeitraum von mindestens drei Jahren ab Diagnosestellung erreicht wurde¹⁰². Dies entspricht dem doppelten der medianen Überlebenszeit von 18 Monaten, also mindestens 36 Monaten¹⁰². In einer Studie aus Italien (2015) konnten folgende Faktoren für das

Langzeitüberleben ermittelt werden: niedriges Alter, keine Asbest-Exposition, epithelialer Typ und ein Verhältnis von resezierten Lymphknoten zu Metastasen von $< 22\%$ ¹⁰².

1.3 Serologische Parameter

1.3.1 Albumin

1.3.1.1 Aufbau und Aufgaben

Albumin wird wie alle Plasmaproteine, mit Ausnahme der Immunglobuline, in der Leber gebildet¹⁰³. Es ist das einzige nicht-glykosylierte Plasmaprotein¹⁰⁴. Mit 60 % (35-55 g/l) bildet es den Hauptbestandteil der Plasmaproteine (70 g/l)¹⁰⁵. Der Albuminanteil des Blutplasmas stellt jedoch nur 40 % des Gesamtalbumins im Körper da¹⁰⁴, der Rest verteilt sich auf andere extrazelluläre Flüssigkeiten¹⁰⁴. Es ist stark negativ geladen und hat ein Gewicht von 66 kD¹⁰³.

Eine der vermutlich wichtigsten Aufgaben des Albumins ist die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks, für den es zu 80 % verantwortlich ist¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Es dient außerdem als unspezifisches Transportprotein für Fettsäuren, unkonjugiertes Bilirubin, Ionen, Hormone (Nebentransporter von Schilddrüsenhormonen T3 und T4), Medikamente und anderen körperfremden Stoffen^{104,106}. Albumin hat einen abpuffernden Effekt auf den pH-Wert und dient als schnelle Energiequelle¹⁰⁶. Der Abbau erfolgt in der Niere¹⁰⁴. Zunächst wird es als Ultrafiltrat ausgeschieden, um dann sogleich in den Tubulusepithelzellen aufgenommen zu werden¹⁰⁴. So kann es entweder dem Blut wieder zugeführt oder durch die Lysozyme intrazellulär abgebaut werden¹⁰⁴. Kommt es in der Niere zu einer Abnahme der negativen Ladung der Basalmembran oder der Podozytenfortsätze, erhöht sich die Albuminausscheidung drastisch und es kommt zur Albuminurie¹⁰⁴ (nephrotisches Syndrom). Ein weiterer Grund für die Abnahme von Albumin ist eine verminderte Biosynthese in der Leber (Leberzirrhose, Malnutrition)¹⁰⁴.

1.3.1.2 Albumin und Tumorerkrankungen

Bei Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung konnte ein prätherapeutisch erniedrigter Serumalbuminwert als prognostisch ungünstiger Parameter identifiziert werden¹⁰⁷. Dies zeigte sich vor allem beim Nicht-Kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), beim Oesophagus-, Hepatozellulärem, Pankreas-, Mamma-, Magen-, Mundhöhlen- und Kolorektalkarzinom¹⁰⁷. Auch im Rahmen einer klinischen Studie mit nur weiblichem Patientengut, sowie bei einer komparativen Studie unterschiedlicher Malignom- Entitäten, zeigte sich mit wenigen Ausnahmen, dass Albumin alleine oder in Kombination ein unabhängiger prognostischer Faktor ist¹⁰⁷.

Somit konnte bestätigt werden, dass bei malignen Tumorerkrankungen ein erniedrigter Albuminwert mit einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate verbunden ist¹⁰⁷. Ein in früheren Phasen normaler oder nur leicht erniedrigter Albuminwert gibt mit seinem Absinken im Verlauf der Erkrankung auch Auskunft über die Prognose. Im Umkehrschluss zeigen Patienten mit einem Albuminwert im Normbereich ein besseres Gesamtüberleben. Dies gilt auch bei Patienten mit einem zuvor unbekanntem Primärtumor¹⁰⁸.

Die von den Tumoren ausgelöste Entzündungsreaktion hat eine katabole Wirkung auf den Stoffwechsel und führt zu Freisetzung von Cytokinen und Wachstumsfaktoren^{109,110}. Eines der Cytokine, Interleukin 6 (IL-6) hat einen hemmenden Effekt auf die Produktion von Albumin in den Leberzellen und führt daher zu einem Absinken des Serumalbumins¹⁰⁹. Auch der Tumornekrosefaktor hat durch die Erhöhung der Gefäßpermeabilität einen negativen Effekt auf das Serumalbumin^{109,110}. So ist in frühen Stadien eines Tumors des Öfteren nur eine leichte oder auch keine Hypoalbuminämie zu beobachten, die sich jedoch im Verlauf einer Erkrankung durch den Abbau des Albumins immer stärker auf den Serumspiegel auswirkt und somit einen guten Indikator für die Prognose von Tumorerkrankungen liefert¹⁰⁹⁻¹¹¹.

1.3.2 C-reaktives Protein (CRP)

1.3.2.1 Eigenschaften und Aufgabe

Kommt es zu einer Gewebeschädigung, reagieren die Zellen in der unmittelbaren Umgebung mit der Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen, die eine Entzündungsreaktion auslösen¹⁰⁴. Hierbei handelt es sich vor allem um IL-1, IL-6 und TNF- α ¹⁰⁴. Dabei kommt es zu einer lokalen aber auch zu einer systemischen Reaktion, indem sie im Hypothalamus, durch die Stimulierung der Ausschüttung von Prostaglandinen, den Temperatursollwert verstellen, und so zu Fieber führen¹⁰⁴.

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und wird in der Leber durch die Stimulierung der Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α gebildet¹¹². Der Name stammt von der Fähigkeit, das C-Komplexprotein von Pneumokokken binden zu können¹⁰⁴. Das Protein aktiviert das Komplementsystem und opsoniert Fremdstoffe¹⁰⁴. Das CRP ist vor allem bei bakteriellen Infektionen erhöht¹⁰⁴. Es führt des Weiteren zu einem Anstieg von Fibrinogen und somit auch zu einem Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit¹⁰⁴. Die erhöhte Bildung von Fibrinogen geht zu Lasten des Albumins¹⁰⁴.

Mit einer geringen Halbwertszeit von 24-48 h hat der CRP-Wert in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle als unspezifische Antwort von akuten und chronischen Entzündungen eine große Bedeutung¹¹². Dabei gibt es je nach Labor unterschiedliche Normwerte der Serumkonzentration, die entweder < 1 mg/dl oder < 5 mg/dl als nicht erhöht werten^{42, 104, 112}.

1.3.2.2 CRP und der Einfluss des MPM

Das MPM führt aufgrund einer übersteigerten systemischen Entzündungsantwort zu erhöhten Entzündungswerten (CRP, NLR, VEGF), die zu einer verminderten HRQoL führen. Das Serum-CRP stellt einen laborchemischen Routineparameter für eine Entzündungsreaktion dar und konnte überdies in vielen Studien, unter anderem beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), Mamma-, Ovarial- und Nierenzellkarzinom, unabhängig vom jeweiligen Tumorstadium, als prognostischer Faktor identifiziert werden^{42,113-115}. Auch beim MPM konnte dieses Merkmal bestätigt werden⁴². Ein erhöhter Entzündungswert und folglich pathologisch erhöhter CRP-Wert hängt direkt mit der Erkrankung eines MPM zusammen und ist nicht von der Behandlungsform abhängig¹¹⁶. Ein erhöhter CRP-Wert ist mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit verbunden als im Vergleich zu Patienten mit einem CRP-Wert im Normbereich⁴².

Der dem CRP-Anstieg zugrundeliegende Mechanismus könnte in der Produktion des Tumors von IL-6 selbst bzw. in der gesamten Tumorload (dem Ausmaß der Tumorerkrankung) liegen^{113,115}.

Ferner ist CRP dafür bekannt, p53, welches die Apoptose einleitet, zu blockieren^{104,117}. Ein erhöhtes CRP könnte somit ein indirekter Marker für die Fähigkeit des Tumors sein, sich ein peritumorales immunologisch-inflammatorisches Milieu („Tumor-Microenvironment“) zu schaffen¹¹⁷.

Folglich können Patienten mit einer schlechten Prognose identifiziert werden und einer individuellen und maßgeschneiderten Behandlungsstrategie zugeteilt werden¹¹⁸. Anhand der Höhe des CRP-Werts können Patienten mit einem MPM subklassifiziert werden^{42,118}. Zum einen in Patienten mit nicht erhöhtem CRP-Wert, welchen ein multimodales Behandlungsschema einen Überlebensvorteil verschafft, und zum anderen in jene mit einem erhöhtem Wert, die vor dieser Behandlung zu schützen sind^{42,118}. Es hat sich gezeigt, dass der Überlebensvorteil einer multimodalen Therapie auf die Patientengruppe mit normalem CRP-Wert beschränkt ist⁴².

1.3.3 Glasgow Prognostic Score (GPS)

Der Glasgow Prognostic Score (GPS) wurde erstmalig von McMillan implementiert, um einen unabhängigen prognostischen Parameter bei malignen Tumorerkrankungen bestimmen zu können¹¹⁹.

Die zuvor verwendeten prognostischen Faktoren wie Performance, Status, Gewichtsverlust sowie die Bestimmung des Tumorstadiums waren subjektiv und unzuverlässig. Damit wurde die Einschätzung der Lebenserwartung schwierig und überdies der besagte Zeitraum oft überschätzt^{119,120}.

In den letzten Jahren zeigte sich, dass der erhöhte Gewichtsverlust bei fortgeschrittenen Tumoren vor allem auf den Verlust von Skelettmuskulatur zurückzuführen ist und mit einer gesteigerten Entzündungsantwort einhergeht^{119,120}. Durch die systemische Entzündungsantwort kommt es zu einer Reihe von Veränderungen, wie z.B. im Bereich des neuroendokrinen Metabolismus, der Proteine, des Energiemetabolismus, hämatopoetische Veränderungen und letztendlich zu einem Anstieg des CRP-Werts¹¹⁹. Die systemische inflammatorische Antwort wird daher als sekundäre Folge von Hypoxämie und Nekrosen des Tumors angesehen¹¹⁹. Desweiteren haben Tumor-Patienten eine schlechtere Überlebensrate, umso höher der CRP- und umso niedriger der Albuminwert ist¹¹⁹.

Der GPS wird anhand des CRP-Wertes und des Albumins bestimmt und wie in Tab. 5 gezeigt, eingeteilt¹¹⁹.

Beschreibung	GPS
CRP \leq 10 mg/L und Albumin \geq 35 g/L	0
CRP \leq 10 mg/L und Albumin $<$ 35 g/L	1
CRP $>$ 10 mg/L und Albumin \geq 35 g/L	1
CRP $>$ 10 mg/L und Albumin $<$ 35 g/L	2

Tabelle 5: GPS Einteilung¹¹⁹

Der GPS wurde bisher in mehreren soliden Tumorerkrankungen, wie nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC), Mammakarzinom, bei verschiedensten gastrointestinalen Karzinomen, Nierenzell- und bei kolorektalen Karzinomen evaluiert¹¹⁹.

In über 20 Studien konnte die Nützlichkeit der beiden Scores, GPS und mGPS bewiesen werden¹²⁰.

1.3.4 Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)

Der modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) wird wie der GPS aus der Kombination von CRP und Albumin bestimmt und spiegelt das prognostische Risiko wider. Der Unterschied zwischen GPS und mGPS besteht darin, dass der GPS alle Patienten mit einer Hypoalbuminämie mit einem höheren Risiko (GPS=1 oder GPS=2) bewertet, Patienten mit einer normalen Albuminkonzentration werden mit einem Wert zwischen GPS=0 und GPS=1 bewertet (Tab. 6). Im Gegenzug dazu bewertet der mGPS eine Hypoalbuminämie ohne erhöhtem CRP als Patienten mit niedrigem Risiko (mGPS = 0)^{120,121}.

Beschreibung	mGPS
CRP \leq 10 mg/L und Albumin \geq 35 g/L	0
CRP \leq 10 mg/L und Albumin $<$ 35 g/L	0
CRP $>$ 10 mg/L und Albumin \geq 35 g/L	1
CRP $>$ 10 mg/L und Albumin $<$ 35 g/L	2

Tabelle 6: mGPS Einteilung¹¹⁹

McMillan transformierte den GPS in den mGPS aufgrund der Beobachtung, dass eine Hypoalbuminämie ohne erhöhten CRP-Wert selten ist und eine Hypoalbuminämie alleine zu keinem schlechteren Überleben bei Patienten mit einem Kolonkarzinom führt¹²⁰. Daher wurde der GPS so modifiziert (mGPS), dass es nur bei einem erhöhten CRP einen Wert von 1 ergibt. Die unabhängige prognostische Bedeutung konnte in mehreren Studien an unterschiedlichen Tumoren nachgewiesen werden (Lunge, GI-Trakt und Niere)^{120,121}.

1.3.5 Weitere Biomarker

Verschiedenste Marker wurden für das MPM getestet bzw. befinden sich in Erprobung. Einige von ihnen sind in Tab. 7 aufgelistet.

<p style="text-align: center;">HMGB1 <i>(high-morbidity group protein 1)</i></p>	<p>Nach Asbestexposition kann man ein bis zu dreimal höheres HMGB1-Level feststellen¹²². Dieses ist auch unter der MPM-Population erhöht¹²². Ob sich HMGB1 als ein früher Marker eignet wird zurzeit erforscht^{123,124}, doch auch unter denen, die nur Asbest ausgesetzt waren, ohne ein Mesotheliom zu entwickeln, ist HMGB1 erhöht¹²².</p>
<p style="text-align: center;">SMRP <i>(soluble mesothelioma-related protein)</i></p>	<p>Zur Diagnose von MPM nach Asbestexposition^{125,126}. Es besitzt eine hohe Spezifität, aber unzureichende Sensitivität.</p>
<p style="text-align: center;">Beta-Carotin und Retinol</p>	<p>Konnte in präinterventionellen Seren von MPM-Patienten bis zu einem Jahr im Voraus erkannt werden¹²².</p>
<p style="text-align: center;">OPN <i>(Osteopontin)</i></p>	<p>Die ursprünglich erhöhten Werte bei MPM-Patienten konnten nicht bestätigt werden¹²². Osteopontin ist nicht spezifisch für MPM¹²².</p>
<p style="text-align: center;">FBLN 3 <i>(Fibulin 3)</i></p>	<p>FBLN 3 ist bei Tumoren im Vergleich zu normalem Gewebe reduziert, jedoch beim MPM 7-fach erhöht im Vergleich zum normalen Mesotheliom¹²⁷. FBLN 3-Werte fallen bei Zellreduktion und steigen bei Progression¹²². Beim Pleuraerguss ist FBLN 3 unter MPM-Patienten deutlich erhöht und spezifisch im Vergleich zu Ergüssen gutartiger Genese und anderer Tumoren¹²². Eine Validierung durch andere internationale Standorte muss noch erfolgen¹²².</p>
<p style="text-align: center;">Industrielle Biomarker</p>	<p>z. Bsp.: SomaLogic 13 mit hoher Spezifität und Sensitivität unter Validierung¹²⁸.</p>
<p style="text-align: center;">miRNA <i>(mikro RNA)</i></p>	<p>Studien zeigen bemerkenswerte Sensitivität und Spezifität bei Lungenkrebspatienten¹²².</p>

Tabelle 7: Übersicht der gebräuchlichsten Biomarker beim MPM

2 Patienten und Methoden

In dieser retrospektiven Single-Center-Studie wurden die Daten von Patientinnen und Patienten analysiert, die mit der Diagnose eines Malignen Pleuramesothelioms (MPM) an der Klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Graz erstmals vorstellig und in weiterer Folge therapiert bzw. operiert wurden.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patientinnen und Patienten zwischen dem 18. und dem 85. Lebensjahr
- Histologisch bestätigtes MPM (epitheloider, sarkomatoider oder biphasischer Subtyp)
- Vom Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegende Laborwerte für CRP, Albumin
- Erstdiagnose innerhalb des Zeitraums 01.01.2000 bis 31.12.2015

Folgende Ausschlusskriterien gelangten zur Anwendung:

- Bestehende Entzündung bzw. chronischer Infekt
- Anamnese eines Zweitmalignoms (vor oder nach Behandlung des MPM)

Der Zeitrahmen der erfassten Daten liegt bei 15 Jahren, vom 01.01.2000 bis 31.12.2015. Die Daten, die bei dieser Studie erhoben wurden, stammen von den elektronischen Krankenakten bzw. MEDOCS®-System der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie. So konnten initial 148 Patientinnen und Patientinnen und Patienten, die in diesem Zeitraum an der Abteilung vorstellig geworden waren, rekrutiert werden. Davon waren 112 männlich und 36 weiblich. Die erhobenen Daten umfassten anamnestische, diagnostische (Labor, Histologie) und therapeutische Daten.

Da es in einigen Fällen Lücken in der Dokumentation von Patientinnen und Patienten gab, die in die Einführungsphase des krankenhauses internen Dokumentationssystems MEDOCS® fallen, mussten diese davon betroffenen Patientinnen und Patienten sekundär ausgeschlossen werden. Ein weiterer Grund für einen Ausschluss aus dieser Studie waren anamnestisch

dokumentierte Zweitmalignome, sowie Patientinnen und Patienten mit simultaner akuter und/oder chronisch (bakterieller) Entzündung.

Schließlich konnten die Daten von insgesamt 87 Patientinnen und Patienten, die in eine Excel®-Tabelle eingetragen wurden, anonymisiert und mit Hilfe der Statistik-Software SPSS® ausgewertet werden.

Am 31.12.2015 endete die Datenerhebung. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden die aus der Erkrankung hervorgehenden Daten aufgezeichnet.

Es folgt eine graphische Darstellung (Abb. 13) des Studienablaufs.

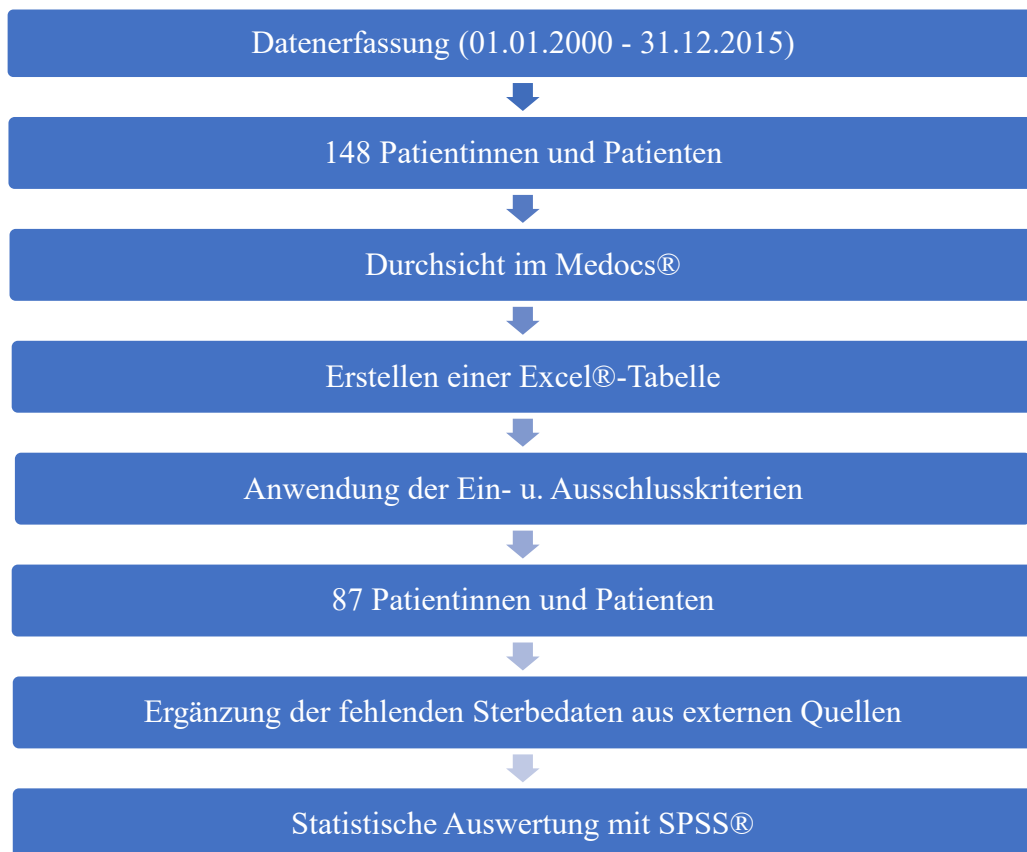


Abbildung 13: Studienablauf

Die folgende Tabelle (Tab. 8) zeigt alle Daten, die im Rahmen der Durchsicht der Krankengeschichte, die unter dem Medocs®-Systems abgerufen wurden, erhoben wurden.

Parameter, die im Rahmen der Studie erfasst wurden	
Patientenspezifische Daten	
Nachname	Vorname
Geburtsdatum	Erster Krankenhauskontakt (MPM)
Geschlecht	Größe (cm)
Gewicht (kg)	BMI (Body Mass Index)
ASA (American Society of Anesthesiologists)-Klassifikation	
Nebenerkrankungen und Risikofaktoren	
KHK	COPD
PAVK	NINS
Alkohol	Nikotin
Pack years	
Tumorspezifische Daten	
Epitheloid	Sarkomatoid
Biphasisch	Tumorstadium (G;T;N;M)
Lebermetastasen	Lungenmetastasen
Andere Metastasen	Lungenflügel (rechts/links)
Pneumothorax	Schrumpfung
Pleuraerguss	Brustschmerzen
Atemnot	
Diagnostik	
VATS	CT-gezielte-Punktion
Diagnostische-Pleurapunktion	Offene Tumor-PE
Therapie	
Präoperative Chemotherapie	Präoperative Radiotherapie
Datum der Operation	EPP
P/D	eP/D
Zwerchfell-Teilresektion	Perikard-Teilresektion
Brustwand-Teilresektion	Lungen-Teilresektion
Intraoperative PDT	Postoperative Chemotherapie
Postoperative Radiotherapie	Pleurodese
Alleinige Chemotherapie	Alleinige Radiotherapie
GPS (GPS 0/1/2)	
Laborwerte	
Albumin (g/dl)	CRP (mg/l)
GPS	mGPS
Tumorspezifische-Daten	
Tumor-Rezidiv (Ja/Nein)	Datum der erstmaligen Rezidiv- Diagnose
Todesdatum	Datum Follow-Up
Tumor progression als Todesursache (Ja/Nein)	Ursache des Todes

Tabelle 8: Erfasste Studienparameter

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Von den 148 Patientinnen und Patienten erfüllten 87 Personen die Einschlusskriterien. Davon waren 21 Patientinnen (24,1 %) weiblich und 66 Patienten (75,9 %) männlich (Abb. 14). Der Median für das Alter lag bei 68 Jahre mit einem Minimum von 34 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. Das Durchschnittsgewicht lag bei 75,7 kg mit einem durchschnittlichen BMI von 26,1.

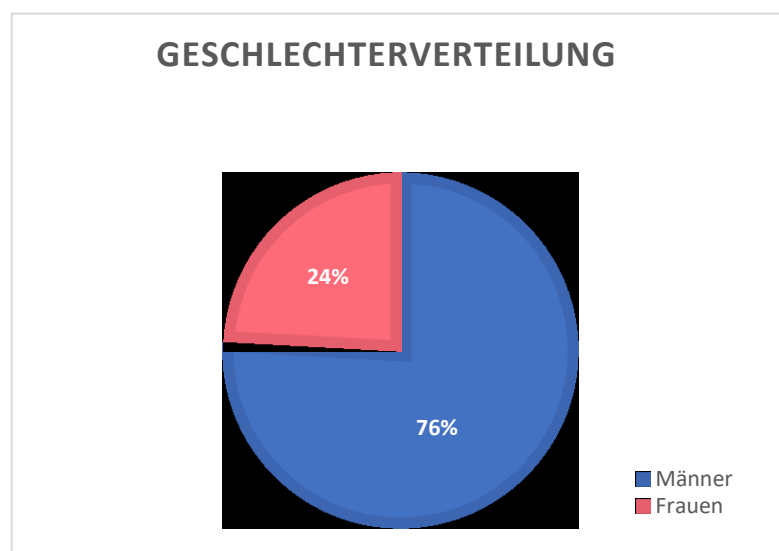


Abbildung 14: Geschlechterverteilung

63 Personen (72,4 %) gaben einen regelmäßigen Alkoholkonsum an, 22 Personen (25,3 %) waren Raucher. Bei 36 Personen (41,1 %) wurde eine positive Asbest-Exposition erhoben.

3.2 Tumorspezifische Daten

Das MPM fand sich bei 38 Erkrankten (43,7 %) auf der rechten Seite. In 6 Fällen (6,9 %) konnte im Rahmen der Diagnosestellung ein Pneumothorax verifiziert werden. Zu einer Schrumpfung des betroffenen Hemithorax im Zuge des progredienten Tumorwachstums kam es in 3 Fällen (3,4 %), bei zwei Personen war diesbezüglich keine konkrete Aussage möglich. Ein Pleuraerguss trat bei 76 Personen (87,4 %) auf. Die im Rahmen der Brustwandinfiltrationen auftretenden Brustschmerzen konnten bei 19 Erkrankten (21,8 %) beobachtet werden. Unter Dyspnoe litten 31 Personen (35,6 %). Die aufgetretenen klinischen Symptome wurden in der Abb. 15 grafisch zusammengefasst.

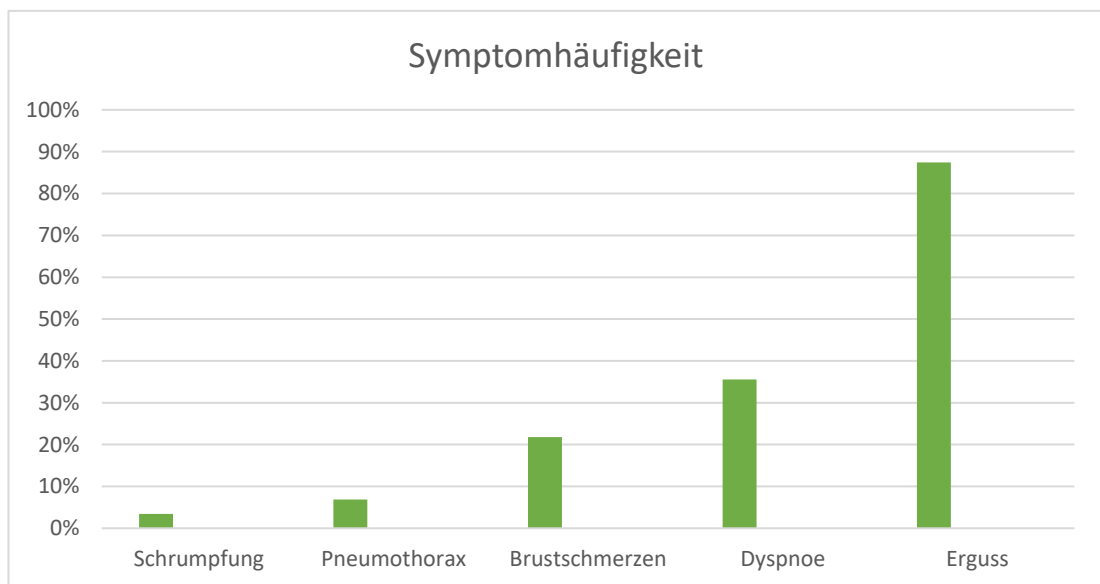


Abbildung 15: Häufigkeit der klinischen Symptome

3.2.1 Diagnostische Verfahren

Für die histologische Diagnosesicherung wurden verschiedene diagnostische Verfahren angewendet (Abb. 16). Dabei wurden 64 Personen (73,6 %) einer thorakoskopischen Biopsie der Pleura (VATS) unterzogen. Bei 4 Personen (4,6 %) wurde eine CT-gezielte-Punktion, bei 8 Personen (9,2 %) eine herkömmliche Pleurapunktion und bei 9 Personen (10,3 %) eine offene chirurgische Probeexzision des Tumors durchgeführt.

Anhand der folgenden Grafik kann man gut erkennen, dass die VATS als Goldstandard für die Diagnostik eines MPM am häufigsten eingesetzt wurde.

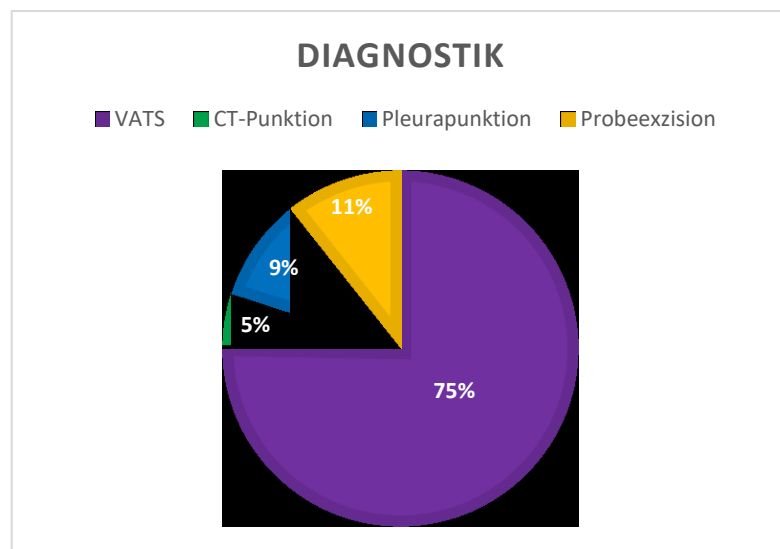


Abbildung 16: Verteilung der angewandten Diagnostik

3.2.2 Histologie

Histologische Verteilung

Die histologische Untersuchung der Tumorbiopsien bzw. der Resektate ergab folgende Verteilung (Abb. 17): Der epitheloide Subtyp dominierte in 71 Fällen (81,6 %), der sarcomatoide Subtyp trat hingegen in nur 4 Fällen (4,6 %) und der biphasische Subtyp trat in 12 Fällen (13,8 %) auf.

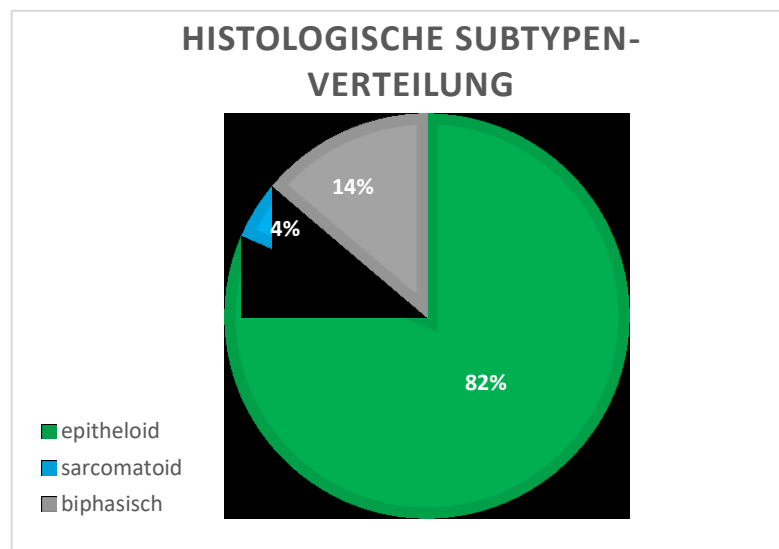


Abbildung 17: Verteilung der histologischen Subtypen

3.2.3 Tumorgrading

Das Tumorgrading, welches anhand der Differenzierung des Tumorgewebes ein Grading der Pathologie zulässt, konnte in insgesamt 22 Fällen erhoben werden. Hierbei steht G1 für eine gute Differenzierung, G2 für eine mäßige und G3 für eine schlechte Differenzierung. In 6 Fällen (27,3 %) konnte ein Grading entsprechend G1, in 8 Fällen (36,4 %) ein G2- und in weiteren 8 Fällen (36,4 %) ein G3 festgestellt werden (Abb.18).

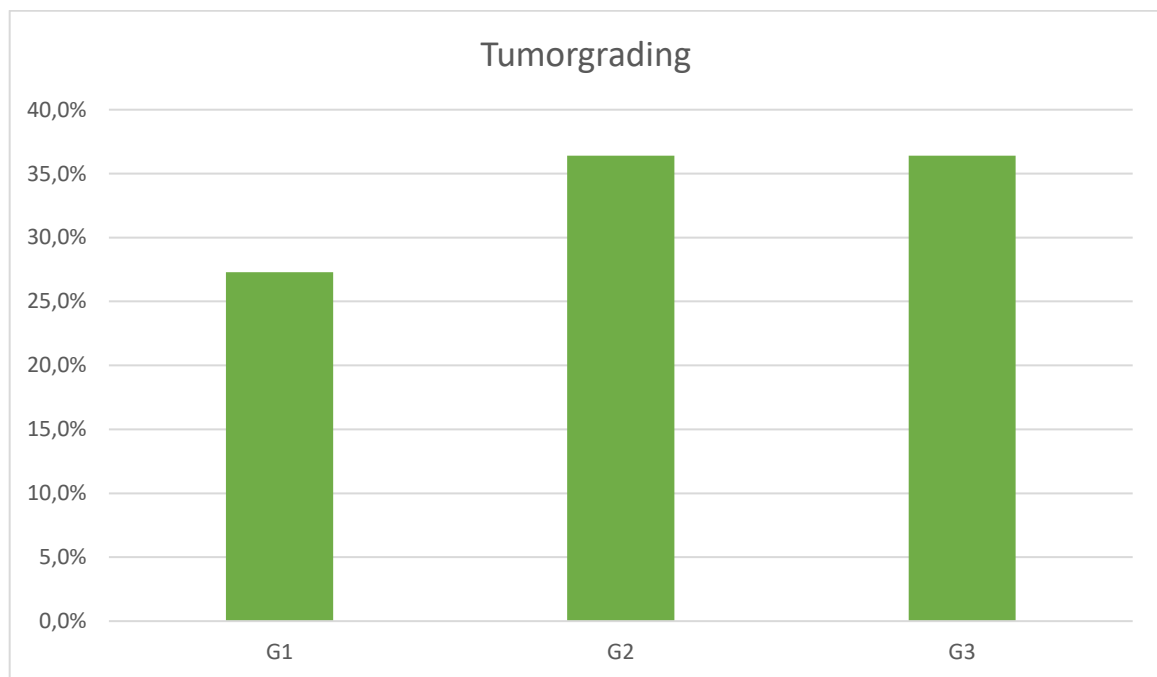


Abbildung 18: Tumorgrading

3.2.4 Tumorstaging

39 Patientinnen und Patienten (12,8 %) konnten einem frühen Stadium zugeteilt werden und 48 Patientinnen und Patienten (20,8 %) einem späten Stadium (Abb. 19).

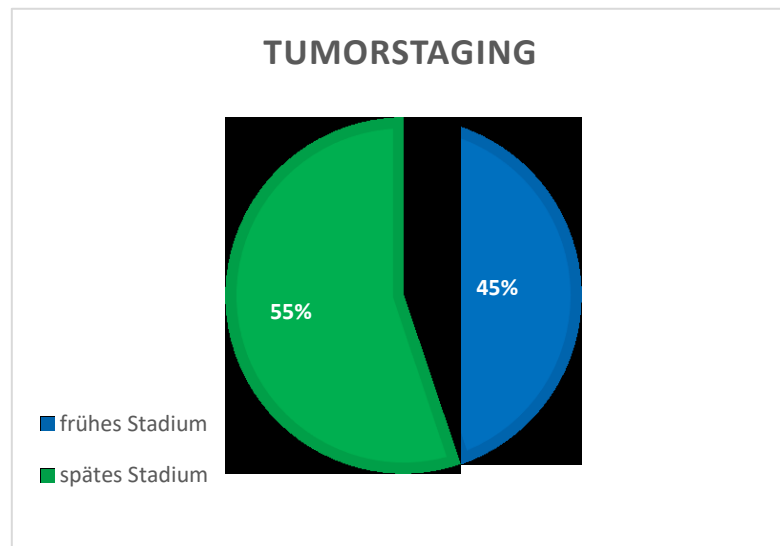


Abbildung 19: Tumorstaging

3.2.5 Therapien und Interventionen

Operationen

Da die meisten Patientinnen und Patienten entsprechend dem multimodalen Therapiekonzept (MMT) behandelt wurden und daher folglich nicht nur eine einzige Therapie erhielten, belegten sie in einigen Fällen gleich mehrere Optionen. Auch bei den Operationen wurden die Resektionen mehrfach erfasst, wie auch in Abb. 20 dargestellt.

Eine Operation konnte bei 50 Patientinnen und Patienten (57,5 %) durchgeführt werden. Davon verteilten sich 7 auf die EPP (8 %), 32 auf die PD (32 %) und 11 auf die erweiterte PD (12,6 %). Hierbei kam es zu 16 Diaphragma-Resektionen (18,4 %), 7 Perikard-Resektionen (8 %), 11 Brustwand-Resektionen (12,6 %) und 15 partiellen Lungen-Resektionen (17,2 %) (Abb.20).

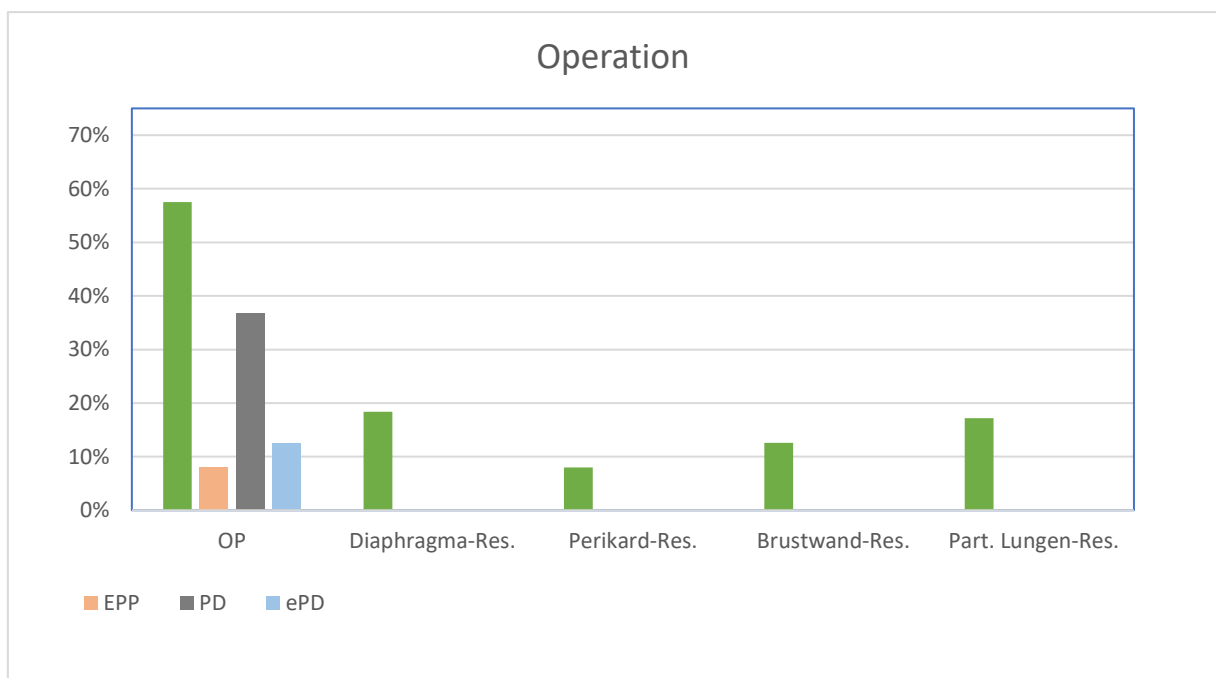


Abbildung 20: Verteilung der durchgeführten Operationen

Nicht-operative Therapien

In 9 Fällen (10,3 %) kam eine adjuvante (postoperative) Radiotherapie zum Einsatz. Die neoadjuvante Radiotherapie wurde in der Studienpopulation nicht angewendet. Die alleinige Anwendung einer Radiotherapie, ohne Operation, wurde in 2 Fällen (2,3 %) erhoben.

Eine intraoperative PDT wurde in 29 Fällen (33,3 %), eine Pleurodese in 28 Fällen (32,2 %) durchgeführt (Abb. 21).

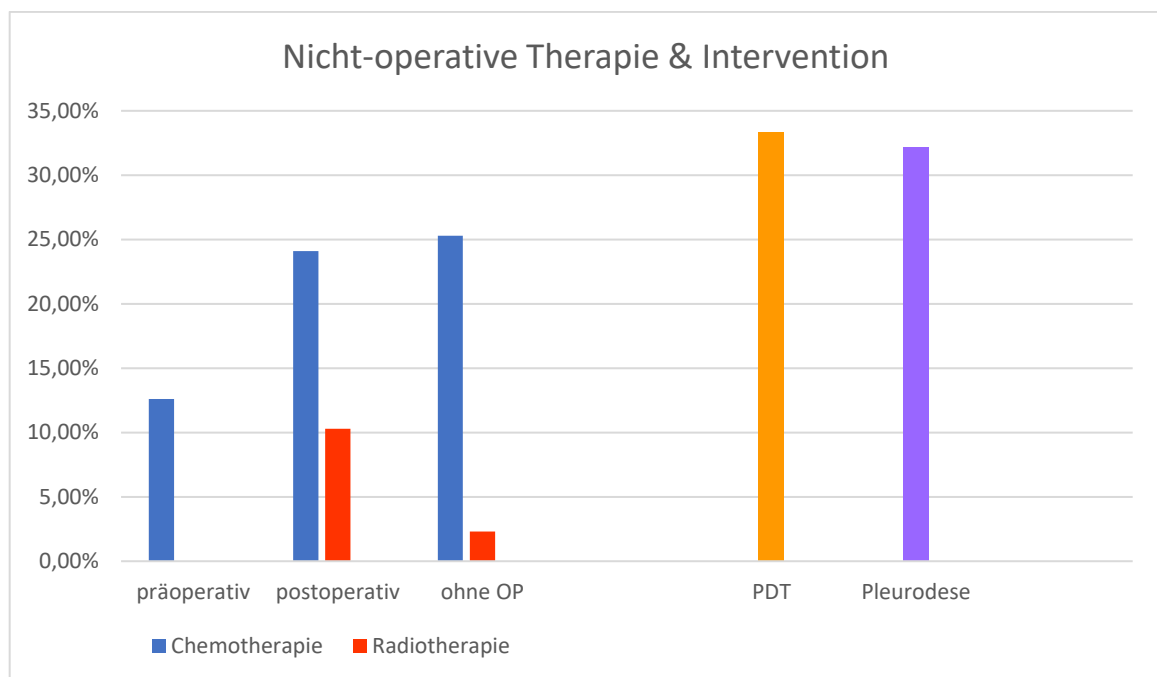


Abbildung 21: Nicht-operative Therapie und Interventionen

3.3 Laborparameter

Die statistisch relevanten Daten wurden vom Zeitpunkt des Aufenthalts der definitiven Diagnose (histologische Bestätigung des MPM) erfasst. So konnten bei allen 87 Patientinnen und Patienten das Geschlecht und das Alter erhoben werden. Der CRP-Wert war bei 85 Patientinnen und Patienten vorliegend (97,7 %), der Albuminwert hingegen in 78 Fällen (89,7 %). Dementsprechend konnte der GPS bzw. mGPS in 78 Fällen ermittelt werden.

3.3.1 Albumin

Bei einem Albuminwert $< 3,5$ g/dl wurde das Ergebnis als eine Hypoalbuminämie gewertet. 61 Patientinnen und Patienten (70,1 %) hatten Albuminwerte im Normbereich, eine Hypoalbuminämie wurde in 17 Fällen (19,5 %) detektiert. Die Abb. 22 zeigt die prozentuale Aufteilung anhand der 78 Patientinnen und Patienten. Der mediane Albuminwert lag bei 3,9 g/dl, mit einem Minimum von 2 g/dl und einem Maximum von 5,2 g/dl.

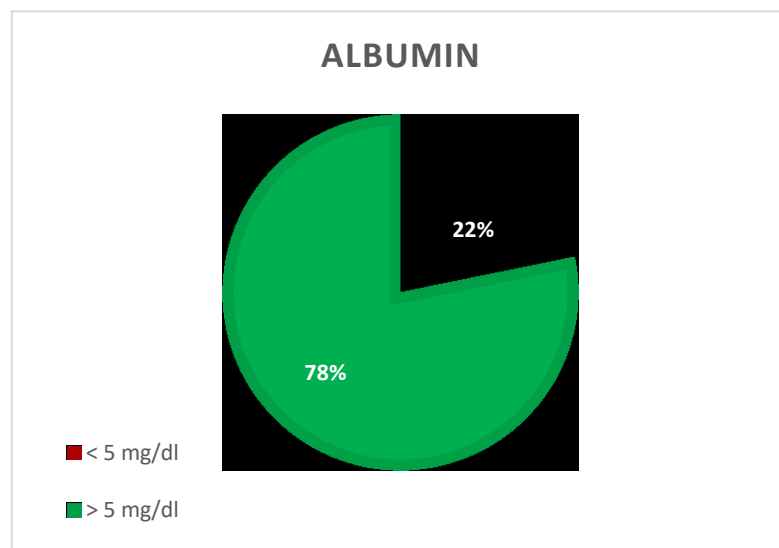


Abbildung 22: Albumin Verteilung

3.3.2 CRP

In 19 Fällen (21,8 %) war der CRP-Wert $< 5\text{mg/l}$, in 66 Fällen (75,9 %) $> 5\text{mg/l}$ (Abb. 23). Der mediane CRP-Wert betrug 19 mg/dl (0,6- $208,6\text{ mg/l}$). Erhöhte CRP-Werte ($> 5\text{mg/l}$) zeigten sein signifikant schlechteres Gesamtüberleben ($p= 0.0065$) (Abb. 30).

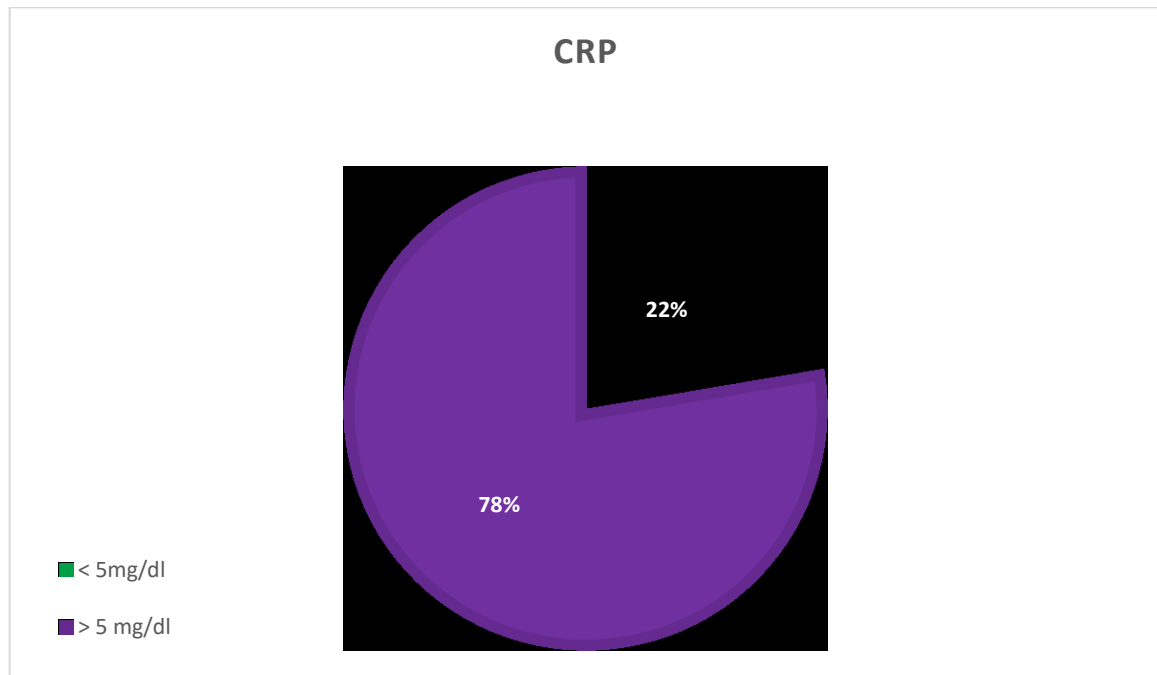


Abbildung 23: CRP Verteilung

3.3.3 GPS

Der GPS konnte in 78 Fällen (89,7 %) ermittelt werden. GPS 0 war in 28 Fällen vertreten (32,2 %), GPS 1 in 34 (39,1 %) und GPS 2 in 16 (18,4 %) (Abb. 24).

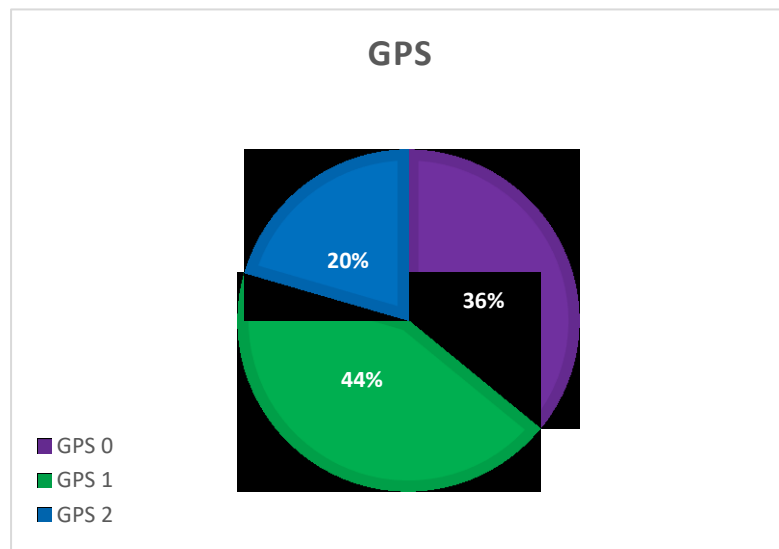


Abbildung 24: GPS Verteilung

3.3.4 mGPS

Der mGPS konnte ebenso in 78 Fällen (89,7 %) ermittelt werden und deren Verteilung wird anhand dieser in Abb. 25 dargestellt.

mGPS 0 war in 29 Fällen vertreten (37,2 %), mGPS 1 in 33 (42,3 %) und mGPS 2 in 16 (20,5 %).

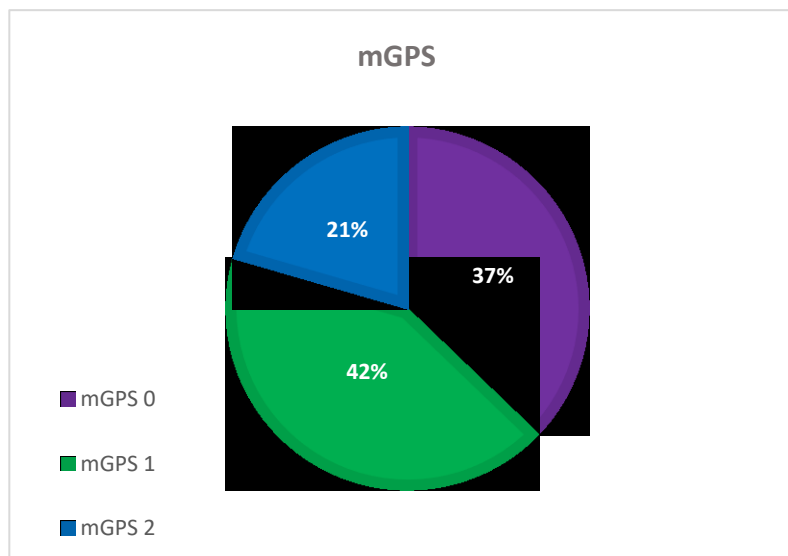


Abbildung 25: mGPS Verteilung

3.4 Überlebenszeit

Bis zum Ende des Follow-up mit 01.01.2017 sind 72 von insgesamt 87 Patientinnen und Patienten (82,8 %) verstorben.

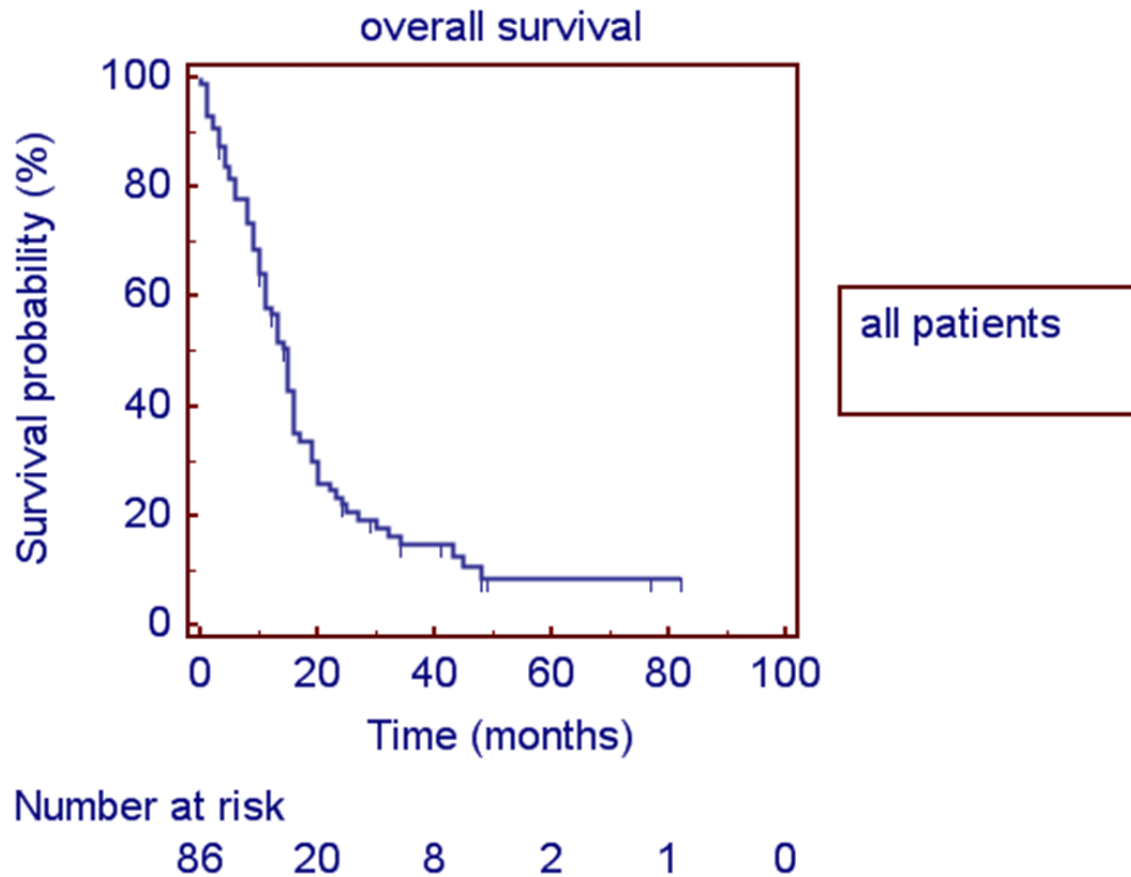


Abbildung 26: Gesamtüberleben

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 58 %, die 2-Jahres-Überlebensrate 24 % und die 3-Jahres-Überlebensrate 15 % (Abb. 26). Die mediane Überlebenszeit des gesamten Kollektiv betrug 14,7 Monate.

3.4.1.1 Alter

Bei den 87 Patientinnen und Patienten lag der Median bei 68 Jahren, das Minimum bei 34 und das Maximum bei 85 Jahren. Die Patientinnen und Patienten wurden in zwei Gruppen zu < 65 (36 Patientinnen und Patienten) und > 65 Jahren (51 Patientinnen und Patienten) eingeteilt. Das Alter wurde als signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bestätigt ($p=0,001$) (Abb.27).

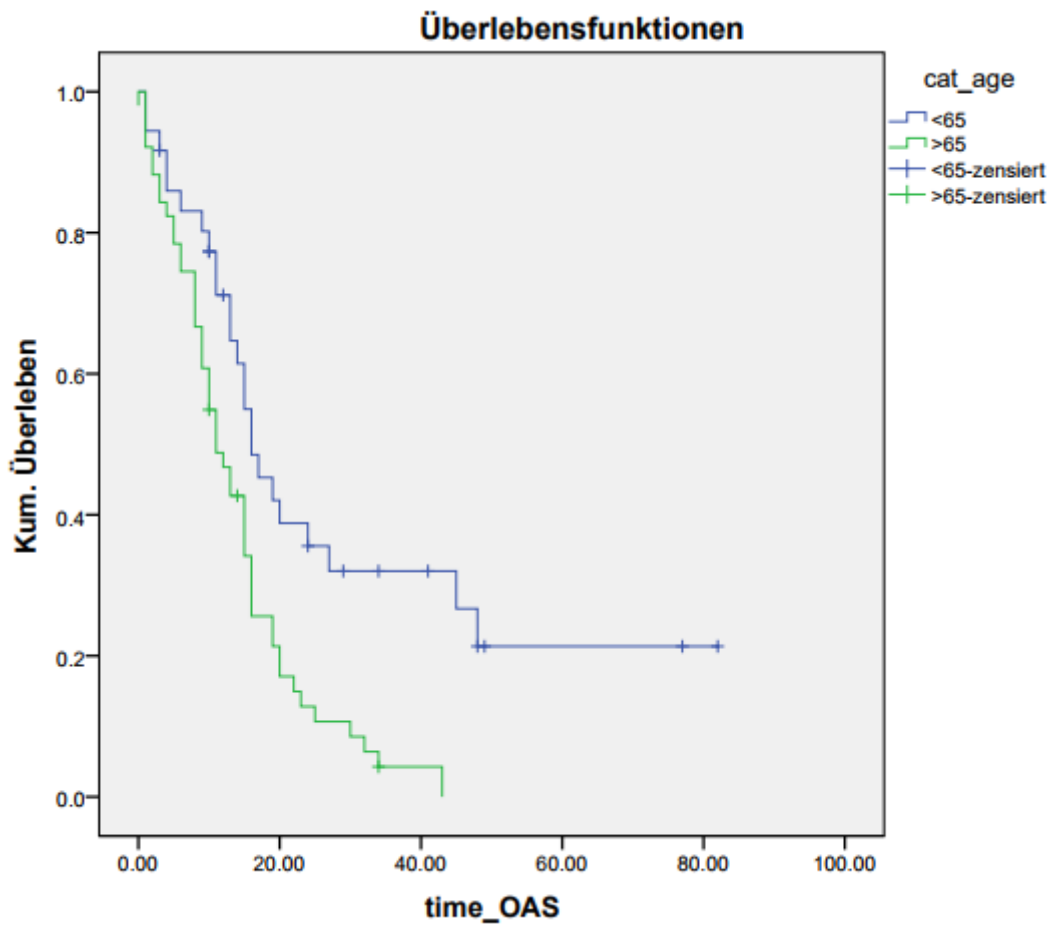


Abbildung 27: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des Alters

3.4.1.2 Histologie

Bei der statistischen Auswertung wurde der epitheliale vom nicht-epithelialen (sarkomatoid und biphasisch) Subtyp unterschieden. So waren 70 (80,5 %) epithelial und 17 (19,5 %) nicht-epithelial. Die Histologie war jedoch für das Gesamtüberleben nicht signifikant ($p=0,126$) (Abb. 28).

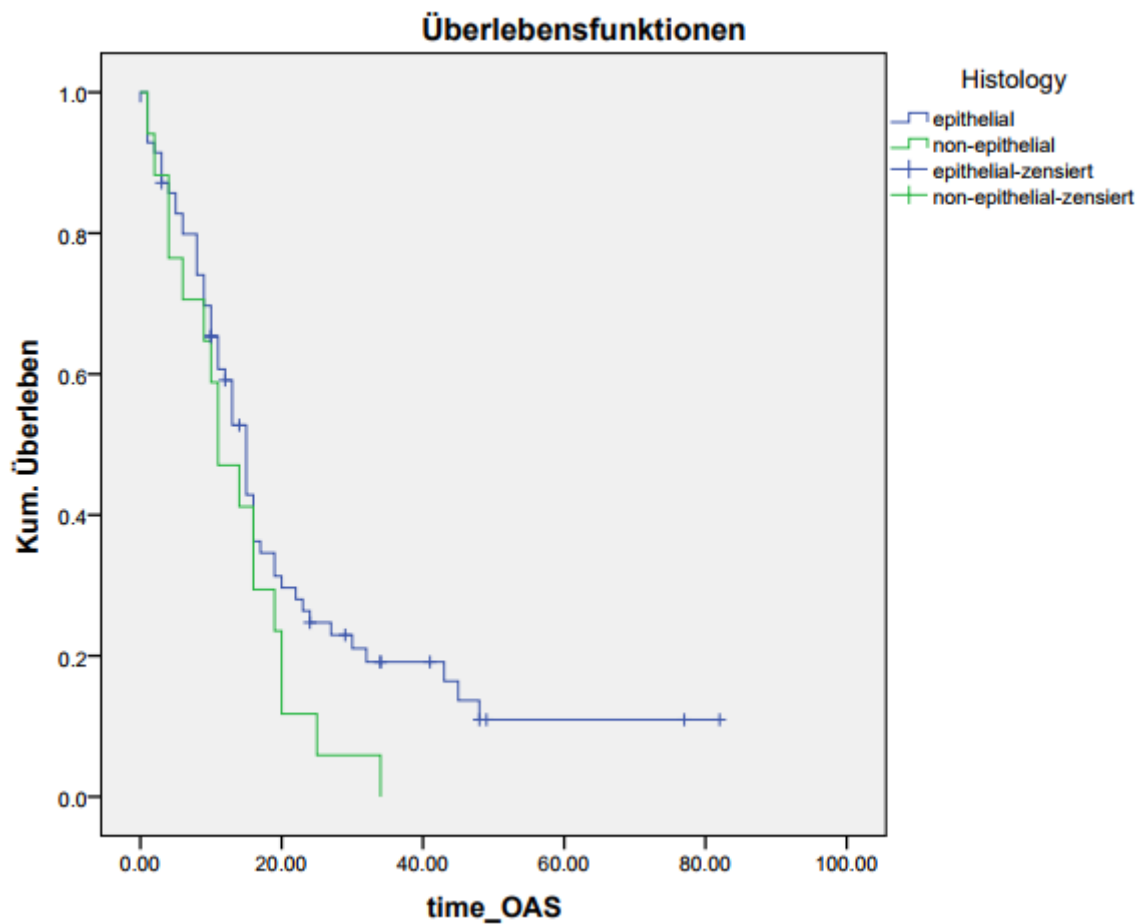


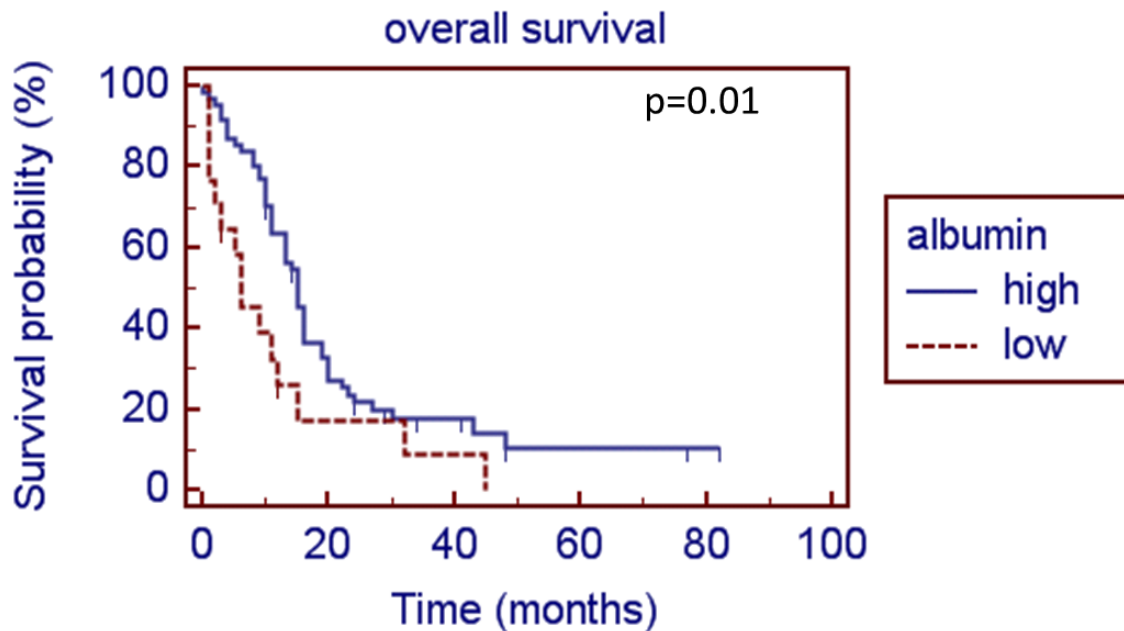
Abbildung 28: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des histologischen Subtyps

3.4.1.3 Albumin

Eine Hypalbuminämie zeigte sich als signifikant negativer prognostischer Faktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p=0,01$) (Abb.29).

Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag im Falle von normalen Albuminwerten bei 16 Monaten, bei Patientinnen und Patienten mit einer Hypalbuminämie bei nur 9 Monaten. Patientinnen und Patienten mit einem Albumin-Wert im Normbereich hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 63 %, 24 % und 17 %.

Patientinnen und Patienten mit einer Hypalbuminämie hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 33 %, 19 % und nur 9 %.



Number at risk

Group: high

60 15 6 2 1 0

Group: low

17 2 1 0 0 0

Abbildung 29: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des Albuminspiegels

3.4.1.4 CRP

Patientinnen und Patienten mit einem CRP < 5 mg/dl hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 74 %, 47 % und 36 %, das mediane Überleben war 22,8 Monate. (Abb. 30)
 Die Gruppe mit CRP > 5mg/dl hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 55 %, 17 % und nur 9 %, bei einem medianen Überleben von nur 13,4 Monaten. (Abb. 30)

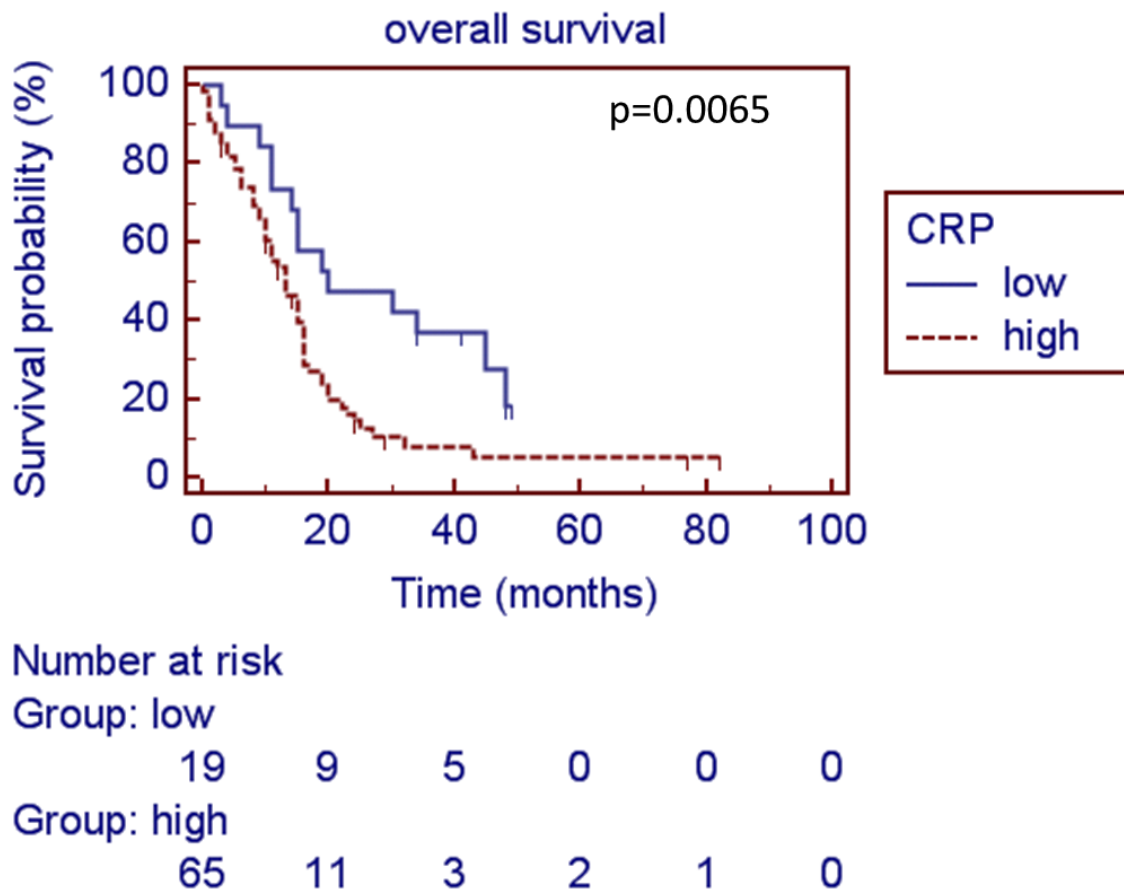


Abbildung 30: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des CRP-Spiegels

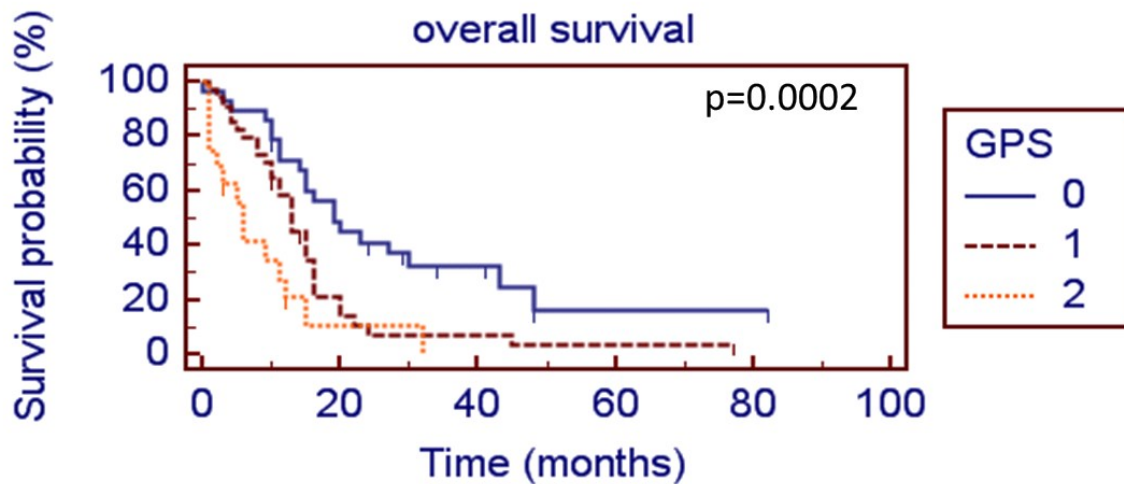
3.4.1.5 GPS

Patientinnen und Patienten mit einem GPS 0 hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als jene mit GPS 1 und 2 ($p=0,0002$) (Abb. 31).

Patientinnen und Patienten mit einem GPS 0 hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 71 %, 41 % und 32 %, deren medianes Überleben betrug 20,4 Monate.

Patientinnen und Patienten mit einem GPS 1 hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 58 %, 12 % und 8 %, das mediane Überleben war hier 13,9 Monate.

Patientinnen und Patienten mit einem GPS 2 hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 29 %, 12 % und 0 %, bei einem medianen Überleben von nur 8,4 Monaten.



Number at risk

Group: 0

27	12	5	1	1	0
----	----	---	---	---	---

Group: 1

34	4	2	1	0	0
----	---	---	---	---	---

Group: 2

16	1	0	0	0	0
----	---	---	---	---	---

Abbildung 31: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des GPS

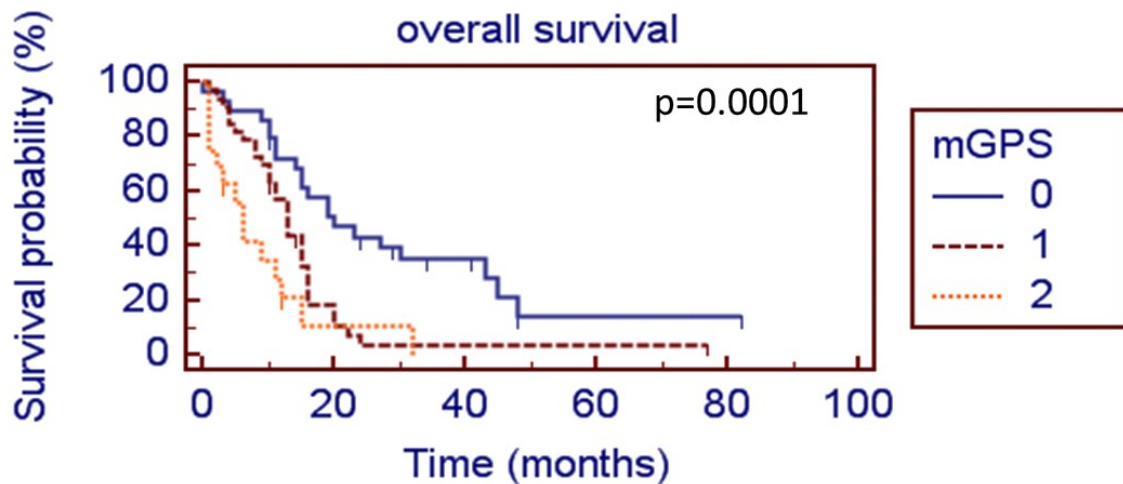
3.4.1.6 mGPS

Patientinnen und Patienten mit einem mGPS 0 hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als jene mit mGPS 1 und 2 ($p=0,0001$) (Abb. 32).

Patientinnen und Patienten mit einem mGPS 0 hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 72 %, 43 % und 35 %. Das mediane Überleben betrug 20 Monate.

Patientinnen und Patienten mit einem mGPS 1 hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 56 %, 9 % und 4 %, bei einem medianen Überleben von 13 Monaten.

Patientinnen und Patienten mit einem mGPS 2 hatten ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 29 %, 12 % und 0 %. Hier betrug das mediane Überleben nur 6 Monate.



Number at risk

Group: 0

28	13	6	1	1	0
----	----	---	---	---	---

Group: 1

33	3	1	1	0	0
----	---	---	---	---	---

Group: 2

16	1	0	0	0	0
----	---	---	---	---	---

Abbildung 32: Überlebenskurven unter Berücksichtigung des mGPS

3.5 Multivariate Analyse

Die Multivariatenanalyse bestätigte Albumin, CRP und GPS als unabhängige prognostische Faktoren.

4 Diskussion

Diese retrospektive Single-Center-Studie hatte das Ziel, die prätherapeutisch erhobenen serologischen Parameter Albumin und CRP, sowie den GPS und den mGPS bei Patientinnen und Patienten mit einem MPM in Hinblick auf ihre prognostische Relevanz zu evaluieren. Das MPM tritt gehäuft nach einer Asbestexposition auf²². Diese kann aufgrund der langen Latenz mehrere Jahrzehnte zurückliegen und betrifft aus diesem Grund vorwiegend ältere Patientinnen und Patienten^{16,22}. Aufgrund der meist beruflich bedingten Asbestexposition sind vorwiegend Männer vom MPM betroffen¹⁶. Diese Gegebenheit spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie wider. So wurde ein Durchschnittsalter von 67 Jahren ermittelt. Das MPM verteilt sich auf 76 % männliche Patienten und 24 % weibliche Patientinnen. Der epitheloide Subtyp war mit 82 % am häufigsten vertreten. Gefolgt von 14 % biphasischem und 4 % sarcomatoidem Subtyp. Das höhere Alter, sowie das vorwiegend betroffene männliche Geschlecht und der große Anteil an epitheloidem Subtyp sind mit der internationalen Literatur^{5,17,116,120} vergleichbar.

Eine Asbestexposition gilt als wichtiger Faktor für die Entstehung eines MPM, kann aber aufgrund der langen Latenz nicht immer nachgewiesen werden^{10,16,22}. Der inhalative Kontakt mit Asbeststaub führt zu einer ständigen lokalen Entzündungsreaktion, die wiederum ihrerseits zu einer konsekutiven systemisch-inflammatorischen Antwort führt⁹. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Entzündung eine entscheidende Rolle in der Entstehung und Progression von verschiedenen Tumoren spielt.

Im Falle dieses Studienkollektivs konnte bei 41,4 % der Fälle eine Exposition erhoben werden. Somit liegen die Fälle einer Asbestexposition weit unter den Angaben anderer Studien⁴². Gründe dafür sind vermutlich, dass sich viele Patientinnen und Patienten aufgrund der langen Zeit nicht mehr daran erinnern konnten bzw. nicht wussten, dass sie Asbest ausgesetzt waren.

Das Ausmaß der inflammatorischen Antwort kann mit Hilfe der Bestimmung des Serum-CRP erfolgen. Es wird in der Routinediagnostik eingesetzt, um etwaige akute und chronische entzündliche Prozesse aufzudecken oder deren Verlauf zu beobachten¹¹³. Es konnte gezeigt werden, dass das CRP nicht nur ein Maß für Entzündungen ist, sondern auch bei der Genese und Progression von verschiedensten Tumoren von prognostischer Bedeutung ist¹¹⁶. Unter anderem - wie bereits oben erwähnt - beim NSCLC, Mamma-, Ovarial- und Nierenkarzinom^{114,115}.

Nicht nur das Überleben, sondern auch die Patientinnen und Patienten, die von einer MMT profitierten, konnten identifiziert werden⁴². Denn ein Überlebensvorteil mit der MMT ist auf die Patientinnen und Patienten beschränkt, die keinen erhöhten CRP-Wert aufweisen⁴². Ein erhöhtes CRP führt im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einem CRP-Wert im Normbereich zu einer erhöhten Sterblichkeit und wurden wie auch in einer anderen Studie als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt⁴².

Man muss jedoch beachten, dass der Grenzwert für ein erhöhtes CRP beim MPM nicht standardisiert ist. So konnte eine Studie aus Frankreich einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Erhöhung des CRP und dem Überleben feststellen. Der erhöhte CRP-Wert war jedoch erst bei einem Grenzwert von 5 mg/dl signifikant¹¹⁸. Eine Studie aus Wien konnte dagegen einen CRP-Grenzwert von 1 mg/dl als signifikant für das Überleben bestätigen⁴².

In dieser Studie lag der Grenzwert bei ≤ 5 mg/dl für nicht erhöhtes bzw. ≥ 5 mg/dl für ein erhöhtes CRP. Dieser Grenzwert entspricht somit dem Grenzwert der französischen Studie. Es konnte gezeigt werden, dass das CRP ein hochsignifikanter Faktor für die Überlebenszeit ist (CRP, $p = 0,0065$). Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten CRP-Wert lebten im Durchschnitt um 9,4 Monate kürzer als jene ohne erhöhten CRP-Wert. Gründe dafür könnten sein, dass das CRP das Ausmaß der Tumorlast bzw. die Fähigkeit des Tumors sich eine immunfreundliche Mikroumgebung zu schaffen widerspiegelt¹¹⁷. Außerdem ist das CRP dafür bekannt, den Tumorsuppressor p53 zu blockieren^{104,117}.

Albumin ist wie der CRP-Wert ein Routine-Parameter der Laboruntersuchung^{42,118}. Die Bestimmung ist kostengünstig und leicht durchzuführen. Der Albuminwert gibt Auskunft über den nutritiven Status des Individuums, fungiert aber ebenso wie das CRP als ein unabhängiger prognostischer Faktor^{104,107}.

Wie auch zuvor beschrieben, hat sich bei verschiedensten Malignomen gezeigt, dass ein erniedrigter Serumalbuminwert einen negativen Effekt auf das Überleben von Krebspatientinnen und -patienten hat¹⁰⁷. Bei Entzündungsreaktionen ausgeschüttete Zytokine beeinflussen nicht nur das CRP, sondern auch das Albumin¹⁰⁹. In dieser Studie wurde die Hypalbuminämie als hochsignifikanter unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt (Albumin, $p = 0,01$). Es zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten mit einem Serumalbuminwert < 5 mg/dl eine um 7 Monate kürzere Überlebenszeit hatten, als jene mit einem Wert im Normbereich.

Aus der Kombination des CRP- und des Serumalbuminwertes erhält man den GPS bzw. den mGPS¹¹⁹⁻¹²¹. Beide Werte (Albumin, CRP) sind Routineparameter, die keine weitere

invasive Diagnostik benötigen^{42,113,118}. Prinzipiell kann auch im Nachhinein der GPS bzw. mGPS, anhand der bereits vorhandenen Werte, bestimmt werden^{42,113,118}. Der GPS konnte seinen unabhängigen prognostischen Wert in mehreren Studien mit soliden Tumoren unter Beweis stellen¹¹⁹. Die ursprüngliche Entwicklung des GPS geht auf das NSCLC zurück¹¹⁹. Er sollte die Auswirkung einer Hypalbuminämie und erhöhtem CRP auf das Überleben bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC evaluieren¹¹⁹. Er kombiniert die inflammatorische Komponente mit der auszehrenden nutritiven-, metabolischen Komponente des Tumors^{42,107}.

Die Analyse der Ergebnisse dieser Studienkohorte konnte den GPS als unabhängigen prognostischen Faktor bestätigen. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe des GPS und dem Überleben festgestellt werden (GPS, $p = 0,0002$). Patientinnen und Patienten mit einem GPS von 0 lebten im Durchschnitt um 12 Monate länger als jene mit einem GPS von 2.

Der mGPS ist eine Weiterentwicklung der GPS und beruht wie dieser auf dem CRP- und Albuminwert. Der Unterschied zwischen den beiden ist, dass der mGPS aufgrund der Beobachtung von Patientinnen und Patienten mit Kolonkarzinom, der Hypalbuminämie weniger Bedeutung in der Punktevergabe zukommen lässt¹²⁰. So wurde die Gewichtung zu Gunsten des CRP und somit auf Seiten der Entzündung verlagert, um dieser mehr Bedeutung zu schenken^{120,121}.

In dieser Studie konnten wir den mGPS als unabhängigen prognostischen Faktor bestätigen. Es zeigte sich eine noch deutlichere Signifikanz im Zusammenhang mit dem Überleben, als es beim GPS der Fall war (mGPS, $p = 0,001$).

So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem mGPS von eins bzw. zwei ein um 7 Monate bzw. 14 Monate kürzere Überlebenszeit aufwiesen, als Patienten mit einem mGPS von null.

Conclusio:

Die Ergebnisse dieser Studie konnten Albumin, CRP, GPS und mGPS als unabhängige prognostische Faktoren bestätigen. Der mGPS konnte im Vergleich mit dem GPS einen deutlich höher signifikanten Überlebensunterschied aufweisen. Somit konnten die Ergebnisse einer Studie aus Shanghai, die den GPS mit dem mGPS beim NSCLC verglich, auch für das MPM bestätigt werden¹²⁰. Die Hypalbuminämie konnte ebenfalls als ungünstiger prognostischer Faktor bestätigt werden.

Insgesamt untermauert diese Studie den prognostischen Wert der inflammatorischen Parameter. Wie sich auch in der internationalen Literatur gezeigt hat, können die Routineparameter der Labordiagnostik (Albumin, CRP) in Verbindung mit dem mGPS als potente prognostische Werkzeuge für die Behandlung von MPM-Patientinnen und -Patienten eingesetzt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 17th ed. Berlin New York: Walter De Gruyter; 2003
2. Lüllmann-Rauch R, Taschenbuch Histologie. 2. Auflage. Stuttgart New York: Thieme, 2006
3. Kroegel C, Costabel U. Klinische Pneumologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Stuttgart Thieme, 2014
4. Opitz I, Weder W. Das maligne Pleuramesotheliom: Diagnostik, Staging und Therapie, Universitätsspital Zürich 2014;14(13):265-268
5. Geltner C, Errhalt P, Baumgartner B, Ambrosch G, Machan B, Eckmayr J, et al. Management of malignant pleuralmesothelioma – part 1: epidemiology, diagnosis, and staging: Consensus of the Austrian Mesothelioma Interest Group (AMIG)Wien Klin Wochenschr2016;128:611-7. 10.1007
6. Warhol MJ. Electron microscopy in the diagnosis of mesothelioma with routine biopsy, needle biopsy, and fluid cytology. In: Antman K, Aisner J, eds. Asbestos-related malignancy. Orlando: Grune & Stratton, 1987; 201-21
7. Wirth PR, Legier J, Wright GL Jr. Immunohistochemical evaluation of seven monoclonal. antibodies for differentiation of pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. Cancer 1991;67:655-62
8. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer. 1996;14:1–12.
9. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med. 2005;353:1591–603.
10. Offermans NS, Vermeulen R, Burdorf A, Goldbohm RA, Kauppinen T, Kromhout H, et al. Occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma, lung cancer, and laryngeal cancer in the prospective Netherlands cohort study. J Occup Environ Med. 2014;56:6–19.
11. Kanbay A, Simsek ZO, Tutar N, Yilmaz I, Buyukoglan H, Canoz O, et al. Non-asbestos-relatedmalignant pleural mesothelioma. InternMed. 2014;53:1977–9.
12. Dogan AU, Baris YI, Dogan M, Emri S, Steele I, Elmishad AG, et al. Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. Cancer Res. 2006;66:5063–8.
13. Bourdes V, Boffetta P, Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2000;16:411–7.

14. Maule MM, Magnani C, Dalmaso P, Mirabelli D, Merletti F, Biggeri A. Modeling mesothelioma risk associated with environmental asbestos exposure. *Environ Health Perspect.* 2007;115:1066–71.
15. Reisinger H, Domenig M, Doujak K. Asbest: Materialien und Abfallwirtschaft. <http://www.umweltbundesamt.at/fileadmin/site/publikationen/REP0177.pdf> Accessed May 8 2017
16. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med.* 1992 Jul;34:718–21.
17. Delfino RJ, Anton-Culver H, Saltzstein SL. Gender-related differences in the distribution of thoracic versus abdominal malignant mesothelioma. *Cancer Detect Prev.* 1995;19:301–7.
18. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 Jul 15; 21:2636–2644
19. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005 Jul 30-Aug 5;366:397–408
20. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients: II. Prognosis and staging. *Cancer* 1993 Jul 15;72:394-404
21. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer.* 1996 Feb;14:1–12.
22. Junker K, Müller KM. Morphologische Diagnostik maligner Pleuramesotheliome. *Der Pathologe* 2014 Nov;35:586-590
23. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960 Oct;17:260-71
24. Böckler W, Denk H, Heitz PU, Moch, Pathologie 3. Auflage München Jena: Urban & Fischer; 2004.
25. Barlow CA, Lievens L, Gross S, Ronk CJ, Paustenbach DJ. The role of genotoxicity in asbestos-induced mesothelioma: an explanation for the differences in carcinogenic potential among fiber types. *Inhal Toxicol.* 2013 Aug;25:553–67.
26. Mesothelioma.com: Resources for Patients and their Families <https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/stages/tnm-system.htm> Accessed Jun 29 2017
27. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Nov 1;815-826.

28. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986 Apr; 89(4 Suppl):225-33
29. Spiro S, Silvestri G, Augustí A. *Clinical Respiratory Medicine*. 4th ed Philadelphia:Elsevier Saunders 2012:837-845
30. <https://www.auva.at/cdscontent/load?contentid=10008.544625&version=1442223918> Accessed Nov 22 2017 Bild Dipl.-Ing. Dr. Andreas Ippavitz
31. Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma – The European experience. *J Thorac Dis* 2014 May; 6 Suppl 2:238-252
32. Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sarin M, Sugarbaker DJ et al. Malignant pleural mesothelioma: Value of CT and MR imaging in Predicting Resectability. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:961-966.
33. Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 2003;15:131-8.
34. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004 Jan;24:105-19.
35. Ernst A, Herth FJF. *Principles and Practice of Interventional Pulmonology*. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer 2013
36. Gill RR. Imaging of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res* 2011;189:27-43.
37. Van Schil PE, Opitz I, Weder W, De Laet C, Domen A, Lauwers P et al. Multimodal management of malignant pleural mesothelioma: where are we today? *Eur Respir J* 2014; 44:754-764
38. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2010 Mar;35:479–95.
39. Klikovits T, Honda MA, Klepetko W. State of the Art: Chirurgische Therapieoptionen beim malignen Pleuramesotheliom. *Interdisz Onk* 2013;5 (1) 43-46
40. Honda MA, Klikovits T, Arns M, Dieckmann K, Zöchbauer-Müller S, Geltner C et al. Management of malignant pleural mesothelioma-part 2: therapeutic approaches. *Wien Klein Wochenschr*. 2016; 128:618-626
41. Cao C, Tian D, Manganas C, Matthews P, Yan TD. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012 Nov;1:428–437.

42. Ghanim B, Hoda MA, Winter MP, Klikovits T, Alimohammadi A, Hegedus B et al. Pretreatment serum C-reactive protein levels predict benefit from multimodality treatment including radical surgery in malignant pleural mesothelioma: a retrospective multicenter analysis. *Ann Surg.* 2012 Aug;256(2):357-62.
43. D. Rice, V. Rusch, H. Pass, H. Asamura, T. Nakano, J. Edwards et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 2011 Aug;6:1304-1312.
44. Zauderer MG, Krug LM. The evolution of multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2011;12:163–172.
45. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/ decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 Mar;135:620–626.
46. Sugarbaker DJ, Garcia JP. Multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Chest.* 1997 Oct;112:272–275.
47. Cho BC, Feld R, Leighl N, Opitz I, Anraku M, Tsao MS, et al. A feasibility study evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: the “SMART” approach for resectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2014 Mar;9:397–402.
48. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, van Klaveren RJ, van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005 Oct;23:6881–9.
49. Kovac V, Zwitter M, Zagar T. Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients. *Radio Oncol* 2012 Jun;46(2):136-144
50. Santoro A, O’Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 2008 Jul;3:756–63.
51. Rice D. Surgery for malignant pleural mesothelioma *Ann Diagn Pathol.* 2009 Feb; 13:65-72.
52. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 2012 Nov;7:1631-9.

53. Rena O, Casadio C. Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: a harmful procedure. *Lung Cancer*. 2012 Jul;77:151–5.
54. Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11–14, 2012, Boston Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Apr;145:909–10.
55. Lindenmann J, Matzi V, Neuboock N, Anegg U, Maier A, Smolle J et al. Multimodal therapy of malignant pleural mesothelioma: is the replacement of radical surgery imminent? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Mar;16:237-43
56. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 2011 Aug; 6:1304–12.
57. Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, Muller S, Waller DA. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 Dec; 20:1117–21.
58. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 Jul;128:138–46.
59. Takagi K. Pleuropneumonektomy: An Effective Treatment Modality for Malignant Pleural Mesothelioma? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;Vol. 14,135-137
60. Aigner C, Hoda MA, Lang G, Taghavi S, Marta G, Klepetko W. Outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Jul;34:204–7.
61. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 Oct;122:788–95.
62. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2010 Oct;5:1692–703.
63. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extrapleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12:763–72.
64. Friedberg JS. Photodynamic therapy as an innovative treatment for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21:177–87.

65. Sugarbaker PH, Stuart OA, Eger C. Pharmacokinetics of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy following Pleurectomy and Decortication. *Gastroenterol Res Pract*. 2012 April Published online
66. Rusch VW, Niedzwiecki D, Tao Y, Menendez-Botet C, Dnistrian A, Kelsen D et al. Intrapleural cisplatin and mitomycin for malignant mesothelioma following pleurectomy: pharmacokinetic studies. *J Clin Oncol* 1992 Jun;10:1001-6.
67. Ried M, Potzger T, Braune N, Diez C, Neu R, Sziklavari Z, et al. Local and systemic exposure of cisplatin during hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion after pleurectomy and decortication for treatment of pleural malignancies. *J Surg Oncol*. 2013 Jun;107:735–40.
68. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, Johnson BE, Jaklitsch MT, Mueller J et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Aug;138:405-11.
69. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Jänne PA, Chirieac LR et al. Phase I to II Study of leurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006 Apr;24:1561-7.
70. Cao C, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. Summary of prognostic factors and patient selection for extrapleural pneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18:2973–9.
71. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Steinberg SM, Feuerstein IR. Preoperative tumor volume is associated with outcome in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 Feb;115:310-7; discussion 317-8.
72. Gill RR, Richards WG, Yeap BY, Matsuoka S, Wolf AS, Gerbaudo VH et al. Epithelial malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy: stratification of survival with CT-derived tumor volume. *AJR Am J Roentgenol* 2012 Feb;198:359-63.
73. BTSSoC C. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax*. 2007 Nov;62(Suppl 2):ii1–19.
74. Gray Lee YC, Fysh ET. Indwelling pleural catheter: changing the paradigm of malignant effusion management. *J Thorac Oncol*. 2011;6:655–7.
75. Suzuki K, Servais EL, Rizk NP, Solomon SB, Sima CS, Park BJ, et al. Palliation and pleurodesis in malignant pleural effusion: the role for tunneled pleural catheters. *J Thorac Oncol*. 2011 Apr;6:762–7
76. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014 Sep;384:1118–27.

77. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the LCSS-Meso. *Support Care Cancer* 2006 Jan;14:11–21
78. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer*. 2002 Nov;38:111–21.
79. Bech C, Sorensen JB. Chemotherapy induced pathologic complete response in malignant pleural mesothelioma: a review and case report. *J Thorac Oncol* 2010 May;5:735-40.
80. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007 Jul;18:1196–202.
81. Gupta V, Krug LM, Laser B, Hudka K, Flores R, Rusch VW et al. Patterns of Local and Nodal Failure in Malignant Pleural Mesothelioma After Extrapleural Pneumonectomy and Photon-Electron Radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2009 June;4:746-50.
82. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Schil PE van, Haas RL, Peters S, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(Suppl 5):31–9.
83. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, Reck M, Pawel J von, Kortsik C, et al. 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*. 2005 Jun;16:923–7
84. Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2009 Jan;63:94–7.
85. Zauderer MG, Kass SL, Woo K, Sima CS, Ginsberg MS, Krug LM. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014 Jun;84:271–4.
86. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004 Nov;14:543-8.
87. Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review *Radiother Oncol* 2006 Jul;80:13-18.
88. Lee CW, Murray N, Anderson H, Rao SC, Bishop W. Outcomes with first-line platinum-based combination chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a review of practice in British Columbia. *Lung Cancer* 2009 Jun;64:308-13.

89. Nagendran M, Pallis A, Patel K, Scarci M. Should all patients who have mesothelioma diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery have their intervention sites irradiated? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011 Jul;13:66-9.
90. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, Krug LM, Yorke E, Siman CS et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jul;83:1278-83.
91. Clive AO, Wilson P, Taylor H, Morley AJ, de Winton E, Panakis N, et al. Protocol for the surgical and large bore procedures in malignant pleural mesothelioma and radiotherapy trial (SMART Trial): an RCT evaluating whether prophylactic radiotherapy reduces the incidence of procedure tract metastases. *BMJ Open*. 2015 Jan;5:e006673.
92. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, Korse CM, Klaveren RJ van, Schramel FM, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14:543–51.
93. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2012 Jul;30:2509–15.
94. Baas P, Boogerd W, Dalesio O, Haringhuizen A, Custers F, Zandwijk N van. Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2005 May;48:291–6.
95. Govindan R, Kratzke RA, Herndon JE, Niehans GA, Vollmer R, Watson D, et al. Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin Cancer Res*. 2005 Mar;11:2300–4.
96. Garland LL, Rankin C, Gandara DR, Rivkin SE, Scott KM, Nagle RB, et al. Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Jun;25:2406–13.
97. Mathy A, Baas P, Dalesio O, van Zandwijk N. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. *Lung Cancer*. 2005 Oct;50:83–6.
98. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1405–14
99. Remon J, Reguart N, Corral J, Lianes P. Malignant pleural mesothelioma: new hope in the horizon with novel therapeutic strategies. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jan;41:27–34.

100. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Fazio C, Annesi D, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3:301–9.
101. Marcq E, Pauwels P, van Meerbeeck JP, Smits EL. Targeting immune checkpoints: New opportunity for mesothelioma treatment? *Cancer Treat Rev.* 2015 Dec;41:914–24.
102. Spaggiari L, Marulli G, Bovolato P, Alloisio M, Pagan V, Oliaro A et al. Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Mesothelioma: An Italian Multicenter Retrospective Study. *Ann Thorac Surg* 2014 Jun;97:1859–65.
103. Siegenthaler W. *Klinische Pathophysiologie.* 8th ed. Stuttgart New York: Thieme; 2001
104. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium.* 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2005
105. Klinker R, Silbernagl S. *Lehrbuch der Physiologie.* 4th ed. Stuttgart New York: Thieme; 2003
106. Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie.* 3rd ed. Stuttgart New York: Thieme; 2009
107. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010 Dec; 9(69):1-16.
108. Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C et al. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer.* 2006 Dec;107:2698–2705.
109. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer.* 1999 Nov;35:106–110
110. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer.* 2001;39:210–213.
111. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schutz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism.* 1994 Jun;43:697–705.
112. Herold G et al. *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* Köln Gerd Herold 2014

113. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111:1805-12.
114. Koch A, Fohlin H, Sorenson S. Prognostic Significance of C-Reactive Protein and Smoking in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated with First-Line Palliative Chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2009 Mar;4:326-32.
115. Alifano M, Falcoz PE, Seegers V, Roche N, Schussler O, Younes M, et al. Pre-resection serum C-reactive protein measurement and survival among patients with resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Nov;142:1161-7.
116. Kao SC, Vardy J, Harvie R, Chatfield M, van Zandwijk N, Clarke S et al. Health-related quality of life and inflammatory markers in malignant pleural mesothelioma. *Support Care Cancer*. 2013 Mar;21(3):697-705.
117. Hara M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Tomita M, Ayabe T, Enomoto Y, et al. Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2007 Jul-Aug;27:3001-4.
118. Baud M, Strano S, Dechartres A, Jouni R, Triponez F, Chouaid C et al. Outcome and prognostic factors of pleural mesothelioma after surgical diagnosis and/or pleurodesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 May;145(5):1305-11.
119. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc*. 2008 Aug;67(3):257–262.
120. Fan H, Shao ZY, Xiao YY, Xie ZH, Chen W, Xie H et al. Comparison of the Glasgow Prognostic Score (GPS) and the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in evaluating the prognosis of patients with operable and inoperable non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Jun;142:1285–1297
121. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DSJ, Foulis AK et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer*. 2011 Feb;104(4): 726–734
122. Opitz I, Bueno R, Lim E, Pass H, Pastorino U, Boeri M et al. Biomolecular and clinical practice in malignant pleural mesothelioma and lung cancer: what thoracic surgeons should know. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Oct; 46:602-606
123. Jube S, Rivera ZS, Bianchi ME, Powers A, Wang E, Pagano I et al. Cancer cell secretion of the DAMP protein HMGB1 supports progression in malignant mesothelioma. *Cancer Res* 2012 Jul;72:3290–301.
124. Yang H, Rivera Z, Jube S, Nasu M, Bertino P, Goparaju C et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 Jul;107:12611–16.

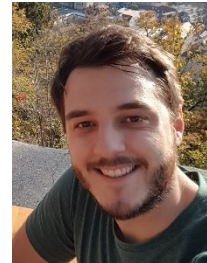
125. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003 Nov;362:1612–6.
126. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012 May;30:1541–9.
127. Gordon GJ. Transcriptional profiling of mesothelioma using microarrays. *Lung Cancer* 2005 Jul;49(Suppl 1):99–103.
128. Ostroff RM, Mehan MR, Stewart A, Ayers D, Brody EN, Williams SA et al. Early detection of malignant pleural mesothelioma in asbestos-exposed individuals with a noninvasive proteomics-based surveillance tool. *PLoS One* 2012 Oct;7:e46091.

6 Anhang

6.1 Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Benjamin Franz Hafner
Geburtsort: Graz
Staatsangehörigkeit: Österreich



Schulbildung:

1994-1998 Volksschule I Feldbach
1998-2002 Realschule Feldbach
2002-2007 BORG Feldbach; Reifeprüfung 2007

Universitäre Ausbildung:

10/2007-2008 Studium Biomedical Engineering an der TU Graz
10/2008-2017 Diplomstudium Humanmedizin, Med. Univ. Graz
Voraussichtlicher Studienabschluss: Ende des Wintersemester 2017

Spezielle Studienmodule/ vertiefte Ausbildungen:

- Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
- Molekulare Analyse neuroendokriner Tumore: Invasion und Angiogenese
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
- Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre
- Transfusionsmedizin und Regenerative Medizin

Famulaturen:

- Chirurgie, LKH Feldbach
- Innere Medizin, LKH Graz West
- Anästhesie, LKH Feldbach
- Radiologie, LKH Feldbach
- Innere Medizin, LKH Feldbach

Klinisches Praktisches Jahr:

- 8 Wochen, Allgemein öffentliches Krankenhaus Oberwart, Unfallchirurgie
- 8 Wochen, LKH Feldbach Neurologie
- 4 Wochen, Allgemeinmedizin (Dr. Claudia Gombotz, Mogersdorf)
- 4 Wochen, LKH Graz Süd-West, Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie

Besondere Kenntnisse und Interessen:

- Ausbildung zum Rettungssanitäter
- Fremdsprachen: Englisch
- Grundkenntnisse in Italienisch
- Laufen, Kampfsport, Natur, Reisen

6.2 Votum der Ethikkommission

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 27.06.2017

EK-Nummer: 28-482 ex 15/16
Studientitel: The impact of pre-therapeutically determined serological- inflammatory parameters in the prognosis of malignant pleural mesothelioma: a retrospective study.
Prüfer: Assoz.Prof. Priv.Doz. OA Dr. Jörg Lindenmann
Klin. Abtlg. für Thorax -u. Hyperbare Chirurgie, MUG
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Assoz.Prof. Priv.Doz. OA Dr. Jörg Lindenmann, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 1
CRO:
Antragsteller: Klin. Abtlg. für Thorax -u. Hyperbare Chirurgie, MUG
Ansprechpartner: cand.med. Benjamin Hafner

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 27.06.2016 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 27.05.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 27.06.2016

✓ Cover Letter DA Serologische Parameter bei MPM_EK Antrag Begleitschreiben 01	20.05.2016
✓ Antragsformular ECS	27.05.2016
✓ Originalprotokoll DA Serologische Parameter bei MPM_Konzeptformular V01 01	20.05.2016

Dokumente eingegangen am 31.05.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 27.06.2016

✓ Cover Letter unterschrieben	20.05.2016
✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	30.05.2016

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen

EK-Nummer: 28-482 ex 15/16

Votum (27.06.2016)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at, DfR-Nr. 210 9484, UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)
oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 27. Juni 2016



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



i.v. Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!