

Diplomarbeit

Beeinflusst die Wahl des therapeutischen Verfahrens
die Überlebenszeit bei malignem Pleuramesotheliom?

eingereicht von

Elisabeth Kößlbacher

Mat.Nr.: 0312952

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

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 28. Juni 2010

Elisabeth Kößlbacher

Anmerkung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Jedoch möchte ich ausdrücklich festhalten, dass die bei Personen verwendete maskuline Form im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter gilt.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner für ihre großartige Betreuung bedanken. Dank ihrer zuverlässigen Unterstützung bereitete mir die Erstellung dieser Arbeit viel Freude. Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Rektor Univ. Prof. Dr. Smolle für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ein großes Dankeschön schulde ich meinem Bruder Herrn Mag. Dr. Christian Kößlbacher. Ohne die Hilfe seiner vielfältigen Kenntnisse wäre die Erstellung dieser Arbeit mühsamer gewesen. Weiters möchte ich mich auch für seine gesamte Hilfe und Unterstützung während meines Studiums bedanken.

Danken möchte ich auch Hr. Alois Lassacher, der mir die arbeitsmedizinischen Vorsorgefragebögen zur Verfügung gestellt hat.

Vor allem möchte ich mich von ganzen Herzen bei meinen Eltern bedanken. Sie haben es mir ermöglicht diese wertvolle Ausbildung zu absolvieren und mich dabei immer liebevoll unterstützt!

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinen Freunden/innen und Studienkollegen/innen für den Zusammenhalt, den Rückhalt und die schöne Studienzeit bedanken!

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Spannweite der Therapieoptionen beim malignen pleuralen Mesotheliom reicht von rein symptomatischen Maßnahmen bis zur Pleuro-Pneumonektomie mit Pericard- und Zwerchfellresektion, verbunden mit Chemotherapie und Radiotherapie. Nach wie vor ist es unklar, ob chirurgische Maximal Eingriffe und eine multimodale antitumorale Therapie die Überlebenszeit positiv beeinflussen können. Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Single-Center Studie an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz dar. Anamnestiche und therapiebezogene Parameter wurden hinsichtlich derer Auswirkung auf die Überlebenszeit der Patienten untersucht.

Methoden: Für die Datenanalyse wurden Patienten, die im Zeitraum von 1993 bis 2009 wegen eines malignen pleuralen Mesothelioms in stationärer Behandlung waren, erfasst. Die erforderlichen Parameter wurden aus den Krankenakten und dem Krankenhausinformationssystem Medocs® erhoben. Die Daten von insgesamt 61 Patienten waren statistisch auswertbar.

Ergebnisse: Unter den 61 Patienten waren 47 Männer (77%) und 14 Frauen (23%). Das Durchschnittsalter lag bei 63,66 Jahre. Ein epitheloider Subtyp lag in 48 Fällen (78,7%), ein sarcomatoider Subtyp in 3 (4,9%) und ein biphasischer Subtyp in 10 Fällen (16%) vor. In den meisten Fällen wurde mehr als eine Therapieoption angewandt. Ein Debulking wurde bei 44 Patienten (72,1%), und eine extrapleurale Pneumonektomie bei 3 Patienten (4,9%) durchgeführt. Eine chemische Pleurodesse erfolgte bei insgesamt 20 Patienten, bei einigen davon auch mehrmals. Im Rahmen der resektiven Verfahren (Debulking oder Pneumonektomie) wurde bei 20 Patienten eine Photodyname Therapie (in 14 Fällen unter hyperbarer Oxygenation), bei 7 Patienten (11,5%) ein Zwerchfell-Ersatz und bei 6 Patienten (9,8%) ein Perikard-Ersatz durchgeführt. Eine zusätzliche Chemotherapie wurde bei 34 Patienten (55,7%) angewandt, eine Strahlentherapie erhielten 12 Patienten (19,7%). Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 18,3 Monate. Beim epitheloiden Subtyp lag das 5-Jahres Überleben bei 17%, Patienten mit anderen Typen überlebten maximal 20,6 Monate. Patienten mit positiver Raucheranamnese verstarben innerhalb 18,7 Monaten, bei Nichtrauchern betrug die 5-Jahres Überlebensrate 8,2% ($p=0,001$). Während initiale Fern-, Peritoneal – oder Lymphknotenmetastasen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten, überlebten Patienten mit G1 Grading (5-Jahres Überleben 21,7%) signifi-

kant länger als solche mit G2 bzw. G3 (Überlebenszeit 28 Monate; $p=0,019$). Debulking hatte keinen signifikant positiven Einfluss auf das Überleben des Gesamtkollektivs (medianes Überleben 17 vs 20 Monate ohne bzw. mit Debulking; $p=0,055$). Bei epithelialeem Subtyp überlebten Frauen signifikant länger ($p=0,029$). Chemotherapie alleine erzielte hier eine signifikante Erhöhung der Überlebensrate ($p=0,049$), Chemotherapie kombiniert mit Debulking ($p=0,262$) bzw. Debulking alleine ($p=0,071$) und andere Modalitäten ergaben keinen signifikanten Überlebensvorteil beim epithelialen Subtyp.

Conclusio: Es zeigte sich, dass durch die Gabe einer Chemotherapie und mittels Debulking die Überlebenszeiten der Patienten mit malignen pleuralen Mesotheliom verlängert werden können. Primär ausschlaggebend für die Prognose sind jedoch die Tumorhistologie und der Lebensstil der Patienten. So ergaben sich für den epitheloiden Subtyp signifikant längere Überlebenszeiten, und Raucher wiesen kürzere Überlebenszeiten auf als Nichtraucher.

Abstract

Background: The treatment options for malignant pleural mesothelioma range from “wait and see” to pleuro-pneumonectomy with resection of diaphragm and/or pericardium, combined with chemotherapy and radiotherapy. It is still unclear whether maximum surgical interventions and a multimodal antitumor treatment may prolong the survival time. The present study is a retrospective single-center trial conducted at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery, University Hospital of Graz. The aim of this study was to analyse the medical history and the therapeutic parameters regarding their effect on the survival time of mesothelioma patients.

Methods: Patients with malignant pleural mesothelioma, treated between 1993 and 2009, were included. The required parameters were collected from the hospital information System Medocs® and the patients` data sheets. The data of 61 patients were statistically analyzed.

Results: Out of 61 patients, 47 (77%) were male and 14 (23%) were female with a mean age of 63,66 years. 48 patients had an epitheloid subtype (78,7%), 3 (4,9%) a sarcomatoid and 10 (16%) a biphasic one. In most cases, more than one therapeutic method were applied. Debulking was performed in 44 patients (72,1%) and an extrapleural pneumonectomy in 3 patients (4,9%). Chemical pleurodesis was done in 20 patients, in some of them repetitively. In the course of resection (debulking or pneumonektomy), 20 patients had a photodynamic therapy (in 4 cases under hyperbaric oxygenation), diaphragmal resection was performed in 7 (11,5%), pericardial resection in 6 patients (9,8%). 34 patients (55,7%) underwent an additional chemotherapy, and 12 patients had radiotherapy (19,7%). The average survival time was 18,3 months. The 5 years survival was 17% in the epitheloid subtype, whereas patients with other subtypes survived for a maximum of 20,6 months. Smoking history was connected to death within 18,7 months, compared to an 8,2% 5-years survival rate in nonsmokers ($p=0,001$). Distant, peritoneal or lymph-node metastasis at the time of diagnosis had no significant influence on survival. With G1 Grading (5-year survival 21,7%) survival was significantly longer than with G2 or G3 (maximum survival 28 months; $p=0,019$). Debulking had no significant Influence on the survival of the total collective (median survival 17 vs. 20 months without and with debulking, respectively; $p=0,055$). Considering the epithelial subtype, women survived significantly longer than men ($p=0,029$). In this

subgroup, chemotherapy alone yielded a significant increase in the survival rate ($p=0,049$). Chemotherapy combined with debulking ($p=0,262$) debulking alone ($p=0,071$) and other modalities had no significant influence on survival of the epithelial subtype.

Conclusio: The study shows that chemotherapy and debulking can extend the survival time of patients with malignant pleural mesothelioma. Regarding the prognosis, the histology of the tumor and the lifestyle of the patients are crucial. Patients with an epitheloid subtype showed significantly longer survival times, and smokers showed shorter survival times than non smokers.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Abkürzungen und Glossar	ix
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Maligne pleurale Mesotheliom	2
1.2 Epidemiologie	4
1.3 Ätiologie	5
1.3.1 Asbest	5
1.3.2 Simian Virus 40 (SV40)	7
1.3.3 Erionit und genetische Prädisposition	8
1.4 Pathogenese	9
1.4.1 Chromosomale Aberrationen	9
1.4.2 Signaling Pathways	10
1.4.2.1 Epidermal Growth Factor (EGF)	11
1.4.2.2 PI3K/AKT und PDGFR Pathway	12
1.4.2.3 Vascular endothelial growth factor (VEGF)	12
1.5 Klinische Symptomatik	13
1.6 Diagnostik	14
1.6.1 Bildgebende Diagnostik	14
1.6.2 Invasive Diagnostik	16
1.6.3 Tumormarker	17
1.6.4 Tumorstaging	18
1.7 Prognose und Überleben	20

vii

1.8	Therapie	21
1.8.1	Chirurgische Verfahren	21
1.8.1.1	Chemische Pleurodese	21
1.8.1.2	Pleurektomie/Dekortikation	22
1.8.1.3	Extrapleurale Pneumonektomie (EEP).....	23
1.8.2	Chemotherapie	24
1.8.3	Strahlentherapie	25
1.8.4	Photodynamische Therapie (PDT).....	26
1.8.5	Multimodale Therapie	26
1.8.6	Therapie mit molekular gezielten Substanzen	27
1.9	Arbeitsmedizinische Vorsorge	28
2	Patienten und Methoden	29
3	Ergebnisse – Resultate	32
3.1	Allgemeine Ergebnisse.....	32
3.1.1	Patientenspezifische Ergebnisse	32
3.1.2	Tumorspezifische Ergebnisse.....	33
3.1.3	Diagnostische und therapeutische Interventionen	35
3.1.4	Postoperative Komplikationen	36
3.2	Überlebenszeit	37
3.2.1	Überlebenszeit und Begleitfaktoren	38
3.2.2	Überlebenszeit und therapeutische Interventionen.....	41
3.2.3	Epitheloider Subtyp – Einfluss von Debulking bzw. Chemotherapie auf die Überlebenszeit.	43
4	Diskussion	45
5	Literaturverzeichnis	50
	Anhang A – Arbeitsmedizinischer Vorsorgefragebogen	53
	Curriculum Vitae	57

Abkürzungen und Glossar

AP1	activator protein 1
α	Alpha
β	Beta
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEA	carcino-embryonales Antigen
c-Kit	Rezeptor-Tyrosinkinase
cm ²	Quadratcentimeter
COPD	chronisch obstructive Lungenerkrankung
CRS-207	Mesothelin-Tumorvakzine
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EEP	Extrapleurale Pneumonektomie
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Rezeptor
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
et al.	et altera
FeV1	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
Gy	Gray
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HGF	Hepatocyte growth factor
IU	Internationale Einheit
J	Joule
kDa	Kilodalton
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LeuM1	Tumormarker
LKH	Landeskrankenhaus
ml	Milliliter
mm	Millimeter

MM	malignes Mesotheliom
Morab009	monoklonaler Antimesothelin-Antikörper
MPM	malignes pleurales Mesotheliom
MRT	Magnetresonanztomographie
NF-kB	Nuclear Factor-KappaB
nm	Nanometer
OP	Operation
p	kurzer Arm des Chromosoms
p53	Tumorsuppressorgen
p14	Tumorsuppressorgen
p15	Tumorsuppressorgen
p16	Tumorsuppressorgen
p107	retinoblastoma <i>protein</i> -related phosphoprotein
pRb	Retinoblastom-Protein
p.a	posterior–anterior
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Rezeptor
PDT	Photodyname Therapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
q	langer Arm des Chromosoms
Raf	Proteinkinase
Ras	Protoonkogen
re.	Rechts
RNA	Ribonukleinsäure
ROS	Reactive Oxygen Species
R Stadium	Residualstadium
SMRP	Soluble mesothelin-related protein
SS1P	Immuntoxin
SV40	Simian Virus 40
Tag	Tumorantigen
TNM	Tumorklassifikation
μl	Mikroliter

VATS
VEGF
VO₂max
z.B.

videoassistierte Thorakoskopie
Vascular endothelial growth factor
maximale Sauerstoffaufnahme
zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich gesunde Pleura und malignes pleurales Mesotheliom	2
Abbildung 2: Histologische Befunde primärer Pleuratumoren (HE-Färbung)	3
Abbildung 3: Asbestfasern	6
Abbildung 4: EGFR Pathway im MPM.....	11
Abbildung 5: Thoraxröntgen mit MPM re.....	14
Abbildung 6: CT des Thorax mit MPM re.	15
Abbildung 7: Viscerale Tumordecortication.. ..	23
Abbildung 8: OP-Präparat nach EEP.	23
Abbildung 9: Studienablauf	30
Abbildung 10: Geschlechterverteilung in Prozent.....	32
Abbildung 11: Histologische Subtypisierung	33
Abbildung 12:Metastasierung und deren Häufigkeiten	34
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der therapeutischen Interventionen	36
Abbildung 14: Geschlechtsspezifischer Unterschied der Überlebenszeit	38
Abbildung 15: Überlebensfunktion in Abhängigkeit der Nikotinanamnese	39
Abbildung 16: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des epitheloiden Subtypes ...	40
Abbildung 17: Überlebensfunktion und histopathologisches Grading.....	41
Abbildung 18: Überlebensfunktion und Chemotherapiebehandlung.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Skriptoren des Staging-Systems	18
Tabelle 2: N-und M-Skriptoren des Staging-Systems	19
Tabelle 3: TNM Staging –System	19
Tabelle 4 Stadienstratifizierte mittlere Überlebenszeiten	20
Tabelle 5: Studienparameter	31
Tabelle 6: Art der Metastasen und deren Häufigkeiten	34
Tabelle 7: Therapeutische Interventionen und deren Häufigkeiten	35
Tabelle 8: Postoperative Komplikationen und deren Häufigkeiten	37
Tabelle 9: Zusammenhang Therapieverfahren und Überlebenszeiten.....	43
Tabelle 10: Zusammenhang Chemotherapie, Debulking und epitheloider Subtyp43	

1 Einleitung

Obwohl seit Jahren europaweit die Herstellung und Verwendung von Asbest verboten ist, steigt die Inzidenz des malignen Pleuramesothelioms stetig an, und ein Gipfel der Neuerkrankungen wird zwischen den Jahren 2010 und 2020 erwartet [1].

Die Symptome des Pleuramesothelioms sind in den Frühstadien sehr unspezifisch, daher wird die Erkrankung oft erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Prognose ist dann meist sehr schlecht und nach wie vor ist es unklar, welche therapeutischen Möglichkeiten die besten Heilungschancen erzielen können.

Diese Diplomarbeit untersucht erstmals jene Patienten, welche in den Jahren von 1993–2009 aufgrund eines Pleuramesothelioms am LKH Graz an der Abteilung für Thorax–und Hyperbare Chirurgie in stationärer Behandlung waren. Die therapeutischen Maßnahmen, sowie Geschlecht, Begleitfaktoren, Tumorstadien, Tumorphistologie jener Patienten wurden erhoben und deren Zusammenhang hinsichtlich Überlebenszeit miteinander verglichen.

Der erste Teil der Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie des malignen Pleuramesothelioms. Weiters wird auf die unterschiedlichen Therapieoptionen sowie Staging und Prognose eingegangen.

Der zweite Teil der Arbeit umfasst die Datenerhebung sowie die statistische Auswertung der erhobenen Daten.

Den Abschluss bildet eine umfassende Analyse der Ergebnisse.

1.1 Maligne pleurale Mesotheliom

Das maligne Mesotheliom (MM) ist ein Asbest-assoziiertes aggressives Tumor, das aus den Mesothelzellen der Pleura, des Peritoneums und des Perikards entstehen kann. Das maligne pleurale Mesotheliom (MPM) bildet dabei mit über 70% die häufigste Form, dargestellt in Abbildung 1 [2].

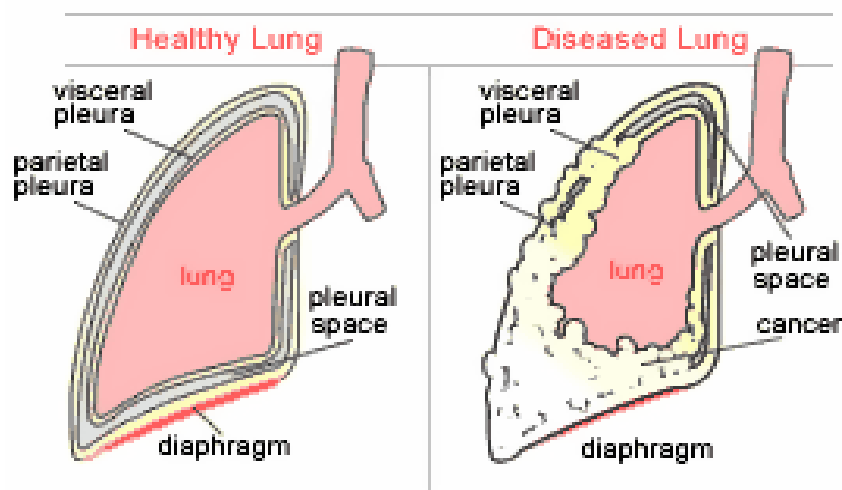


Abbildung 1: Vergleich gesunde Pleura und malignes pleurales Mesotheliom [3]

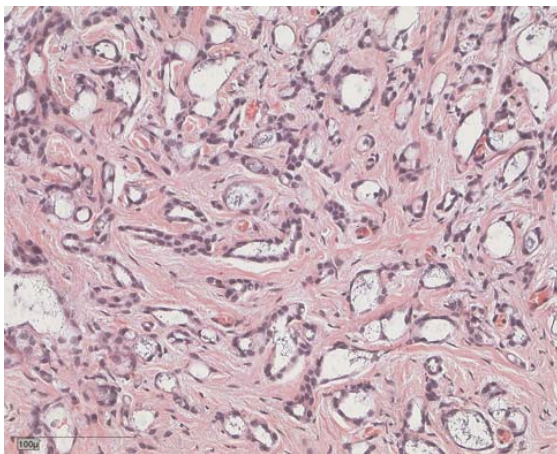
Makroskopisch zeigt das MPM ein diffuses Wachstum entlang der Pleura. In frühen Stadien werden kleinknotige Veränderungen nachgewiesen, die sich hauptsächlich im Bereich der Pleura parietalis manifestieren. Mit zunehmendem Tumorstadium konfluieren die Tumorknoten, es kommt zu einer Fusion der Pleurablätter und schließlich zu einer vollständigen Einscheidung und Kompression der Lunge durch eine bis mehrere Zentimeter dicke Tumorschicht. Im fortgeschrittenen Tumorstadium infiltriert der Tumor auch angrenzende Strukturen wie Lunge, Brustwand, Diaphragma und Mediastinum. Die Metastasierung ist vergleichbar mit Lungenkarzinomen, jedoch sind beim MPM Hirnmetastasen nur selten nachzuweisen [4; 5].

Mikroskopisch unterscheidet man beim MPM vier histologische Tumorsubtypen:

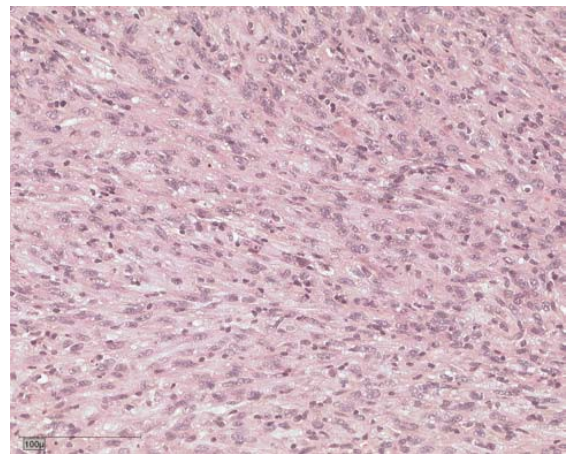
- Epitheloid
- Sarkomatoid
- Desmoplastisch
- Biphasisch

Das desmoplastische Mesotheliom stellt jedoch einen aggressiven Subtyp des sarkomatoiden Pleuramesothelioms dar [5].

Das **epitheliale MPM** ist gekennzeichnet von einem tubulo–papillären, bzw. einem mikroglandulären Wachstumsmuster, das **sarkomatoide MPM** hingegen besteht überwiegend aus spindelförmigen Zellen, wie in Abbildung 2 dargestellt.



a epitheloides Pleuramesotheliom



b sarkomatoides Pleuramesotheliom

Abbildung 2: Histologische Befunde primärer Pleuratumoren (HE-Färbung) [5]

Das **biphasische MPM** zeigt eine epitheloide - als auch eine sarkomatoide Differenzierung. Von der Gesamttumormasse aus gesehen, sollte dabei jede Komponente einen Mindestanteil von 10% ausmachen [4; 5].

Für die Prognose des MPM ist die histologische Differenzierung essentiell, wobei der epitheloide Subtyp mit einer besseren Prognose assoziiert ist [4; 5].

Prozentuell gesehen überwiegt der epitheliale Typ mit einem Anteil zwischen 40 und 60%. Für den sarkomatoiden Typ als auch für den biphasischen Typ wird ein Anteil zwischen 20 und 30% angegeben [5].

1.2 Epidemiologie

Das maligne Mesotheliom wurde erstmals im Jahre 1870 entdeckt, doch die Assoziation von Asbestexposition und Erkrankung stellte man erst im Jahre 1960 fest. Wagner et al. [5; 6] stellten Beobachtungen zwischen Bergmännern und deren Familien in Südafrika fest.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts war das maligne Pleuramesotheliom noch eine seltene Tumorerkrankung mit einer Inzidenz von 1 bis 2 Fällen pro 1.000.000 Einwohner im Jahr. Ein enormer Anstieg der Mesotheliom-Inzidenz zeigte sich zeitlich versetzt mit dem weltweiten Anstieg der Asbestherstellung und Asbestverarbeitung nach dem 2. Weltkrieg [2; 5].

Der Gipfel der Inzidenz des malignen Mesothelioms variiert zwischen den einzelnen Ländern. Während in Nordamerika bereits die maximale Inzidenzrate der malignen Mesotheliomen in den 90er-Jahren angegeben wurde, wird diese in anderen Ländern, wie auch in Europa in den Jahren 2015-2020 erwartet. [4]. Eine Inzidenz von etwa 250000 Neuerkrankungen wird für die nächsten 40 Jahre vorhergesagt [2].

Die Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Ausbruch der Krankheit wurde erst im Lauf der Jahre eingegrenzt: Sie beträgt etwa 30 Jahre mit einer Streubreite von 20–50 Jahren [2]. Dies erklärt auch, warum gerade in Europa die Inzidenzrate in den nächsten Jahren steigen wird, da die Herstellung und die Verwendung von Asbest in den 90er Jahren verboten wurde.

Der Altersgipfel des malignen Mesothelioms liegt bei 50–70 Jahren. Männer haben aufgrund ihrer stärkeren beruflichen Exposition ein höheres Risiko zu erkranken als Frauen [2].

1.3 Ätiologie

Die Asbestexposition ist wie eingangs erwähnt ein ursächlicher Faktor für die Entstehung eines malignen pleuralen Mesothelioms. In 80–90% der Mesotheliomfälle kann ein anamnestischer Kontakt mit Asbest nachgewiesen werden. Dennoch ist nicht nur Asbest alleine ätiologisch für das maligne pleurale Mesotheliom verantwortlich. Als weitere Ursachen für die Erkrankung sind virale Onkogene wie der Simian Virus 40 (SV 40), als auch die Inhalation weiterer faserförmiger Silikate, wie beispielsweise Erionit zu erwähnen. Auch therapeutische Interventionen wie Radiotherapie und die Verwendung von Thorotrast¹ können ein malignes pleurales Mesotheliom hervorrufen. Auch genetische Prädispositionen sind mitverantwortlich für die Erkrankung [2; 7].

1.3.1 Asbest

Die Bezeichnung *Asbest* leitet sich vom altgriechischen „*asbestos*“ ab und bedeutet so viel wie „unzerstörbar“. Asbest bezeichnet eine Gruppe natürlich vorkommender faserförmiger Silikate. Je nach der mineralischen Zusammensetzung, teilt man Asbest in zwei Gruppen ein: [2]

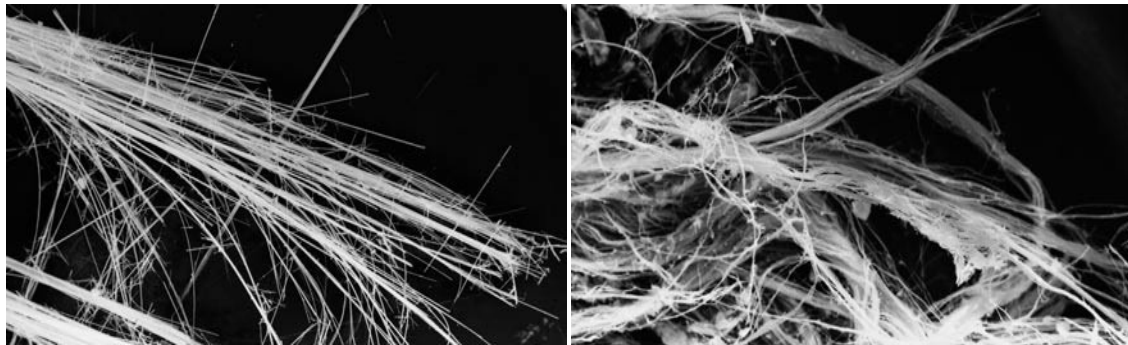
1. Gruppe der Serpentine:

Zu dieser Gruppe gehört das Chrysotyl (weißer Asbest). Morphologisch zeichnet sich diese Gruppe durch die gekräuselte und elastische Faserung aus. Der weiße Asbest wird industriell am häufigsten verwendet.

2. Gruppe der Amphibolen:

Dazu gehörend Crocidolite (blauer Asbest), Amosite (braune Asbest), Anthophyllite, Actinolite und Tremolite. Morphologisch unterscheidet sich diese Gruppe von der Gruppe der Serpentine durch die stäbchenförmige spröde Faserung.

¹ Röntgenkontrastmittel; wurde bis Mitte der 1950er Jahre verwendet



a) Krocidolite - Fasern (Amphibolasbest)

b) Chrysotil – Fasern (Serpentinasbest)

Abbildung 3: Asbestfasern [8]

Abbildung 3 zeigt die unterschiedliche Faserung des Amphibolasbestes und des Serpentinbestes. Die Krocidolite–Fasern sind von allen Asbestarten jene mit der höchsten Karzinogenität. Grund dafür sind die langen und dünnen Fasern, (vor allem $\geq 8 \mu\text{m}$ Länge und $\leq 0.25 \mu\text{m}$ Breite) da sie lange in der Pleura verweilen können [2].

Asbest zeichnet sich durch seine hervorragenden physikalischen und chemischen Eigenschaften aus. Dazu gehören z.B.: [8]

- Faserstruktur
- geringe Dichte
- Hohes Elastizitätsmodul
- Geringe thermische und elektrische Leitfähigkeit
- Hohe Hitzebeständigkeit
- Gute chemische Resistenz gegenüber Säuren (Krokydolith) und Laugen (Chrysotil)
- Alterungsbeständigkeit

Diese besonderen Eigenschaften führten dazu, dass Asbest in vielen industriellen Bereichen eingesetzt wurde. Erwähnenswerte Produkte sind z.B. Bodenbeläge, Dacheindeckungen, Fassadenverkleidungen, Fensterbänke, Abwasserrohre Dichtungsschnüre Isoliermaterial und vieles mehr [8].

1.3.2 Simian Virus 40 (SV40)

Das Simian Virus 40 (engl. „Affenvirus 40“) ist ein DNA–Virus und gehört zur Gattung der Polyomaviren. Die Übertragung des Virus auf den Menschen erfolgte im Jahre 1955–1963 mittels SV40 kontaminierten Impfstoffe gegen Poliomyelitis und adenovirale Infektionen. Diverse Studien behaupten, dass SV40 ein möglicher ätiologischer Faktor für die Entstehung eines Mesothelioms sein könnte. Durch Tierexperimente an Hamstern, konnte gezeigt werden, dass die intrapleurale Injektion von SV40 in 100% zur Entwicklung eines malignen pleuralen Mesotheliom führt [2; 9].

Auch in menschlichen Zellen zeigt das SV40 karzinogene Eigenschaften. Verantwortlich für die Zelltransformierung und die Induktion der Tumorbildung ist ein großes Tumorantigen (*Tag*), ein 90-kDa Protein, welches vom Virus produziert wird und sich überwiegend im Nukleus der SV40–infizierten und transformierten Zellen befindet. *Tag* bindet und inaktiviert Tumorsuppressorgene (Protein p53, pRb, p107, p130/Rb2, p300, und p400), deren Funktion es wäre, die Zelle vor dem Entarten zu schützen. Neben dem großen Tumorantigen produziert das SV40 auch ein kleines, im Zytoplasma vorkommendes Tumorantigen (*tag*). Dieses inaktiviert ebenfalls p53 und stimuliert die Mitose der Zellen [9].

SV40 konnte als onkogener Virus in den Zellen von malignen Mesotheliomen, in Hirntumoren, in Knochentumoren und in Lymphomen nachgewiesen werden. Studien der letzten Jahre belegten mittels verschiedenen Techniken², dass SV40 in malignen Mesotheliomen in 60% der Fälle vorkommt. Allerdings werden diese Ergebnisse teilweise bestritten. Der Grund dafür liegt in der Kontamination innerhalb der Labors durch die Arbeit mit Plasmiden, welche SV40 Sequenzen enthalten. Daher wird davon ausgegangen, dass es sich häufig um falsch-positive Ergebnisse handelt [2; 9].

Die Rolle von SV40 in der Ätiologie und Pathogenese des malignen pleuralen Mesothelioms bleibt somit umstritten und bedarf weiterer Erforschung.

² PCR, RNA in situ Hybridisierung, Western Blot und Immunfärbungen

1.3.3 Erionit und genetische Prädisposition

Erionit ist ein Silikat-Mineral und gehört zur Stoffgruppe der Zeolithe. Tierexperimente zeigen, dass Erionit ein potenzieller karzinogener Faktor für die Entstehung eines malignen pleuralen Mesothelioms ist. Sowohl durch die Injektion als auch durch die Inhalation von Erionit-Fasern kam es bei den untersuchten Raten in 100% zur Entwicklung eines malignen Mesothelioms [10].

Eine Studie konnte zeigen, dass in der Region Cappadocia (Türkei) in den Dörfern Karain, Tuzkoy und Sarihidir bei mehr als 50% der Dorfbewohner ein malignes Mesotheliom die Todesursache war. Zunächst ging man davon aus, dass der Grund für diese hohe Inzidenz das Erionit sei, welches für den Bau der Häuser in den drei Dörfern verwendet wurde. Auffällig war jedoch, dass die Erkrankung in bestimmten Familien gehäuft vorkam. Einige Wissenschaftler beschäftigten sich mit dieser Thematik und verglichen zuerst die chemische Zusammensetzung von Erionit in den Familienhäusern mit hoher Mesotheliom Inzidenz und den Familienhäusern mit niedriger Mesotheliom Inzidenz. Es wurde jedoch kein wesentlicher Unterschied gefunden. Dies erklärte somit nicht die Ursache für die schwankende Inzidenz. Stammbaumanalysen zeigten jedoch, dass die Mesotheliome in den Familien mit hoher Inzidenz autosomal dominant vererbt wurden. Nur wenige Mesotheliomfälle in nicht genetisch prädisponierten Familien wurden durch Erionitexposition verursacht. Somit ist das Auftreten von malignen Mesotheliomen in der Region Cappadocia durch die Erionitexposition in genetisch prädisponierenden Individuen zu erklären [11].

1.4 Pathogenese

Das maligne Mesotheliom entsteht durch neoplastische Transformationen der Mesothelzellen und ist verbunden mit genetischen Veränderungen, die Einfluss auf die Zellinteraktion, Zellproliferation und auf den Zelltod haben. Des Weiteren kommt es zur Aktivierung von „Signaling Pathways“, welche ebenso die Zellfunktion beeinflussen.

Der genaue Mechanismus, warum Asbestfasern ein malignes Mesotheliom induzieren, ist noch unklar. Der bisherige Wissensstand besagt: [12]

- Asbestfasern irritieren die Pleura. Wie tief die Fasern in die Lunge penetrieren können, ist abhängig von dem Verhältnis ihrer Länge und der Breite. (siehe Kapitel 1.3.1)
- Asbestfasern durchtrennen die Mitosespindel der Zellen und unterbrechen dadurch die Mitose. Die Folgen sind Aneuploidie und chromosomale Schäden
- Die Phagozytose von Asbestfasern führt zur intrazellulären Oxidation. Dabei werden toxische Sauerstoffradikale gebildet, welche DNA–Strangbrüche verursachen.
- Asbest aktiviert in den Mesothelzellen „Signalpathways“, welche die Zellfunktion ändern und das Tumorwachstum somit fördern.

Die Asbestfasern haben daher einen direkten, als auch einen indirekten Einfluss auf die Tumorenstehung.

1.4.1 Chromosomale Aberrationen

Dass genetische Veränderungen in der Pathogenese eines malignen pleuralen Mesothelioms eine Rolle spielen, wird auch durch die lange Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Ausbruch der Erkrankung verdeutlicht.

Obwohl keine spezifische chromosomale Veränderung bekannt ist, kommt es doch gehäuft zu wiederkehrenden Anomalien, darunter Monosomien für das Chromosom 4 und speziell für das Chromosom 22, des weiteren Polysomien für

die Chromosomen 5, 7, 20, sowie Verluste auf 1p21-p22, 3p21, 6q15-q21, 9p21-p22 und 22q12.

In 50% der MPM Fälle werden Deletionen auf dem Chromosom 9p13-p22 gefunden. In dieser Region sind drei Tumorsuppressorgene (p14, p15, und p16) lokalisiert. Diese Veränderungen können für die Transformation und Proliferation der Zellen wesentlich sein.

Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die Einbringung von den Proteinen p14 und p16 in Mesotheliom Zelllinien zum Zellzyklusrest führt. Diese Ergebnisse zeigen, dass p14, p15 und p16 und weitere benachbarte Gene am Chromosom 9p für die Entwicklung des MPM relevant sind [13].

1.4.2 Signaling Pathways

Die Übertragung externer Signale auf das Innere der Zelle erfolgt über Signal-Transduktionswege, sogenannte Signaling Pathways. Dabei werden zahlreiche Enzyme sowie Proteine aktiviert und diverse Faktoren (z.B. Wachstumsfaktoren) freigesetzt. Bei Beendigung der Signaltransduktionskaskade wird die Zellfunktion entsprechend verändert.

Dass auch Asbest Signaling Pathways in Gang setzt und diese für die Entstehung eines MPM Bedeutung haben, sowie Resistenzen gegenüber Chemotherapie zeigen, wird durch zahlreiche Studien bestätigt [13; 14; 15].

Die Aktivierung dieser Pathways erfolgt entweder direkt durch die Interaktion der Asbestfasern mit den an der Zelloberfläche liegenden Rezeptoren der Mesothelzellen und der Interaktion mit deren Integrine, oder durch die Generierung von Sauerstoffradikalen (reactive oxygen species, ROS) [15].

Folgende Wachstumsfaktoren spielen bei der Proliferation und Interaktion von Mesotheliomzellen eine wichtige Rolle: [13].

- Epidermal Growth Factor (EGF)
- Hepatocyte growth factor (HGF)
- Platelet-derived growth factors (PDGF) α und β

- Phosphoinositol 3-kinase (PI3K/AKT)
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Derzeit wird an Medikamenten gearbeitet, die diese Wachstumsfaktoren hemmen können.

1.4.2.1 Epidermal Growth Factor (EGF)

Der Epithermal Growth Factor (EGF) Rezeptor (EGFR) kommt in Mesothelzellen und in epidermalen Zellen der Lunge vor. Bei den malignen Mesotheliomen, besonders beim epithelialen Subtyp, kommt es zur Überexpression von Epidermal Growth Factor Rezeptor (EGFR), dargestellt in Abbildung 4.

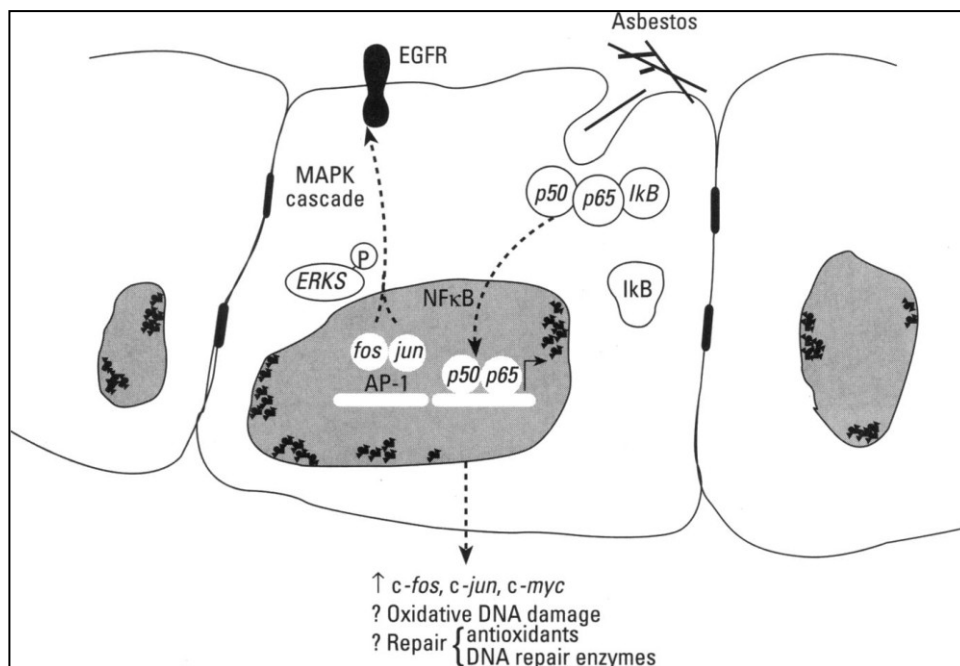


Abbildung 4: EGFR Pathway im MPM. [16]

Abbildung 4 zeigt eine schematische Darstellung der Aktivierung des EGFR Pathways durch Asbestfasern an der Zelloberfläche. Durch die direkte Interaktion der Asbestfasern mit dem EGFR erfolgt die Aktivierung des Ras-Raf-extracellulär signalregulierende Kinase (ERK) pathway, der die Expressions- und Transkriptions-Aktivität des Transkriptionsfaktors AP-1 reguliert. AP-1, ERK1/2, ERK 5 regulieren die Zellproliferation, die Zellmigration und sind dadurch mitverantwortlich für die neoplastische Transformation [13; 15].

1.4.2.2 PI3K/AKT und PDGFR Pathway

Die Aktivierung des Enzymes PI3K/AKT ist für die Entstehung von Tumoren von enormer Wichtigkeit. Das Enzym unterstützt die Zellproliferation, das Zellwachstum sowie das Zellüberleben durch die Aktivierung von NF- κ B.

NF- κ B ist in Mesotheliomzellen up-reguliert dadurch wird deren Überleben gefördert.

Bestandteile des PI3/AKT sind daher wichtige Zielstrukturen für die Entwicklung neuer Medikamente, um das Wachstum der Mesotheliomzellen zu inhibieren [15].

Dies gilt auch für das therapeutische Eingreifen in den PDGFR Pathway. PDGF wirkt als mitogener Faktor auf viele Zellen, um deren Sensitivität für andere Wachstumsfaktoren zu erhöhen. In Mesotheliomzellen werden PDGF- β Rezeptoren exprimiert, während in normalen Mesothelzellen PDGF- α Rezeptorformen vorkommen. Es wird angenommen, dass PDGF- β eine autokrine Stimulation an den Mesotheliomzellen ausübt [17].

1.4.2.3 Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Die Angiogenese spielt für das Wachstum und die Metastasierung von Tumoren eine wesentliche Rolle. Maligne Mesotheliome produzieren Angiogenesefaktoren, wie den vascular endothelial growth factor (VEGF). In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass die Blockade von VEGF das Wachstum von malignen Mesotheliomen reduziert. Der VEGF ist somit für die Prognose der Erkrankung ein wesentlicher Faktor [12; 18].

Auch Interleukin 8, ein Chemokin mit pro-angiogenese Funktion kommt in Mesotheliomzellen vor [13].

1.5 Klinische Symptomatik

Das klinische Bild des malignen pleuralen Mesothelioms ist anfangs unspezifisch. Die Erkrankung verläuft zunächst meist schleichend und symptomarm, weshalb zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnose oft drei bis sechs Monate vergehen können [19].

Dyspnoe und diffuse Thoraxschmerzen sind mit ca. 90% die häufigsten Symptome. Dyspnoe ist meist Folge eines ausgeprägten Pleuraergusses und die Thoraxschmerzen entstehen durch die Infiltration der Brustwand und der Intercostalnerven [6]. Weitere Symptome sind Hustenreiz, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und Fieber. In Spätstadien können Dysphagie und ein Horner Syndrom auftreten. Auffällig ist dann meist auch eine typische zur erkrankten Seite Haltung, die durch Schrumpfung der Intercostalräume bedingt ist [1; 19]. Eine Tumorausdehnung in das Perikard verursacht einen Perikarderguss, welcher die Dyspnoe verstärkt. Penetriert der Tumor das Zwerchfell und infiltriert das Retroperitoneum und das Peritoneum kann es in Folge zur Bildung eines Aszites kommen. Befällt der Tumor auch die kontralaterale Pleura, so entwickelt sich rasch eine respiratorische Globalinsuffizienz [19].

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich allerdings die meisten Patienten in einem körperlich guten Zustand [1].

Die physikalische Untersuchung ist beim MPM wenig aussagekräftig. Perkutorisch kann ein gedämpfter Klopfeschall, auskultatorisch ein abgeschwächtes Atemgeräusch festgestellt werden [4].

In 95% kommt das MPM unilateral vor, wobei mit 60% die rechte Seite häufiger betroffen ist. Die Krankheit manifestiert sich gehäuft bei Männern in der sechsten bis achten Lebensdekade [6].

1.6 Diagnostik

Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik wird das maligne pleurale Mesotheliom oft erst spät diagnostiziert bzw. anfänglich auch falsch interpretiert. Die Patienten können oft auf zahlreiche diagnostische Verfahren zurückblicken bis die Diagnose festgestellt wurde. Eine exakte und möglichst frühzeitige Diagnose ist für eine geeignete therapeutische Intervention und für das weitere Outcome der Patienten wichtig.

1.6.1 Bildgebende Diagnostik

Im **Thoraxröntgenbild** zeigt sich häufig ein Pleuraerguss, der im Frühstadium oft den einzigen pathologischen Befund darstellt. Der Erguss maskiert in vielen Fällen eine umschriebene pleurale Gewebsvermehrung oder disseminierte pleurale kno- tige Verdickungen. Diese Veränderungen können daher – wenn überhaupt – im Anfangsstadium nur nach Punktion des Ergusses im Röntgenbild sichtbar werden. Im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich ein semizirkuläres bzw. zirkuläres solides Wachstum mit Ummauerung der Lunge. Durch die Abnahme des Lungenvolu- mens kommt es zu einem mediastinalem Shift in Richtung erkrankter Seite [20]. Kalzifizierende oder nichtkalzifizierende Plaques können im Röntgenbild darge- stellt werden. Pleuraplaques sind häufige, meist asbestbedingte Veränderungen, die zum MPM assoziiert sein können, aber nicht als Frühzeichen eines MPM zu werten sind [4].



Abbildung 5: Thoraxröntgen mit MPM re. [20]

In Abbildung 5 sind die typischen unregelmäßigen Verdickungen der Pleura dar- gestellt. Das Zwerchfell ist schlecht abgrenzbar.

Die **Computertomographie (CT)** gilt als empfohlenes, diagnostisches Standardverfahren [20]. Mit Hilfe der CT des Thorax lassen sich Strukturen bis zu 3 mm darstellen, wodurch die beschriebenen Veränderungen (noduläre oder disseminierte Auflagerungen, Verbreiterungen der parietalen Pleura, Ausbreitung entlang der Interlobärsepten) detaillierter festgestellt werden können. Damit ist eine Verdachtsdiagnose auf MPM in frühen Stadien möglich [1]. Doch auch die CT weist in der Diagnose des MPM Einschränkungen auf. Teilweise kann die Infiltration von Thoraxwandstrukturen sowie die Differenzierung zwischen Befall von viszeraler und parietaler Pleura nicht sicher beurteilt werden. Die Aussagekraft hinsichtlich Infiltration des Zwerchfells, Mediastinums und Perikard ist nur begrenzt möglich. Auch die Beurteilung mediastinaler Lymphknoten ist eingeschränkt [20].



Abbildung 6: CT des Thorax mit MPM re. [19]

Mit der **Magnetresonanztomographie (MRT)** können zusätzliche topographische Informationen gewonnen werden. Hinsichtlich der Zwerchfellinfiltration lässt sich mit der CT eine diagnostische Genauigkeit von 55% und mit der MRT von 82% angeben. Auch bezüglich Spinalkanalinfiltration ist die MRT der CT eindeutig überlegen. Zur Beurteilung der mediastinalen Lymphknoten ergibt sich für die CT als auch für die MRT lediglich eine diagnostische Genauigkeit von etwa 50%.

Morphologische Veränderungen lassen sich mittels CT und MRT gut darstellen. Obwohl die CT als Standardverfahren in der Diagnose des malignen pleuralen Mesothelioms gilt, und die MRT wichtige Zusatzinformationen liefern kann, ist durch keines der beiden Verfahren eine definitive Diagnoseerstellung möglich.

Dafür ist die Gewinnung von Gewebe, nach Möglichkeit in Form von Biopaten mit immunhistochemischer Aufarbeitung, allenfalls aber cytologisches Material erforderlich [20].

Die **Positronen-Emissions-Tomographie (PET)** stellt regionale Unterschiede im Glucosemetabolismus dar. Da dieser Metabolismus in maligne transformiertem Gewebe höher ist als in gesundem, kann die PET Hinweise auf die Dignität liefern, und bei gesicherten Malignomen Metastasen lokalisieren helfen. Allerdings ist auch die PET nicht spezifisch und generiert sowohl falsch positive als auch falsch negative Befunde [4; 20].

1.6.2 Invasive Diagnostik

Obwohl die zytologische Untersuchung des Pleuraergusses grundsätzlich eine diagnostische Möglichkeit darstellt, können nur in einem Drittel der MPM Fälle maligne Zellen im Exsudat nachgewiesen werden [4]. Epitheloide Pleuramesotheliome können dabei eher durch eine zytologische Untersuchung diagnostiziert werden, während sarkomatoide Pleuramesotheliomen sich der zytologischen Untersuchung entziehen, da kaum Zellen abschleifen. Durch den zytologischen Befund alleine ist es dem Pathologen nicht immer möglich, zwischen neoplastischen und reaktiv veränderten Mesothelzellen zu unterscheiden [5].

Diagnostischer Standard ist die histologische Untersuchung. Mit Hilfe sonographischer- oder CT-gezielter Pleurastanzbiopsie kann bei entsprechend gelegenen Läsionen ein Stanzzyylinder für die histologische und immunhistochemische Untersuchung gewonnen werden [20]. Nach Routinebefundung auf der Basis einer Hämatoxylin-Eosin (H&E) Färbung erfolgt mittels Immunhistochemie die prognostisch und für die Planung der weiteren Therapie relevante Subtypisierung in epitheloides, sarkomatoides und biphasisches Pleuramesotheliom [4]. Aufgrund der Heterogenität des Tumors müssen große Gewebstücke entnommen werden, was mit Stanzbiopsien nicht immer gelingt. Negative pathologische Befunde nach Stanzbiopsien schließen daher ein Mesotheliom nicht aus. Mittels videoassistierter Thorakoskopie (VATS) können größere Proben an verschiedenen Stellen entnommen werden. Außerdem kann

ein Befall des Zwerchfells, der Lunge und des Perikards exploriert werden [20]. Bei entsprechender Erfahrung ist es auch möglich, hiläre und mediastinale Lymphknotenstationen zu biopsieren [19]. Mit Hilfe der VATS können somit fast in jedem Fall geeignete Gewebeproben für die exakte histologische Diagnose gewonnen werden [21]. Aufgrund der geringen Belastung des Patienten und der hohen Aussagekraft gilt die VATS als der Goldstandard in der Diagnosesicherung des MPM [20].

Mit Hilfe von immunhistochemischen Verfahren gelingt eine höhere diagnostische Abgrenzbarkeit des Mesothelioms gegenüber Adenokarzinomen und reaktiver Mesothelreizungen sowie eine bessere Differenzierung der histologischen Subtypisierung. Obwohl viele Marker wie Zytokeratin, Vimentin CEA, Leu M1, Calretinin eingesetzt werden, können nur charakteristische Befunde aber keine spezifischen Befunde für Mesotheliome erhoben werden [1].

1.6.3 Tumormarker

Zwei Tumormarker sind für das MPM bekannt. Mesothelin ist ein Oberflächen-Glycoprotein und kommt in normalen Mesothelzellen sowie in Mesotheliomen, Pancreas- und Ovarialtumoren vor. Soluble mesothelin-related protein (SMRP) wurde im Serum von 84% der Patienten mit MPM und nur in 2% der Patienten mit einer anderen pulmonologischen Erkrankung entdeckt. Bei mehr als 60% der Patienten wurde das SMRP zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nachgewiesen. Mit fortschreiten der Erkrankung steigt auch der SMRP Wert im Serum der Patienten an. Bei einigen asbestexponierten Patienten war das SMRP auch ein bis sechs Jahre bevor die Diagnose MPM gestellt wurde bereits im Serum erhöht. Geprüft wird derzeit die Verwendung von SMRP als Parameter zur Therapieüberwachung sowie die exakte Sensitivität und Spezifität von SMRP als Screeningtest [4; 6].

Studien zeigten, dass auch das Glycoprotein Osteopontin im Serum von Patienten mit MPM signifikant höher ist als bei asbestexponierten Patienten ohne MPM. Osteopontin könnte daher als Tumormarker für die Früherkennung eines MPM bei Patienten mit bekannter Asbestexposition eingesetzt werden [6].

1.6.4 Tumorstaging

Die International Mesothelioma Interest Group entwickelte 1994 ein Prognosekriterien-orientiertes TNM-Staging-System. Die Bezeichnung **T** steht für Primärtumor, **N** für regionale Lymphknoten und **M** für Fernmetastasen. Erstmals wurde es 1996 nach zweijähriger Überprüfung vorgestellt. Retrospektiv wurde das Staging-System erfolgreich an 131 Patienten validiert [22]. Die Tabellen 1-3 zeigen die TNM-Skriptoren des Staging-Systems.

Status	Betroffene Struktur	Charakteristika
TX	Die Ausdehnung des Primärtumors kann histopathologisch nicht bestimmt werden	
T0	Keine histologische Evidenz für einen Primärtumor	
T1a	Ipsilaterale parietale Pleura, mit mediastinaler und diaphragmaler Pleura	Kein Befall der viszeralen Pleura
T1b	Ipsilaterale Pleura unter Einschluss der mediastinalen und diaphragmalen Pleura	Versprengte Tumorfoci auch auf der viszeralen Pleura
T2	Jede ipsilaterale pleurale Oberfläche (parietal, mediastinal, pleural, viszeral)	<i>Wenigstens eine der folgenden Strukturen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Beteiligung des Zwerchfellmuskels • Konfluierende viszerale pleurale Tumorerde • Ausbreitung viszeraler Herde in das Lungengewebe
T3	Lokal fortgeschrittener, aber potentiell resezierbarer Tumor auf jeder ipsilateralen pleuralen Oberfläche	<i>Wenigstens eine der folgenden Strukturen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Beteiligung der Fascia endothoracica • Eindringen in das mediastinale Fettgewebe • Einzelner, komplett resezierbarer Tumorfokus bis in das Weichteilgewebe der Thoraxwand • Nicht transmurale Invasion des Perikards
T4	Lokal fortgeschrittener, technisch nicht resezierbarer Tumor auf jeder ipsilateralen pleuralen Oberfläche	<i>Wenigstens eine der folgenden Strukturen:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse oder multifokale Tumormassen der Brustwand, ohne/mit Rippenzerstörung • Direkte Durchwanderung des Zwerchfells in das Peritoneum • Direkte Ausbreitung in die kontralaterale Pleura • Direkte Ausbreitung in wenigstens ein mediastinales Organ • Direkte Ausbreitung in die Wirbelsäule • Direkte Ausbreitung bis in die Perikardinnenfläche mit Perikarderguss oder Myokarinfiltration

Tabelle 1: T-Skriptoren des Staging-Systems (modifiziert nach [22])

Status	Beschreibung
Nodus	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen bronchopulmonalen oder hilären Lymphknoten
N2	Metastasen in subkarinalen oder ipsilateralen mediastinalen oder Mammaria-interna-Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen Lymphknoten Metastasen in kontralateralen Mammaria-interna-Lymphknoten Metastasen in ipsi-/kontralateralen supraklavikulären Lymphknoten
Metastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: N- und M-Skriptoren des Staging-Systems (modifiziert nach [22]).

Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	Jedes T3	Jedes N1 oder N2	M0
IV	Jedes T4	Jedes N3	M0 oder M1

Tabelle 3: TNM Staging –System (modifiziert nach [22]).

Mit Hilfe dieses Staging-Systems können klinische Studien besser verglichen werden, außerdem ist eine Etablierung stadienassoziierter Therapieregime möglich. Das System setzt jedoch umfangreiche und aufwendige Untersuchungen voraus. Gerade die präzise Einteilung der T-Stadien ist mittels CT und MRT meist nicht möglich und bedarf zumindest einer thorakoskopischen Untersuchung, wenn nicht sogar einer Thoracotomie. Ebenso kann eine genaue Evaluierung des N-Status nur durch eine Mediastinoskopie erfolgen. Eine exakte Einteilung ist somit nur in spezialisierten Zentren möglich [22].

1.7 Prognose und Überleben

Die Prognose des malignen Pleuramesotheliom ist schlecht. Nach Erstdiagnose beträgt die mittlere Überlebenszeit eines nicht bzw. ausschließlich palliativ behandelten Patienten ca. 8 bis 12 Monate. Der histologische Subtyp gilt dabei als ein wichtiger Prognosefaktor, wobei die epitheliale Differenzierung mit einer besseren Prognose assoziiert ist [5]. Wie in Tabelle 4 ersichtlich spielt das Tumorstadium für die Prognose und die Überlebenszeit eine wichtige Rolle.

Stadium	MÜZ(Monate)
I (T1a/b N0 M0)	35
II (T2 N0 M0)	16
III (bis T3 bis N2 M0)	11,5
IV (bis T4 bis N3 bis M1)	5,9

Tabelle 4 Stadienstratifizierte mittlere Überlebenszeiten (modifiziert nach [22])

Die Cancer and Leukemia Group B und die European Organisation for Research and Treatment of Cancer kamen durch viele Studien zu dem Ergebnis, dass folgende Faktoren zu einer schlechteren Prognose führen: [22]

- Nichtepitheloide Histologie
- Schlechter Allgemeinzustand
- Brustschmerzen
- Alter über 75 Jahre
- Männliches Geschlecht
- Leukozytenzahl $8.3 \times 10^9/L$ oder mehr
- Thrombozytenzahl größer als 400000 μL
- LDH mehr als 500 IU/L

Meistens versterben die Patienten mit malignen pleuralen Mesotheliom an respiratorischem Versagen. Auch das Herzversagen verursacht meist durch eine konstriktive Perikarditis oder kardiale Arrhythmien zählen zu den Todesursachen. Bei intraabdominaler Ausbreitung kommt es zu intestinaler Obstruktion und zu Ascites.

1.8 Therapie

Für das MPM existiert keine generell akzeptierte Therapiemodalität, die als „Standard-Therapie“ anzusehen wäre. Es existieren nur wenige randomisierte klinische Studien, welche einzelne Therapieverfahren untereinander vergleichen [6]. Vor vielen Jahren führte die Behandlung der Patienten mit MPM zum therapeutischen Nihilismus, da der Tumor praktisch nicht auf die vorhandenen Therapiemöglichkeiten ansprach. Ein Großteil dieses Nihilismus ist gerechtfertigt, jedoch ist es nach heutigem Wissenstand denkbar, therapeutische Verfahren einzusetzen, die den Patienten eine bessere Palliation bieten, die Überlebenszeit verlängern und in seltenen Fällen auch eine Heilung ermöglichen [7].

1.8.1 Chirurgische Verfahren

Die chirurgischen Verfahren dienen beim MPM zwar in erster Linie der Diagnostik, in weiterem Sinne aber auch der palliativen, sowie in seltenen Fällen der kurativen Behandlung [7]. Die komplette chirurgische Entfernung des MPM wäre theoretisch gesehen die effektivste Behandlung, doch aufgrund des diffusen Wachstums des Tumors und der Tendenz, früh benachbarte Strukturen zu infiltrieren, ist dies de facto kaum möglich [6]. Drei chirurgische Verfahren werden für die Behandlung des malignen pleuralen Mesothelioms angewandt:

- Chemische Pleurodese mittels VATS
- Pleurektomie/Dekortikation
- Extrapleurale Pneumonektomie (EEP) mit fakultativer Erweiterung

Die Pleurodese und die Pleurektomie/Dekortikation sind palliative Behandlungsformen, während die radikale extrapleurale Pneumonektomie die einzige kurative Form der chirurgischen Verfahren darstellt [6; 23].

1.8.1.1 Chemische Pleurodese

Die chemische Pleurodese wird als palliative Therapie bei symptomatischem rezidivierendem Pleuraerguss angewendet. Das Ziel der Pleurodese ist die Beseitigung der Atemnot. Für ihre Durchführung wird eine vorherige, möglichst vollständige Ergussentfernung vorausgesetzt. Am besten gelingt dies mit Hilfe einer VATS aber auch durch alleinige Drainage ist es oft möglich, den Erguss optimal zu eva-

kuieren [23]. Anschließend wird eine sklerosierende Substanz durch das Thoraxdrain mittels Instillation oder Insufflation in den Pleuraspalt eingebracht [7]. Dadurch wird eine „chemische“, aseptische Entzündungsreaktion induziert, die zu einer Fusion der Pleurablätter führt. Dies verhindert die Bildung eines erneuten Ergusses.

Als aktive Substanzen werden meist Talkum, Doxycyclin und Bleomycin eingesetzt. Je früher das Verfahren zur Anwendung kommt, desto höher die Erfolgsrate im Hinblick auf Vermeidung von Rezidivergüssen. Ein kompletter Erfolg wird bei etwa 64% der Patienten erreicht. Eine Cochrane-Metaanalyse verglich 36 randomisierte Studien bei denen insgesamt 1.499 Patienten beteiligt waren. Sie bestätigte die Wirksamkeit der Pleurodese im Vergleich zur alleinigen Drainagetherapie. Talkum stellte dabei im Vergleich zu Bleomycin oder Tetracyclin die effektivste Sklerosierungssubstanz dar [23].

1.8.1.2 Pleurektomie/Dekortikation

Eine effizientere Behandlung um rezidivierende Pleuraergüsse zu verhindern stellt die Pleurektomie/Dekortikation dar [7]. Dabei wird ein „Debulking“ mit mechanischer Reduktion allen oberflächlich zugänglichen Tumorgewebes durchgeführt. Eine „Radikalität“ im Sinne von Lungenresektion oder Resektion von Thoraxwand, Pericard oder Zwerchfell wird jedoch bewusst vermieden. Dies verspricht bei relativ geringer Belastung für den Patienten eine langfristige Ergusskontrolle sowie die zumindest teilweise Reexpansion der Lunge und damit einen Gewinn an Lebensqualität [23]. Eine postoperative externe Radiatio wird allerdings durch das Belassen der Lunge erschwert.

Der Eingriff wird über eine offene Thorakotomie durchgeführt. Dabei werden alle erreichbaren Teile der parietalen und visceralen Pleura entfernt, dargestellt in Abbildung 7. Eventuell auftretende Luftfisteln an der Lungenoberfläche heilen fast immer innerhalb weniger Tage spontan ab [19].

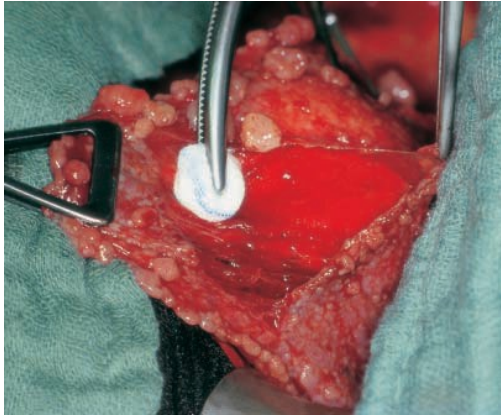


Abbildung 7: Viscerale Tumordecortication..[19]

Die Mortalität der Pleurektomie und Dekortikation ist an spezialisierten Zentren mit 1-2% gering. Postoperative Komplikationen umfassen Pleuraempyem, Hämatothorax, Funktionsstörungen des Zwerchfells, Wundheilungsstörungen und in seltenen Fällen einen Chylothorax infolge unbemerkter Läsion des Ductus thoracicus. Die Überlebenszeit nach Debulking liegt zwischen 9 und 20 Monaten [23].

1.8.1.3 Extrapleurale Pneumonektomie (EEP)

Die Extrapleurale Pneumonektomie ist die einzige chirurgische –theroretisch- kurative Behandlungsform für ein malignes pleurales Mesotheliom. Wie in Abbildung 8 dargestellt werden in einer En-bloc-Resektion die Lunge, die viszerale und parietale Pleura, die mediastinalen Lymphknoten sowie das Perikard und das Zwerchfell entfernt. Ziel dabei ist die vollständige Resektion des Tumors.

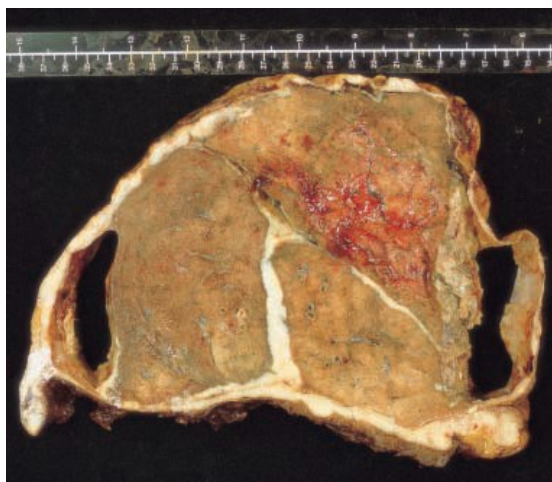


Abbildung 8: OP-Präparat nach EEP. [19]

Das Perikard und das Zwerchfell werden mittel Gore-Tex Transplantaten rekonstruiert. Die Operationsmortalität beträgt für diesen großen Eingriff 4-9% [23]. Das Operationsrisiko kann gesenkt werden indem man sorgfältig geeignete Patienten für den Eingriff auswählt. Folgende Selektionskriterien sprechen für die Durchführung einer EEP:[6]

- Stadium I oder II (selten Stadium III)
- Keine vorherige koronare Bypass Operation
- Kardiale Ejektionsfraktion >45%, keine signifikante kardiale Arrhythmie oder Dysfunktion
- Ausreichende Lungenfunktion
- Keine signifikante renale oder hepatogene Dysfunktion
- Geringer oder kein Brustschmerz
- Epithelialer histologischer Subtyp
- Keine vorherige Pleurektomie

Maximal 10-15% aller Patienten mit MPM entsprechen diesen Kriterien [6]. Postoperative Komplikationen sind häufig und prolongieren den Krankenhausaufenthalt [23]. In einzelnen Studien wurde berichtet, dass durch die EEP mit anschließender Chemotherapie und Radiotherapie bei Patienten mit epitheliale histologischem Subtyp, tumorfreien Resektionsrand und fehlenden Lymphknotenmetastasen die Überlebenszeit erhöht werden kann [24; 25]. Ein schlüssiger Beweis für die Effizienz der EPP ist jedoch nach wie vor ausständig.

1.8.2 Chemotherapie

Die systemische Therapie ist für komorbide Patienten, bei vorliegender Dissemination oder bei Vorhanden sein einer nicht epithelialen histologischen Subtypisierung oft die einzige mögliche Behandlungsform eines malignen pleuralen Mesothelioms [26]. Bis zum Jahre 2003 gab es kein standardisiertes Chemotherapie-schema zur Behandlung eines MPM. Studien zeigten nur sehr dürftige Ansprech-raten für Monotherapien mit Anthrazyklinen, Vincaalkaloiden, Antimetaboliten und Platin. Im Gegensatz dazu erreichte man mit Kombinationschemotherapien besse-re Ansprechraten. In diesem Zusammenhang sind platinhaltige den platinfreien

Kombinationen überlegen, wobei mit Cisplatin eine effektivere Wirkung als mit Carboplatin erzielt wird [27]. Die beste Ansprechrate für das inoperable MPM zeigt die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed, die daher heute als Standardtherapie gilt [27; 28]. Bei operablen pleuralen Mesotheliomen wird die Chemotherapie zunehmend als neoadjuvante und/oder als adjuvante Therapie eingesetzt [27].

1.8.3 Strahlentherapie

Die Effektivität der Strahlentherapie in der Behandlung eines malignen Mesothelioms ist umstritten und spielt eine untergeordnete Rolle. Es gibt kaum Studien zur alleinigen Radiotherapie und infolge sequentieller oder konkomitanter weiterer Therapien kann die Wirksamkeit der Radiotherapie nur schwer beurteilt werden. Generell sind die Mesotheliomzellen zwar strahlensensibler als z.B. die Zellen eines kleinzelligen Bronchiolarkarzinoms. Allerdings sind, um eine effiziente Wirksamkeit zu erreichen, Bestrahlungen des gesamten Hemithorax mit einer Dosis zwischen 55 und 70 Gy erforderlich. Diese hohe Dosis auf einem großen Areal führt meist schon nach zwei Monaten zu einem dramatischen Abfall der forcierten Vitalkapazität. Aufgrund der topographischen Nähe wichtiger Organe bereitet die technische Applikation der Bestrahlung mit dieser hohen Energie weitere Schwierigkeiten. In der Nähe sensibler Strukturen kann daher die erforderliche tumorizide Dosis gar nicht appliziert werden [22].

In der palliativen Behandlung kann die Strahlentherapie bei besonders schmerzhaften Tumorarealen eingesetzt werden. Dabei werden Einzeldosen von mindestens 4 Gy und 30-40 Gy Gesamtherddosen verwendet.

Eine weitere Anwendung der Strahlentherapie ist die prophylaktische Stichkanalbestrahlung um einer Verschleppung der Tumorzellen nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen entgegen wirken zu können. Retrospektive Studien ergeben jedoch für die prophylaktische Bestrahlung widersprüchliche Ergebnisse [27]. In zwei Studien wurde ein positiver Effekt der adjuvanten Strahlentherapie nach einer EEP im Sinne einer Verbesserung der lokalen Kontrolle beschrieben [22; 23].

1.8.4 Photodynamische Therapie (PDT)

Die Photodynamische Therapie (PDT) wird meist direkt nach einer EEP oder einer Pleurektomie/Dekortikation angewandt, mit dem Ziel ein Lokalrezidiv zu verhindern. Ein Photosensitizer, der sich überwiegend in malignen Zellen anreichert, wird 24-48 Stunden vor Beginn der Operation systemisch verabreicht. Das Zielvolumen wird nach der Operation mit Licht aus einem Argon-Dye-Laser und einer Wellenlänge von 630 nm bestrahlt. Innerhalb von ca. zwei Stunden wird eine Energie von ca. 100 J/cm^2 appliziert. Es kommt durch eine photochemische Reaktion des in den Tumorzellen gespeicherten Photosensitizers zur Bildung freier Sauerstoffradikale, die die Tumorzellen zerstören. Eine sekundäre toxische Wirkung im Tumorgefäßsystem führt auch zu Zelluntergang in Tumorbereichen, die nicht direkt belichtet wurden. Die Gewebepenetration liegt bei etwa 5 mm.

Die Patienten müssen nach der Therapie für ca. einen Monat eine direkte Sonneneinstrahlung meiden. Die mittlere Überlebenszeit beträgt bei Patienten nach der PDT 21 Monate im Stadium I und II, 8 Monate im Stadium III und IV, und insgesamt gesehen für alle Stadien 12 Monate. Eine randomisierte Phase III Studie verglich im Jahre 1997 die Tumordekortikation mit und ohne Durchführung einer anschließenden PDT kombiniert mit Immunchemotherapie. Dabei konnte jedoch kein Unterschied hinsichtlich mittlerer Überlebenszeit bzw. der Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs festgestellt werden [22].

1.8.5 Multimodale Therapie

Die multimodale Therapie besteht aus einer Kombination mehrerer therapeutischer Optionen, wobei konkomitant oder sequenziell gearbeitet werden kann. Häufige Kombinationen sind Chirurgie / Radiotherapie, Chirurgie / Chemotherapie, und Chirurgie / photodynamische Therapie. Aber auch mehrfache Kombinationen bzw. additive, intracavitäre Chemotherapien sind möglich. Der Effekt dieser Verfahren ist infolge der sehr unterschiedlichen Therapieprotokolle kaum zu evaluieren, da keine Vergleichbarkeiten gegeben sind. Bisherige Evaluationen haben jedoch gezeigt, dass multimodale Therapieformen, teilweise sehr aggressiv sind und keine Zunahme an Überlebenszeit brachten: Die mittlere Überlebenszeiten von 21 Monaten relativieren sich aufgrund der Tatsache, dass für die Durchführung einer multimodalen Therapie nur Patienten in frühem Tumorstadium mit epitheloider

Histologie und mit vorhandener guter körperlicher Verfassung geeignet sind, welche ohnehin eine günstigere Prognose aufweisen [22].

1.8.6 Therapie mit molekular gezielten Substanzen

Die Therapie mit molekular gezielten Substanzen hat sich bereits bei einzelnen soliden Tumoren bewährt. Mit ihrer Durchführung erhofft man sich auch beim MPM Erfolge. Aufgrund des hohen VEGF-Spiegel der MPM Patienten, der mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, liegt die Behandlung mit den monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab nahe. Dasselbe gilt für den EGFR-Inhibitor Erlotinib, dem VEGFR-, PDGFR und c-Kit Rezeptorhemmer Vatalanib und dem Ribonukleaseinhibitor Ranpirnase. Gegen das Oberflächenglykoprotein Mesothelin werden drei Substanzen getestet: Ein Immunotoxin SS1P, ein monoklonaler Anti-mesothelin-Antikörper Morab009 und das Mesothelin-Tumorvakzine CRS-207. Therapeutische Erfolge konnten sich mit diesen Substanzen noch nicht bestätigen. Weitere klinische Überprüfungen sind somit notwendig [27].

1.9 Arbeitsmedizinische Vorsorge

In vielen Industrieländern werden Asbest exponierte Arbeiter im Zweijahresrhythmus prophylaktisch von einem niedergelassenen Arzt untersucht. Diese Vorsorgeuntersuchung umfasst eine gezielte Anamnese mit anschließendem Status, eine p.a. Röntgenaufnahme und eine Spirometrie. Die Untersuchung orientiert sich an dem für die Silikose festgelegtem Programm.³

Aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Asbestexposition und dem Auftreten einer asbestbedingten Erkrankung könnte in den ersten 10-15 Jahren nach erstmaliger Exposition theoretisch auf eine Vorsorge verzichtet werden. Weiters ist das konventionelle Röntgen keine geeignete Methode zur Früherfassung von Asbest bedingten Veränderungen. Dennoch nützt man dieses engmaschige Vorsorgeprogramm um die Notwendigkeit der Sicherheitsmaßnahmen, wie das Tragen von Anzügen und Masken, aufzuzeigen. Des weiteren bietet die Vorsorgeuntersuchung die Arbeiter zur Nikotinabstinenz zu motivieren und so ein additives Krebsrisiko zu verhindern [29].

Um das Risiko Asbestexponierter Arbeiter zu berechnen, wurde der Begriff *Faserjahr (FJ)* definiert. Auf Grund epidemiologischer Studien ist eine Gefahr der Mesotheliomentstehung ab einer kumulativen Asbestdosis von 0,1 FJ zu erwarten.⁴ Das Risiko steigt mit zunehmender Dosis sowie der Expositionsdauer. Eine kumulative Dosis ist somit für die Entstehung einer asbestinduzierten Erkrankung bedeutender als eine punktuelle, einmalige hohe Exposition.

Arbeiter, welche eine kumulative Mindestdosis von 0,1 FJ aufweisen und bei denen der Expositionsbeginn weniger als 15 Jahre zurückliegt, werden alle 5 Jahre vorsorglich untersucht. Liegt der Beginn der Exposition mehr als 15 Jahre zurück, erfolgt die Untersuchung in Zweijahresabständen. Auf Wunsch der Arbeiter kann die prophylaktische Untersuchung auch im Rentneralter bis zum Lebensende durchgeführt werden. Zeigt sich bei der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung eine asbestinduzierte Veränderung, wird der Fall administrativ als Berufserkrankung weitergeführt [29].

³ Siehe Anhang A.

⁴ Anmerkung: Per Definition entspricht die Dosis von 0,1 Faserjahren (FJ) einer durchschnittlichen Arbeitsplatzkonzentration von 0,1 alveolengängigen Fasern pro ml Atemluft während eines Arbeitsjahres. Dieses wird mit rund 8 Stunden pro Tag, fünf Tage in der Woche und 48 Wochen pro Jahr berechnet.

2 Patienten und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv im Rahmen einer Single-Center Studie an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie an der Medizinischen Universitätsklinik Graz.

Nach Durchsicht der OP-Bücher wurden alle Patienten die im Zeitraum von 1993 bis 2009 wegen eines malignen pleuralen Mesothelioms in stationärer Behandlung waren erfasst.

Insgesamt ergab sich ein Kollektiv von 82 Patienten. Anschließend wurden die Krankenakten der Patienten elektronisch über das Krankenhausinformationssystem Medocs® oder in Papierform durchgesehen und alle relevanten Parameter für die retrospektive Studie erhoben. Im Rahmen dieser Studie wurden anamnestiche und therapeutische Parameter untersucht. Um eine Auskunft bezüglich Sterbedaten einiger Patienten zu erhalten wurden Standesämter telefonisch kontaktiert. Aufgrund zu geringen Datenmaterials wurden 21 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Es verblieben 61 Patienten die in die retrospektive Studie eingeschlossen wurden.

Die erhobenen Daten wurden in eine Excel®-Tabelle eingetragen, anonymisiert und mit Hilfe der Statistik-Software SPSS® ausgewertet.

Die Datenerhebung endete mit dem 01.02.2010. Bis dato wurde der Verlauf der Erkrankung und die Überlebenszeit der Patienten erhoben.

Der Studienablauf wird in Abbildung 9 graphisch dargestellt:

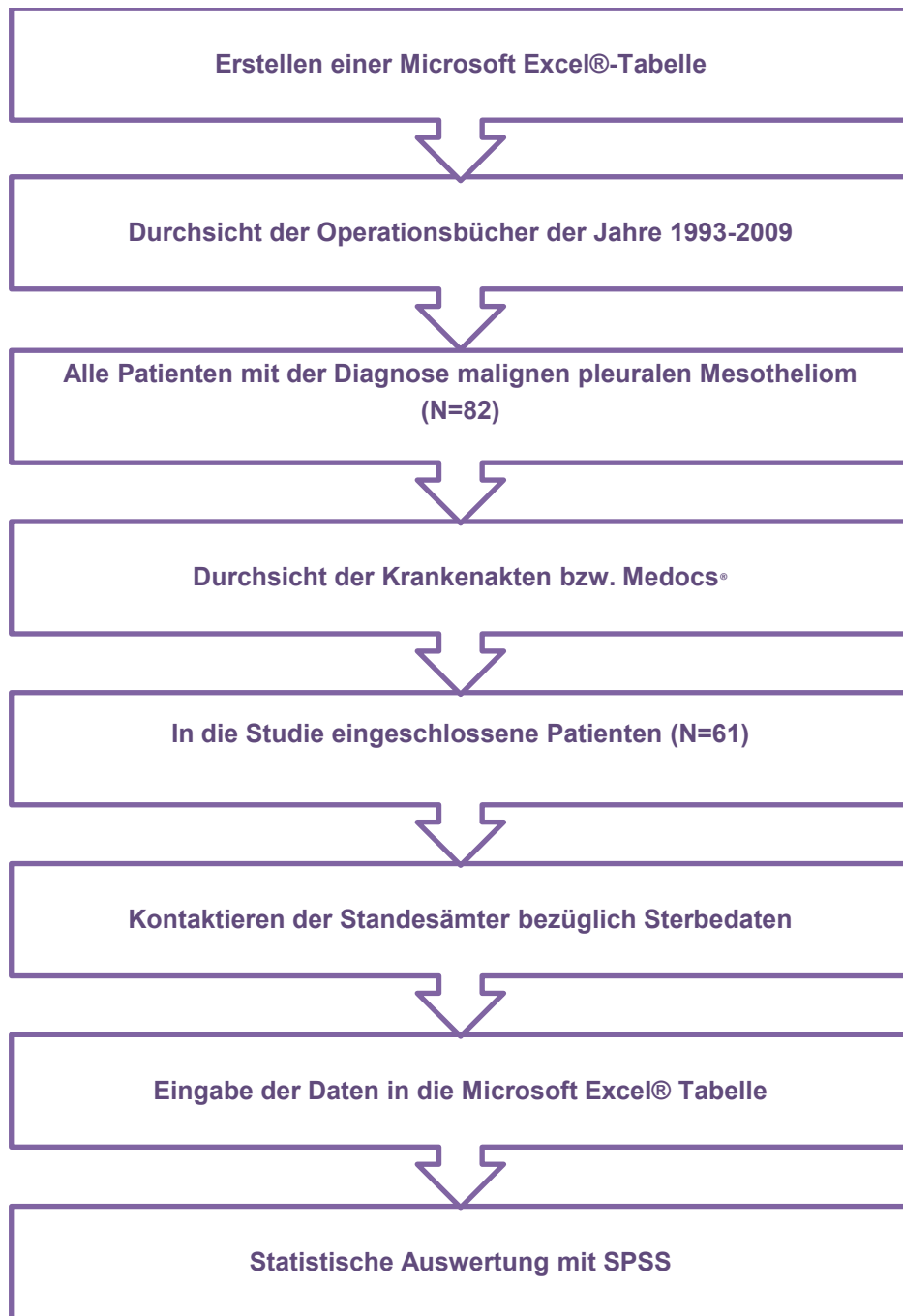


Abbildung 9: Studienablauf

Die Tabelle 5 zeigt jene Parameter, die mit Hilfe des Computersystems Medocs® und den Patientenakten erhoben wurden.

<p><u>Patientenspezifische Parameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Name, Vorname • Geburtsdatum • Weiblich • Größe • Gewicht • Nikotin • Asbest • Alkohol • COPD • FeV1 (Liter) • VO2max • KHK • pAVK • Allergien • Seite rechts • Erguss • Pneumothorax • Schrumpfung • Schmerzen 	<p><u>Tumorspezifische Parameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytopositiv • Epitheloid • Sarkomatoid • Biphasisch • Grading • Tumorstadium • Metastasen (Peritoneum, Leber, Lymphknoten, sonstige) • VATS • Datum VATS • Laparoskopie • Datum Laparoskopie • Datum der Operation • Pleurodese • Debulking • Pleuro-Pneumonektomie • Zwerchfellersatz • Perikardersatz • Chemotherapie • Radiatio • R Stadium • Reoperationen • Zahl der Reoperationen
<p><u>Komplikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachblutung • Chylothorax • Mucostase • Pneumonie • Pneumothorax • Pleuraempyem • Wundheilungsstörungen • Thrombose • Embolie • Myocardinfarkt • Rechtsherzversagen • Perioperativer Exitus 	<p><u>Parameter bzgl. des Aufenthaltes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensivdauer • Aufenthaltsdauer • Drainagedauer • Entlassungsdatum • Zahl der Wiederaufnahmen • Datum der letzten Kontrolle • Patient lebt • Sterbedatum

Tabelle 5: Studienparameter

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Allgemeine Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der retrospektiven Studie dargestellt. Insgesamt umfasst die Stichprobe mit der Diagnose eines malignen pleuralen Mesothelioms 61 Patienten. Davon waren 14 Personen (23%) weiblichen, und 47 Personen (77%) männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 63,66 Jahre mit einem Minimum von 34 Jahren und einem Maximum von 82 Jahren.

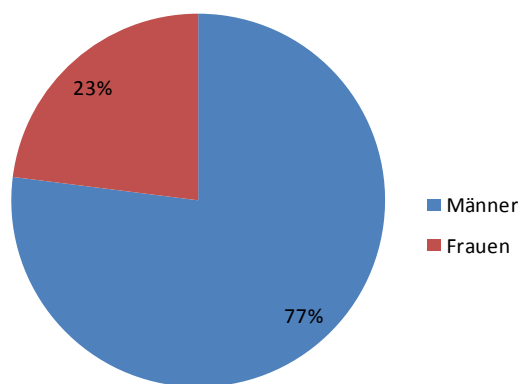


Abbildung 10: Geschlechterverteilung in Prozent

3.1.1 Patientenspezifische Ergebnisse

Unter dem Patientenkollektiv gaben 13 Personen (22,4%) an Raucher zu sein, bzw. in früheren Jahren geraucht zu haben. Ein regelmäßiger Alkoholkonsum wurde bei 37 Personen (63,8%) festgestellt. Bei drei Patienten konnten bezüglich Nikotinanamnese und Alkoholanamnese keine Angaben erhoben werden. Eine positive Asbestanamnese wurde bei 25 Patienten (41,7%) nachvollzogen. Bei einem Patienten war die Angabe fehlend.

Bezüglich Begleiterkrankungen und Krankheitssymptome ergaben sich folgende Ergebnisse: Die häufigste Begleiterkrankung war bei Diagnosestellung die COPD mit 19 Fällen (31,7%, keine Angabe in einem Fall). Weiters litten 11 Patienten (18%) an einer KHK, eine pAVK lag bei keinem der Patienten vor. An einer Allergie zu leiden wurde von 18 Patienten (29,5%) angegeben. Bei Diagnosestellung konnte bei 60 Patienten (98,4%) ein Erguss im Pleuraraum festgestellt werden.

Lediglich ein Patient wies keinen Erguss auf. Auch an Schmerzen zu leiden wurde von 59 Personen (96,7%) angegeben. Ein anfänglicher Pneumothorax zeigte sich bei 5 Patienten (8,2%) und eine Schrumpfung der betroffenen Lunge bzw. des betroffenen Hemithorax ebenso bei 5 Patienten (8,2%).

3.1.2 Tumorspezifische Ergebnisse

Der Tumor war bei 39 Patienten (63,9%) an der rechten Seite lokalisiert. Bei 23 Fällen (41,8%) ergab die zytologische Untersuchung des Pleuraergusses den hochgradigen Verdacht auf ein Mesotheliom. Bei 6 Patienten konnten diesbezüglich keine Daten erhoben werden.

Die histologische Subtypisierung der Tumorbiopsien bzw. Resektate zeigte folgende Resultate: Ein epitheloider Subtyp wurde in 48 Fällen (78,7%), ein sarcomatoider Subtyp in 3 (4,9%) und ein biphasischer Subtyp in 10 Fällen (16%) diagnostiziert.

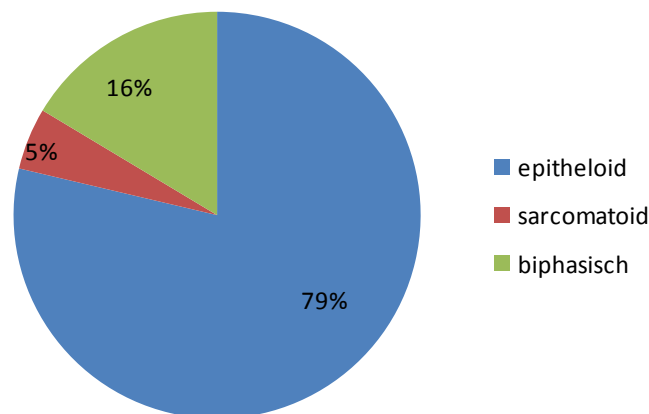


Abbildung 11: Histologische Subtypisierung

Tumorgrading

Das Tumorgrading⁵ teilte sich folgendermaßen auf: Von insgesamt 26 Fällen in denen ein Grading seitens der Pathologie erstellt werden konnte, wiesen 10 Patienten (38,5%) Grad 1, 13 Patienten (50%) Grad 2 und 3 Patienten (11,5%) Grad 3 auf. Bei 35 Fällen wurde kein Grading erstellt.

⁵ G1=gut differenziert, G2=mäßig differenziert, G3=schlecht differenziert

Metastasierung

Bereits zum Zeitpunkt der primären Diagnose wurden bei 32 Patienten (52,5%) Metastasen festgestellt. Im weiteren Verlauf kam es bei 17 Patienten (44,7%) zu einer sekundären Metastasierung.

Die Art der Metastasen und deren Häufigkeiten werden in Tabelle 6 aufgelistet.

Art der Metastase	Häufigkeit
Lymphknoten	32 Personen (52,5%)
Peritoneum	8 Personen (13,1%)
Lunge	6 Personen (11,5%)
Haut	3 Personen (4,9%)
Knochen	3 Personen (4,9%)
Thoraxwand	3 Personen (4,9%)
Leber	2 Personen (3,3%)
ZNS	1 Person (1,6%)
Nebenniere	1 Person (1,1%)
Adnexe	1 Person (1,1%)

Tabelle 6: Art der Metastasen und deren Häufigkeiten

Bei 2 Patienten (3,3%) konnte die Lokalisation der Metastasen nicht erhoben werden. Die folgende Abbildung 12 veranschaulicht graphisch die Häufigkeiten der Metastasierung.

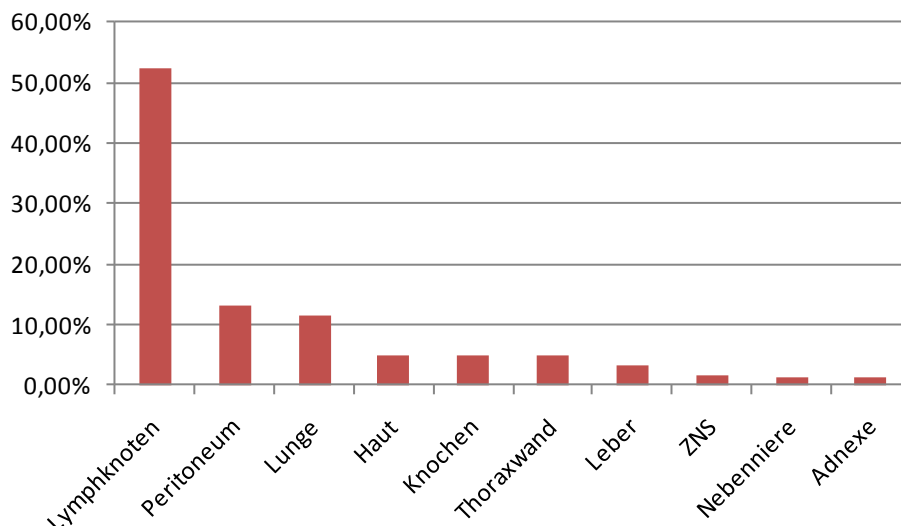


Abbildung 12: Metastasierung und deren Häufigkeiten

Aus Abbildung 12 ist deutlich zu erkennen, dass am Häufigsten Lymphknoten Metastasen auftreten.

3.1.3 Diagnostische und therapeutische Interventionen

Die VATS, welche als Goldstandard in der Diagnosesicherung des MPM gilt, wurde bei 55 Patienten (90,2%) durchgeführt. Bei lediglich 6 Patienten (9,8%) wurde die Diagnose ohne VATS gestellt. Eine diagnostische Laparoskopie wurde bei 3 Patienten (4,9%) aufgrund suspekten Befalls des Peritoneums durchgeführt.

Die therapeutischen Interventionen und deren Häufigkeiten werden in der Tabelle 7 aufgelistet:

Intervention	Häufigkeit
Pleurodese	20 Fälle (32,8%)
N1	13 Fälle (21,3%)
N2	02 Fälle (3,3%)
N3	01 Fall (1,6%)
N4	02 Fälle (3,3%)
N5	01 Fall (1,6%)
N6	01 Fall (1,6%)
Debulking	44 Fälle (72,1%)
PDT	20 Fälle (32,8%)
HBO	14 Fälle (23,0%)
Pleura-Pneumonektomie	03 Fälle (4,9%)
Chemotherapie	34 Fälle (55,7%)
Radiatio	12 Fälle (19,7%)

Tabelle 7: Therapeutische Interventionen und deren Häufigkeiten

Großteils wurde bei den Patienten eine multimodale Therapieform angewendet, d.h., dass ein Patient nicht nur mit einer, sondern mit mehreren der aufgelisteten therapeutischen Möglichkeiten behandelt wurde.

Wie aus der Tabelle 7 ersichtlich ist, wurde ein Debulking bei 44 Patienten (72,1%) und damit am häufigsten durchgeführt. Eine chemische Pleurodese erfolgte insgesamt bei 20 Patienten, bei einigen davon auch mehrmals. Im Rahmen der resektiven Verfahren (Debulking oder Pneumonektomie) wurde bei 20 Patienten eine Photodynamische Therapie (in 14 Fällen unter hyperbarer Oxygenation), bei

7 Patienten (11,5%) ein Zwerchfell-Ersatz und bei 6 Patienten (9,8%) ein Perikard-Ersatz durchgeführt.

Chemotherapie bzw. Radiatio wurden sowohl als Adjuvans nach resektiven Verfahren als auch als Therapie nach alleiniger Pleurodese angewandt.

Der prozentuelle Anteil der therapeutischen Interventionen ist noch einmal in Abbildung 13 graphisch aufgeschlüsselt, wobei häufig mehrere therapeutische Interventionen pro Patient zur Anwendung kamen.

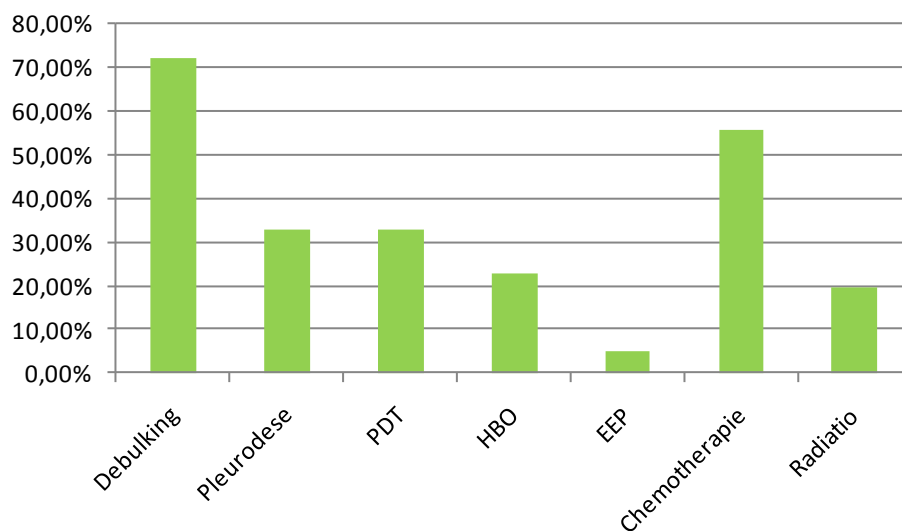


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der therapeutischen Interventionen

Nur bei 3 Resektionen konnte ein histopathologisches R0-Stadium (kein Residualtumor) erzielt werden. Alle übrigen Patienten wiesen R1 oder R2-Resektionen auf.

3.1.4 Postoperative Komplikationen

Die Inzidenz postoperativer Komplikationen war gering. Aufgrund der vielfach eingesetzten multimodalen Therapie und der geringen Zahl an postoperativen Komplikationen ist ein Zusammenhang zwischen den einzelnen therapeutischen Maßnahmen und den postoperativen Komplikationen nicht ersichtlich. Die Tabelle 8 liefert einen allgemeinen Überblick über die erhobenen postoperativen Komplikationen und deren Häufigkeiten.

Postoperative Komplikation	Häufigkeit
Nachblutung	6 Fälle (9,8%)
Chylothorax	2 Fälle (3,3%)
Mucostase	6 Fälle (9,8%)
Pneumonie	2 Fälle (3,3%)
Pneumothorax	8 Fälle (13,1%)
Pleuraempyem	5 Fälle (8,2%)
Wundheilungsstörung	6 Fälle (9,8%)
Thrombose	4 Fälle (6,6%)
Embolie	2 Fälle (3,3%)
Myocardinfarkt	1 Fall (1,6%)
Rechtsherzversagen	2 Fälle (3,3%)

Tabelle 8: Postoperative Komplikationen und deren Häufigkeiten

Eine Reoperation wurde in 10 Fällen (16,4%) durchgeführt. Kein Patient verstarb perioperativ.

3.2 Überlebenszeit

Von den insgesamt 61 Patienten waren am Ende der Datenerhebung nur mehr 10 Patienten (16,4%) am Leben. Die statistische Auswertung zeigte, dass die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten bei 18,3 Monaten lag. Bei den Frauen beträgt die mittlere Überlebenszeit 41,4 Monate mit einer unteren Grenze von 17,6 Monaten und einer oberen Grenze von 65,3 Monaten. Bei den Männern liegt die durchschnittliche Überlebenszeit bei 16,9 Monaten (12,7 bis 21 Monate).⁶

Die folgende Abbildung 14 zeigt die Überlebenskurven von Männern und Frauen. Der Unterschied ist bei einem Signifikanzlevel von $p < 0,05$ gerade nicht signifikant ($p = 0,06$).

⁶ Anmerkung: 95% Konfidenzintervall

Überlebensfunktionen

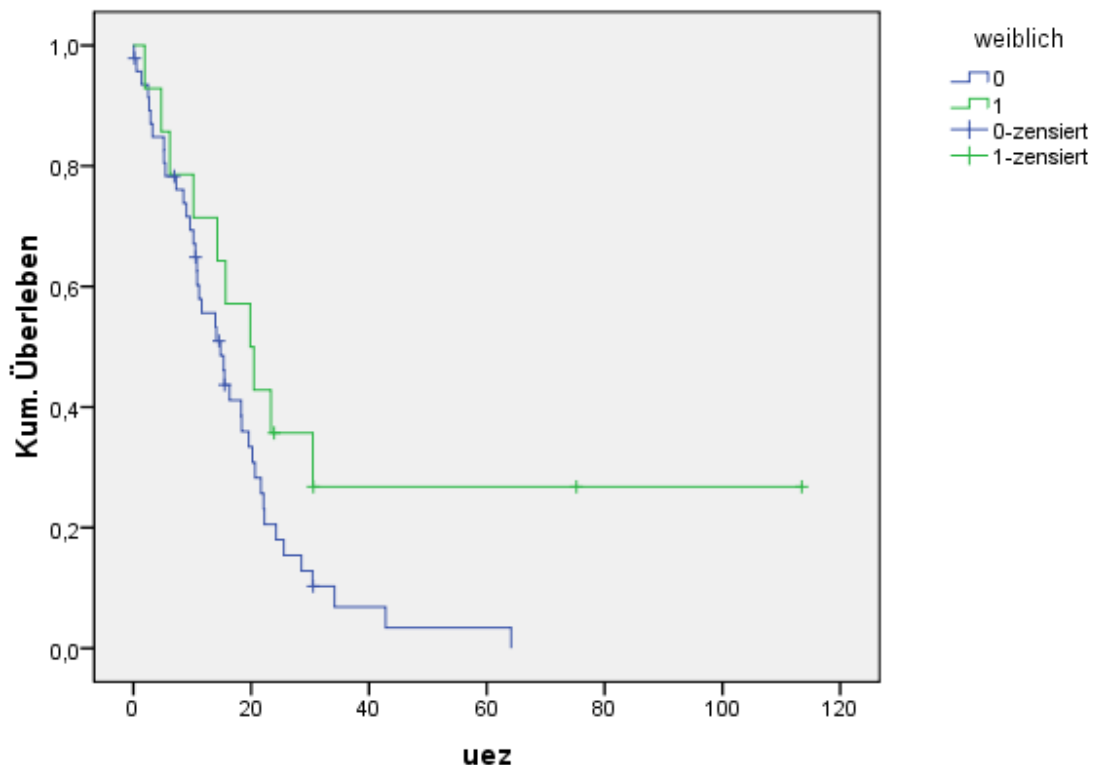


Abbildung 14: Geschlechtsspezifischer Unterschied der Überlebenszeit

Eine zusätzliche Ursache für das in der Tendenz längere Überleben der Frauen in diesem Kollektiv waren möglicherweise zwei langzeitüberlebende Patientinnen mit einer genetischen (familiär ohne Asbestbelastung aufgetretenen) Form des Pleuramesothelioms.

3.2.1 Überlebenszeit und Begleitfaktoren

Bezüglich der erhobenen Begleiterkrankungen und Begleitfaktoren wie Alkoholkonsum, Asbestexposition, COPD, KHK, Allergien, Schrumpfung und Schmerzen konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden. Jedoch zeigt diese Studie, dass die Nikotinanamnese einen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenszeit hat.

Abbildung 15 zeigt den Zusammenhang zwischen Nikotinanamnese und Überlebenszeit.

Überlebensfunktionen

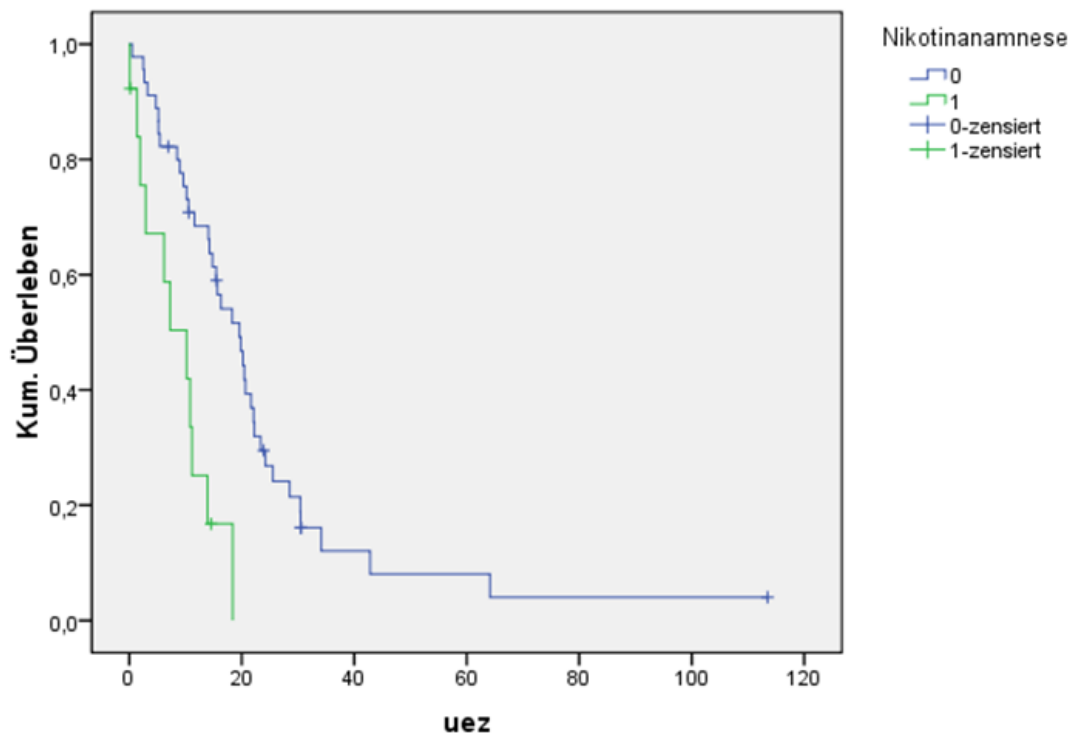


Abbildung 15: Überlebensfunktion in Abhängigkeit der Nikotinanamnese

Die statistische Analyse zeigt einen hochsignifikanten ($p=0,00$) Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und Überlebenszeit bei Pleuramesotheliom: Raucher wiesen eine kürzere Überlebenszeit auf als Nichtraucher.

Keine statistische Signifikanz konnte bezüglich Größe, Gewicht und Alter des Patienten festgestellt werden. Auch die Tatsache, ob die rechte Seite der Lunge oder die linke Seite betroffen war spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle. Ebenso wenig hat das Vorhandensein von Mesotheliomzellen in der Pleuraergussflüssigkeit einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Patienten mit epitheloidem Subtyp überlebten dagegen signifikant länger als Patienten mit anderen Subtypen ($p=0,02$). Abbildung 16 zeigt die Überlebensfunktion.

Überlebensfunktionen

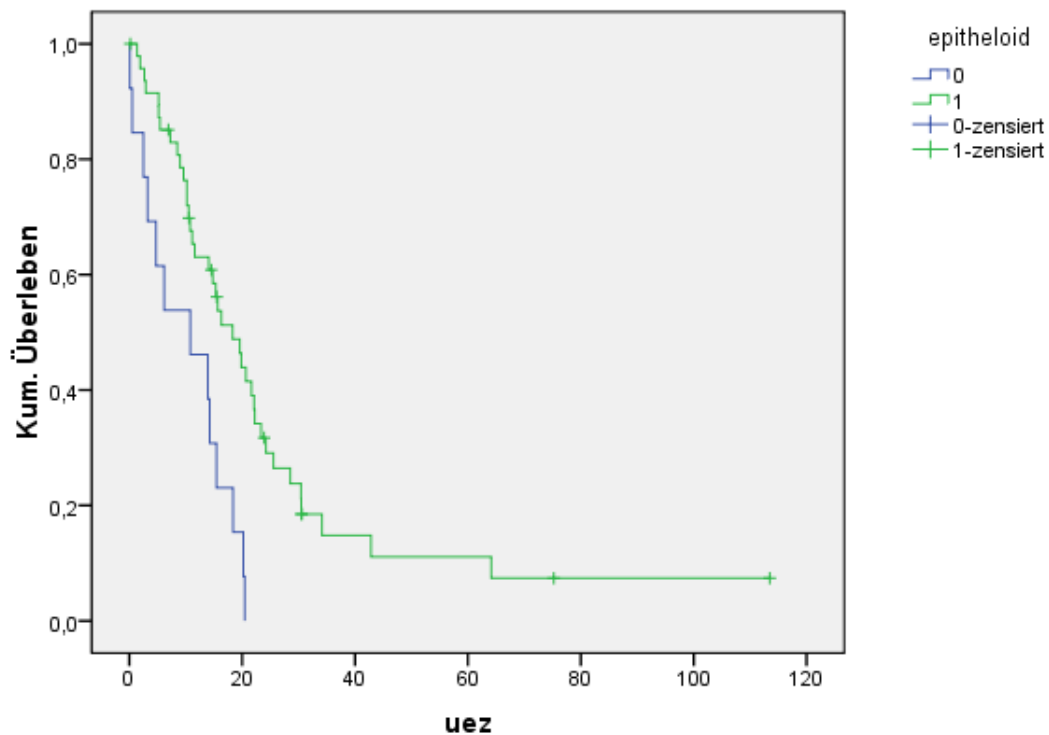


Abbildung 16: Überlebensfunktion in Abhängigkeit des epitheloiden Subtypes

Auch die histomorphologischen Differenzierungsgrade weisen einen Zusammenhang mit den Überlebenszeiten auf. Der histopathologische Grad 1 weist eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit auf als die Grade 2 und 3 ($p=0.019$).

Abbildung 17 zeigt graphisch den Zusammenhang zwischen den G Stadien und der Überlebenszeit.

Überlebensfunktionen

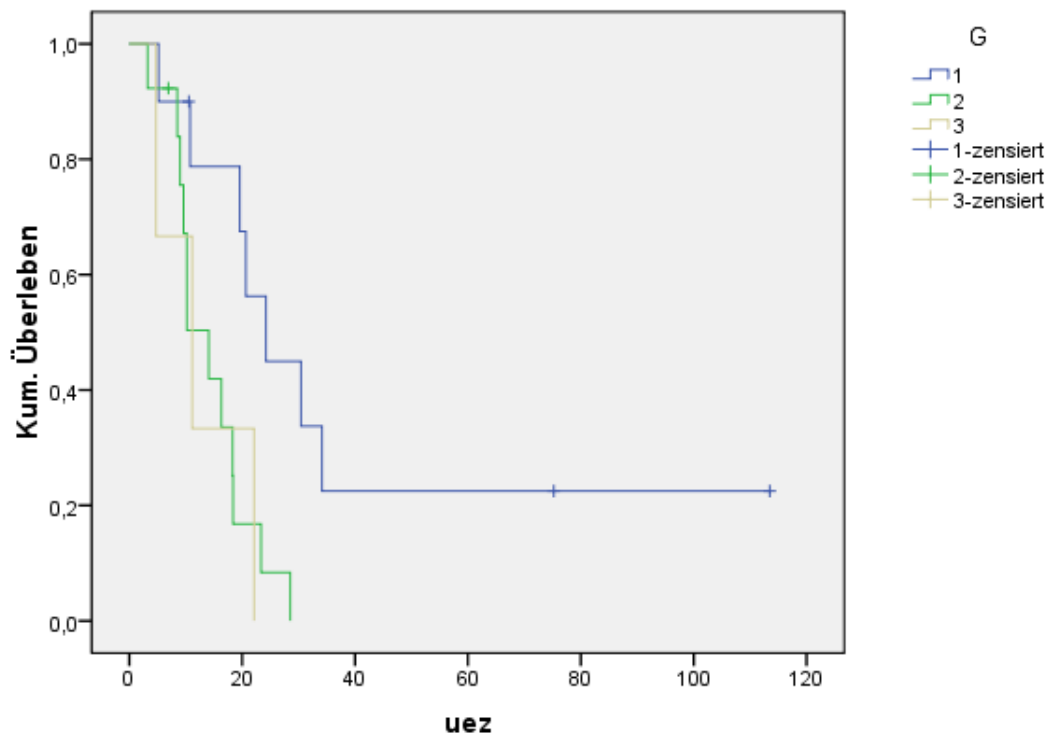


Abbildung 17: Überlebensfunktion und histopathologisches Grading

Das Vorhandensein von Metastasen unterschiedlicher Lokalisation weist in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit auf. Eine mögliche Begründung hierfür liegt in der verhältnismäßig kleinen Stichprobe.

3.2.2 Überlebenszeit und therapeutische Interventionen

Debulking führte zwar im Vergleich mit anderen Therapieverfahren zu einer numerisch längeren Überlebenszeit, allerdings war diese statistisch knapp nicht signifikant ($p=0,055$). Der einzige statistisch signifikante Zusammenhang zwischen chirurgischem Therapieverfahren und Überlebenszeit bestand beim Perikardersatz ($p=0,038$). Hierbei zeigte sich eine deutlich verkürzte Überlebenszeit. Für die weiteren chirurgischen Eingriffe konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Überlebenszeit festgestellt werden.

Zusätzlich im Rahmen des Debulking durchgeführte PDT mit oder ohne HBO erhöhten die Überlebenszeit ebenfalls nicht signifikant. Auch die Radiatio führte zu keinem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem nicht-bestrahlten Kollektiv.

Demgegenüber wiesen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, im Gesamtkollektiv eine signifikant längere Überlebenszeit auf als solche, die nicht chemotherapiert worden waren ($p=0,042$) (siehe Abbildung 18).

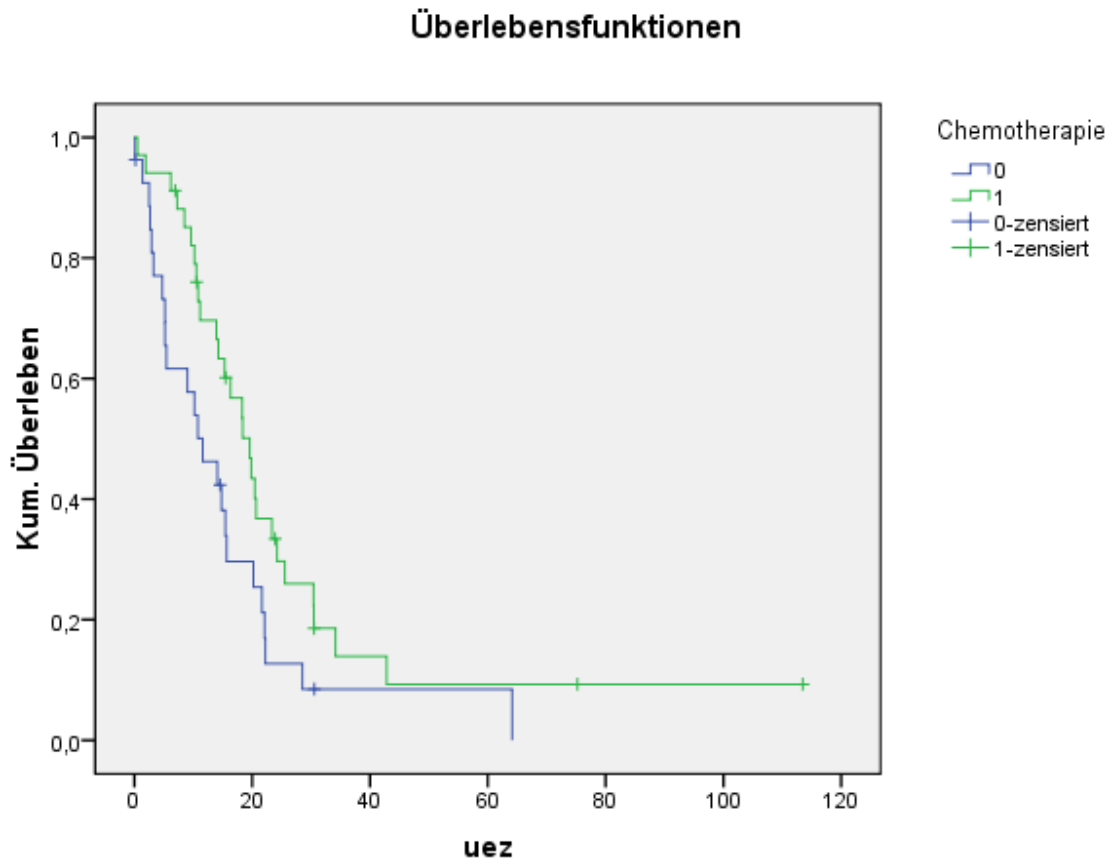


Abbildung 18: Überlebensfunktion und Chemotherapiebehandlung

Tabelle 9 zeigt die p Werte der therapeutischen Interventionen in Zusammenhang mit der Überlebenszeit.

Therapieverfahren	p Wert
Pleurodese	0,66
Debulking	0,055
PDT	0,35
HBO	0,527
EEP	0,652
Zwerchfellersatz	0,811
Perikardersatz	0,038
Radiatio	0,993
Chemotherapie	0,042

Tabelle 9: Zusammenhang Therapieverfahren und Überlebenszeiten

Bezüglich postoperativer Komplikationen und deren Auswirkung auf die Überlebenszeit konnte abgesehen vom Rechtsherzversagen kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Für das Rechtsherzversagen ergab sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p=0,000$).

3.2.3 Epitheloider Subtyp – Einfluss von Debulking bzw. Chemotherapie auf die Überlebenszeit.

Stellt man eine Analyse des Einflusses von Debulking bzw. Chemotherapie allein oder in Kombination auf epitheloiden bzw. nicht-epitheloiden Subtyp her, ergeben sich für die Überlebenszeit folgende Signifikanzen (siehe Tabelle 10).

Chemotherapie	Debulking	epitheloid	p-Wert
0/1	1		0,293
0/1	0		0,045
0/1	1	1	0,262
0/1	1	0	0,587
0/1	0	1	0,049
0/1	0	0	0,918

Tabelle 10: Zusammenhang Chemotherapie, Debulking und epitheloider Subtyp

Die Patienten mit Debulking und zusätzlicher Chemotherapie zeigten keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeiten im Vergleich zu den Patienten die keine adjuvante Chemotherapie erhielten ($p=0,293$). Demgegenüber zeigten Patienten, bei denen kein Debulking durchgeführt wurde längere Überlebenszeiten wenn sie mit einer Chemotherapie behandelt wurden ($p=0,045$). Generell zeigten diese Testergebnisse, dass wenn ein Debulking durchgeführt wurde, mit oder ohne Chemotherapie behandelt kein signifikanter Unterschied gegenüber Patienten ohne Debulking hinsichtlich Überlebenszeiten besteht, egal ob es sich dabei um einen epitheloiden oder nichtepitheloiden Subtyp handelt.

Die Patienten bei denen kein Debulking durchgeführt wurde und die einen epitheloiden Subtyp aufweisen, zeigten eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit wenn sie zusätzlich mit einer Chemotherapie behandelt wurden ($p=0,049$). Für jene mit nicht-epitheloidem Subtyp zeigte sich diesbezüglich keine statistische Signifikanz ($p=0,918$). Somit kann eine Verlängerung der Überlebenszeit mittels Chemotherapie bei Patienten erzielt werden, die einen epitheloiden histologischen Subtyp aufweisen und bei denen kein Debulking durchgeführt wurde.

4 Diskussion

Die Fragestellung in dieser Studie war, inwieweit die Wahl des therapeutischen Verfahrens die Überlebenszeit des malignen Pleuramesothelioms beeinflusst. In der Literatur konnte bislang noch kein überzeugendes therapeutisches Konzept für die Behandlung des malignen pleuralen Mesothelioms entwickelt werden. Es existieren diesbezüglich auch nur sehr wenige randomisierte Studien [4; 24; 25].

Das maligne pleurale Mesotheliom ist ein asbestassoziiertes Tumor und tritt aufgrund der langen Latenzzeit vorwiegend im höheren Lebensalter auf. Männer sind aufgrund der stärkeren beruflichen Asbestbelastung häufiger betroffen als Frauen. In der vorliegenden Studie zeigt sich ein Durchschnittsalter von 63,7 Jahren. Der Anteil der Männer beträgt 77% und der Anteil der Frauen 23%. Die Verteilung des Alters und des Geschlechtes entspricht somit den Angaben aus der internationalen Literatur [2; 19; 30].

Obwohl die Asbestexposition als wichtigster ätiologischer Faktor gilt, konnte in dieser Studienkohorte nur bei 41,7% eine eindeutig positive Asbestanamnese erhoben werden. Eine mögliche Begründung hierfür ist der Umstand, dass eine Asbestexposition in vielen Fällen zwar stattgefunden hat, dem Patienten aber nicht bekannt ist. Auch die lange Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Ausbruch der Erkrankung bereitet der Anamneseerhebung Schwierigkeiten. Kaum jemand kann sich erinnern, dass er vor 30-40 Jahren möglicherweise mit Asbest in Berührung kam. Lebenspartnerinnen von beruflich bedingten asbestexponierten Männern können ebenfalls mit Asbestfasern in Kontakt kommen, wenn diese über die Kleidung des Mannes in den Haushalt geraten [4; 30]. Eine eindeutig positive Asbestanamnese wird somit oft nur im Rahmen einer Berufserkrankung festgestellt.

Da die Symptome des MPM im Anfangsstadium unspezifisch sind, wird die Erkrankung oft erst im Spätstadium diagnostiziert. Häufige Symptome sind Schmerzen und ein Pleuraerguss. Diese Symptome signalisieren bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zum Auftreten von Metastasen [1; 6; 20]. Auch in unserer Studie gaben bei der Erstdiagnose 96,7% der Patienten an Schmerzen zu haben. Ein Pleuraerguss wurde bei 98,4% der Patienten festgestellt. Etwa die Hälfte der Patienten wiesen bei der Diagnose-

stellung bereits Metastasen auf. Somit wurde auch in dieser Studie die Erkrankung in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Der Tumor war in unserer Studie bei 63,9% der Patienten an der rechten Seite lokalisiert. *Hyland (2007)*, zeigt in ihrer Studie ebenfalls ein vermehrtes Auftreten des Tumors an der rechten Pleurahöhle.

Die Verteilung der histologischen Subtypen in dieser Studie entspricht jener in der Literatur [5]. Am häufigsten ist das epitheloide MPM, welches auch mit einer besseren Prognose assoziiert ist. Die sarkomatoiden und die biphasischen Mesotheliome, welche eine schlechtere Prognose aufweisen sind seltener. In dieser Studie beträgt der prozentuelle Anteil des epitheloiden Subtyps 79%, der sarkomatoide Subtyp konnte bei 5% der Mesotheliome festgestellt werden, und ein biphasischer Subtyp zeigte sich bei 16% aller Fälle.

Die durchschnittliche Überlebenszeit in unserer Studie beträgt 18,3 Monate. Diese Zahl korreliert mit anderen Studien [2; 22; 31]. Frauen wiesen dabei eine längere Überlebenszeit als Männer auf. Auch diese Tatsache wurde von anderen Autoren bereits beobachtet: Beispielsweise berichtet *Hyland (2007)* in einer Studie über geschlechtsspezifische Unterschiede bei Patienten mit malignen pleuralen Mesotheliom in Australien, dass die betroffenen Frauen eine längere Überlebenszeit aufweisen als Männer [30]. Eine plausible Erklärung, warum Frauen eine bessere Prognose haben, gibt es bislang noch nicht.

Diverse Studien konnten belegen, dass Patienten mit einem epitheloiden Pleuramesotheliom eine deutlich bessere Prognose haben als Patienten mit einem sarkomatoiden oder einem biphasischen MPM [31; 32]. Auch in dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und dem epitheloiden Subtyp festgestellt werden. Jene Patienten, die ein epitheloides Pleuramesotheliom aufwiesen, hatten im Vergleich zu den anderen Patienten eine um ca. 15 Monate längere mittlere Überlebenszeit.

Ein interessantes Ergebnis war in dieser Studie bezüglich Überlebenszeit und Nikotinkonsum zu beobachten. Obwohl das Rauchen keinen ätiologischen Faktor für

die Entstehung eines MPM darstellt, spielt es offenbar für die Überlebenszeit der Patienten eine wichtige Rolle. Die mittlere Überlebenszeit war bei den Rauchern um etwa 9 Monate kürzer als bei den Nichtrauchern, ein Unterschied, der statistisch hochsignifikant ist. Demzufolge ist nicht nur das Geschlecht, der histologische Typ und das Tumorstadium für die Prognose ausschlaggebend, sondern auch der Lebensstil der Patienten.

Die Diskussion über den Einfluss therapeutischer Verfahren auf die Überlebenszeit beim Pleuramesotheliom ist durchaus kontroversiell [4; 32]. Einerseits zeigen Studien dass Patienten, die sich einer wie immer gearteten antitumoralen Therapie unterzogen haben, einen Überlebensvorteil aufweisen, andere Studien widerlegen diese Behauptung [21; 31; 32]. Weder mit einzelnen noch mit kombinierten Therapien kann die Überlebenszeit jedoch deutlich gegenüber rein symptomatischer Behandlung verlängert werden.

Gerade hinsichtlich sehr radikaler, multimodaler Therapieschemata sind die Meinungen geteilt. So konnten *Yan et al. (2009)* in ihrer Studie zeigen, dass jene Patienten bei denen eine Extrapleurale Pneumonektomie EEP durchgeführt wurde, signifikant längere Überlebenszeiten aufweisen als Patienten bei denen in palliativer Absicht ein Debulking oder eine Pleurodese durchgeführt wurde. Mehr als 50% der Patienten, bei denen eine EEP durchgeführt wurde, lebten länger als 18 Monate. Im Vergleich dazu überlebten jene Patienten, bei denen ein Debulking durchgeführt wurde, weniger als 25% länger als 18 Monate [31]. Der Nutzen einer EEP hinsichtlich der Überlebenszeit wurde auch in der Studie von *Grondin und Sugarbaker (1999)* dargestellt. Dabei ist zu erwähnen, dass die EEP zwar mit einer relativ geringen perioperativen Mortalität, allerdings mit einer hohen postoperativen Morbidität einhergeht [24]. Im Gegensatz zu den Befürwortern der EEP konnten *Grossebner et al. (1999)* nachweisen, dass nicht die EEP, sondern die Durchführung eines Debulkings zu einer Verlängerung der Überlebenszeit beiträgt. Dabei fällt ins Gewicht dass ein Debulking weniger perioperative und postoperative Komplikationen nach sich zieht [21]. Darüber hinaus muss in Betracht gezogen werden, dass eine EEP bevorzugt bei Patienten zum Einsatz kommt, die sich in einer guten körperlichen Verfassung befinden, und ein frühes Tumorstadium sowie einen epitheloiden Subtyp aufweisen. Diese Patienten hätten jedoch

auch ohne EPP eine günstigere Prognose, was die Überlebenszeiten nach EEP weiter relativiert [22].

In unserer Studie zeigt sich, dass die Patienten, bei denen ein Debulking durchgeführt wurde, eine längere Überlebenszeit aufweisen. Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Keine Verlängerung der Überlebenszeit zeigt sich nach der Durchführung einer EEP. Mehrere postoperative Komplikationen waren die Folge, und weitere operative Eingriffe mussten nach der EEP durchgeführt werden. Allerdings war der Stichprobenumfang der EPP (N=3) sehr klein. Eine neuerliche Studie mit einer größeren Zahl an pneumonektomierten Patienten wäre für ein aussagekräftigeres Ergebnis nötig.

Aufgrund der Tatsache, dass die Patienten meist mit einem multimodalen Therapiekonzept behandelt werden, lassen sich nur bedingt Rückschlüsse auf die einzelnen Therapieoptionen ziehen. Viele Studien belegen jedoch die Sinnhaftigkeit des multimodalen Behandlungsschemas im Gegensatz zur alleinigen chirurgischen Therapie [24; 27]. Ein wesentlicher Bestandteil ist dabei die Chemotherapie, die jedoch nicht nur im Sinne einer multimodalen Behandlung, sondern auch als singuläre Maßnahme angewandt wird. *Kindler (2008)* beschreibt, dass bei komorbiden Patienten, mit fortgeschrittenem Stadium und einer nichtepitheloiden Histologie, die Chemotherapie oft die einzige therapeutische Option darstellt [26].

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich für das Gesamtkollektiv eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Wurde die Auswirkung der Chemotherapie in Korrelation zu Debulking und histologischem Typ gesetzt, konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit epitheloidem Subtyp die Überlebenszeit allein durch die Chemotherapie verlängert werden kann. Ein zusätzliches Debulking ergab in dieser Studie keinen weiteren Überlebensvorteil. Dies gilt jedoch nicht für Patienten, die eine nichtepitheloide Histologie aufweisen. In Bezug auf die Aussage von *Kindler 2008* bestätigt sich somit, dass bei komorbiden Patienten im fortgeschrittenen Stadium und epitheloidem Subtyp, bei denen ein chirurgisches Intervenieren nicht mehr möglich ist, eine Überlebenszeitverlängerung mittels systemischer Therapie erreicht werden kann.

Conclusio: Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die Überlebenszeiten der Patienten mit einem malignen pleuralen Mesotheliom durch die Gabe einer Chemotherapie und mittels Debulking verlängert werden können. Allerdings zeigt die vorliegende Studie, dass die Tumorphistologie eine wesentliche Rolle für die Prognose spielt. So weist das epitheloide MPM ein besseres Ansprechen für die Therapie auf, als das sarkomatoide und das biphasische MPM.

Keine Verlängerung der Überlebenszeit konnte bei den Patienten nach der Durchführung einer extrapleuralem Pneumonektomie festgestellt werden. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs (N=3) ist dieses Ergebnis nur bedingt aussagekräftig. Weitere Studien mit einer größeren Anzahl an pneumonektomierten Patienten wären für ein repräsentatives Ergebnis notwendig. Da in dieser Studie festgestellt werden konnte, dass Raucher eine kürzere Überlebenszeit aufweisen als Nichtraucher, soll der Lebensstil der Patienten in Bezug auf die Prognose nicht außer Acht gelassen werden.

5 Literaturverzeichnis

- [1]. **Neumeister W, et al.** Pleuramesotheliom Teil 1: Geschichte, Epidemiologie, Klinik (Erscheinungsbild, Diagnostik). *Med Klin* 2001;96:722-729 (Nr.12).
- [2]. **Yang H, Testa JR, Carbone M.** Mesothelioma Epidemiology, Carcinogenesis and Pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol.* 2008 June;9(2-3):147-157.
- [3]. *MesotheliomaFacts.me.* [Online] 2009. [Zitat vom: 5. Februar 2010.] http://mesotheliomafacts.me/Pleural_Mesothelioma.html
- [4]. **Albert RK, Spiro SG, Jett JR.** *Malignant pleural Mesothelioma.* In: *Clinical respiratory medicine.* 3. s.l. : MOSBY ,2008:869-877.
- [5]. **Junker K, Krismann M.** Pathologie der primären Pleuratumoren. *Zentralbl Chir* 2008;133:222-226.
- [6]. **Ismail-Khan R, et al.** Malignant Pleural Mesothelioma: A comprehensive review. *Cancer Control.* 2006 Oct;13(4):255-263.
- [7]. **Sterman DH, Albelda SM.** Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005;10:266-283.
- [8]. *BG Bau - Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft.* [Online] [Zitat vom: 15. 2 2010.] <http://www.gisbau.de/service/brosch/Asbest.pdf>
- [9]. **Carbone M, et al.** New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: Role of SV40. *Journal of Cellular Physiology* 1999;180:167-172.
- [10]. **Dogan AU, Dogan M, Hoskins JA.** Erionite series minerals: mineralogical and carcinogenic properties. *Environ Geochem Health.* 2008 Aug;30(4):367-381.
- [11]. **Dogan AU, et al.** Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Res.* 2006 May 15;66(10):5063-5068.
- [12]. **Robinson BW, Lake RA.** Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med.* 2005 Oct 13;353(15):1591-1603.
- [13]. **Zucali PA, Giaccone G.** Biology and management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer.* 2006Nov;42(16):2706-2714.
- [14]. **Jaurand MC, Fleury-Feith J.** Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma. *Respirology.* 2005 Jan;10(1):2-8.
- [15]. **Heintz NH, Janssen-Heininger YM, Mossman BT.** Asbestos, Lung Cancers, and Mesotheliomas, From molecular approaches to targeting tumor survival pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 Feb;42(2):133-139.
- [16]. **Mossman BT, et al.** Cell signaling pathways elicited by asbestos. *Environ Health Perspect.* 1997Sept;105 Suppl 5:1121-1125.

- [17]. **Langerak AW, et al.** Expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptors in human malignant mesothelioma in vitro and in vivo. *J Pathol.* 1996 Feb;178(2):151-160.
- [18]. **Demira F, et al.** Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis, and mitotic activity index in malignant pleural mesothelioma. *Chest.* 2005 Nov;128(5):3382-3387.
- [19]. **Dienemann H, Trainer C.** Mesotheliom der Pleura und des Peritoneums diagnostische und therapeutische Folgerungen. *Chirurg.* 2000;71:887-893.
- [20]. **Sackmann S.** Klinik und Diagnostik des malignen Pleuramesothelioms. *Der Pneumologe.* 2009; S.1-6.
- [21]. **Grossebner MW, et al.** Mesothelioma-VATS biopsy and lung mobilization improves diagnosis and palliation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Dec;16(6):619-623.
- [22]. **Neumeister W, et al.** Prognose, Staging und Therapie des malignen Pleuramesothelioms. *Med Klin.* 2002 Aug 15;97(8):459-471.
- [23]. **Serke M, Schönfeld N, Bauer T.** Malignes Pleuramesotheliom und maligne Pleuraergüsse Therapeutische Möglichkeiten. *Pneumologe.* 2008;5:229-238.
- [24]. **Grondin SC, Sugarbaker DJ.** Pleuropneumectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest.* 1999 Dec;116(6):450-454.
- [25]. **Takagi K.** Pleuropneumectomy: an effective treatment modality for malignant pleural mesothelioma? *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jun;14(3):135-137.
- [26]. **Kindler HL.** Systemic treatments for mesothelioma: standard and novel. *Curr Treat Options Oncol.* 2008 Jun;9(2-3):171-179.
- [27]. **Gütz S.** Therapie des malignen Pleuramesothelioms Medikamentöse und palliative Optionen. *Pneumologe.* 2009; S.1-6.
- [28]. **Peters HD, Hanauske A.** Pemetrexed ein Kurzprofil. *Onkologe.* 2004;10:1234-1243.
- [29]. **Rüegger, M.** *Asbestexposition und arbeitsmedizinische Vorsorge.* [Online] SUVA. [Zitat vom: 16. 03 2010.] http://www.suva.ch/med-mitteilungen_75_d_auszug_asbest.pdf.
- [30]. **Hyland RA, et al.** Incidence trends and gender differences in malignant mesothelioma in New South Wales, Australia. *Scand J Work Environ Health.* 2007;33(4):286-292.

- [31]. **Yan TD, et al.** Prognostic features of long-term survivors after surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2009 May;87(5):1552-1556.
- [32]. **Ceresoli GL, et al.** Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2001 Nov;34(2):279-287.

3

Vom untersuchenden Arzt auszufüllen / A remplir par le médecin examinateur

Anmerkung für den untersuchenden Arzt

1. Die Untersuchung hat sich auf nachstehende Fragen zu beschränken. Zusätzliche Untersuchungen kann die Suva nur vergüten, wenn sie vorher dazu ihr Einverständnis gegeben hat.
2. Dieses Formular wird mit EDV ausgewertet. Wir bitten Sie deshalb, die nachstehenden Fragen vollständig zu beantworten und alle Daten in der vorgegebenen Einheit anzugeben. Besten Dank!
3. Dieser Bericht mit Röntgen ist so bald als möglich an die Suva, Bereich Arbeitsmedizinische Vorsorge, Postfach, 6002 Luzern, zu senden.

Remarques pour le médecin examinateur

1. L'examen doit se limiter aux questions ci-dessous. La Suva ne prend à sa charge que les examens complémentaires pour lesquels elle a donné son accord préalable.
2. Cette formule sera traitée par ordinateur. Veuillez donc répondre à toutes les questions, et tenir compte des unités pour les résultats chiffrés. Merci!
3. Le présent rapport et les annexes doivent être adressés dans le plus bref délai à la Suva, Secteur prévention médecin du travail, case postale, 6002 Lucerne.

Anamnese / Anamnèse

**Frühere bzw. seit der letzten Kontrolle durchgemachte Krankheiten
L'assuré a-t-il souffert antérieurement ou depuis le contrôle précédent de**

	nein non	ja* oui*		nein non	ja* oui*
- Tuberkulose - Tuberculose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Atemwegerkrankungen in der Familie - Maladies des voies respiratoires dans la famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Chronische Bronchitis - Bronchite chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Raucher - Fumeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Asthma bronchiale - Asthme bronchique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
- Herzkrankheit - Maladie cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

1) Wenn ja: / Si oui:

• was? • de quoi?	Zigaretten cigarettes	<input type="checkbox"/>	Pfeife pipe	<input type="checkbox"/>
• Menge/Tag • quantité/jour		<input type="text"/>		<input type="text"/>
• seit welchem Alter? • depuis quel âge?		<input type="text"/>		<input type="text"/>

* Wenn ja, bitte präzisieren (Diagnose – Zeitpunkt – Therapie):
* Si oui, préciser s.v.p. (diagnostic – époque – traitement): _____

Aktuelle Beschwerden / Plaintes actuelles

	nein non	ja* oui*		nein non	ja* oui*
- Atemnot bei Anstrengung - Dyspnée d'effort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Husten - Toux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Herzbeschwerden - Troubles cardiaques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Auswurf - Expectoration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Wenn ja, bitte präzisieren:
* Si oui, préciser s.v.p.: _____

Befund / Status

Gewicht Poids	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg	Grösse Taille	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm	Blutdruck Pression artérielle	syst. / diast. <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg	
- Atem- und Pulsfrequenz in Ruhe - Fréquence de la respiration et du pouls au repos				Atmung Respiration	<input type="text"/> <input type="text"/> /min	
				Puls Pouls	<input type="text"/> <input type="text"/> /min	
		normal	pathol.*		normal	pathol.*
- Auskultation der Lungen - Auscultation des poumons		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Perkussion der Lungen - Percussion des poumons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Auskultation des Herzens - Auscultation du cœur		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

* Wenn pathologisch, wie?
* Si pathologique, en quoi? _____

Lungenfunktion Fonction pulmonaire		Sollwert Valeur théorique	1. Messung 1ère mesure	2. Messung 2e mesure
- Vitalkapazität (VC) - Capacité vitale	Liter Litres	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
- Erstsekundenvolumen - Volume expiratoire maximum à la 1ère seconde (FEV ₁)	Liter Litres	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
- Tiffeneau (= FEV ₁ /VC)	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
- Expiratorischer Peak-Flow (PEF) - Peak-flow expiratoire	L/min	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
- FEF 50 (wenn gemessen/si mesuré)	L/sec	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>

③

Röntgenbilder / Radiographies

Röntgen der Lungen } p-a
Radiographie des poumons }

Originalfilm beilegen
Joindre le film original 35 x 43 cm

Beurteilung und Antrag / Conclusions et proposition

Beurteilung Conclusions	nein non	ja oui	Wenn ja, bitte präzisieren! Si oui, préciser s.v.p.!
- Bestehen Anzeichen für eine Staublung? } - Y a-t-il une pneumoconiose? }	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
- Oder eine andere Krankheit? } - Ou une autre maladie? }	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 1)	_____
- Weitere Abklärung erforderlich? } - Un complément d'examen est-il nécessaire? }	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
1) Wenn ja: / Si oui: - wurde der Hausarzt informiert? - le médecin de famille en a-t-il été informé? - Name und Adresse des Hausarztes: - Nom et adresse du médecin de famille:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

**Antrag betreffend Eignung für Arbeiten mit Quarzstaub-Exposition
Proposition concernant l'aptitude aux travaux avec exposition à la poussière contenant du quartz**

- Geeignet / apte	<input type="checkbox"/>	_____
- Befristet ungeeignet / temporairement inapte	<input type="checkbox"/>	_____
- Dauernd ungeeignet / définitivement inapte	<input type="checkbox"/>	_____

④

Automatische Kostengutschrift / Facturation automatique

Bei Arbeitnehmern gilt dieses Untersuchungsformular gleichzeitig als Arztrechnung. Bitte keine separate Rechnung stellen!
Pour les salariés, ce questionnaire sert en même temps de note d'honoraires. Prière de ne pas facturer séparément!

Eingeschlossen sind Beratung und alle im Frageblatt vorgesehenen Untersuchungen (inkl. der von uns verlangten Thoraxaufnahme).
Sont inclus la consultation et les examens prévus dans le questionnaire (y compris la radiographie du thorax exigée).

Datum der Untersuchung:	Date de l'examen:	_____
Wichtig! Ihre Suva-Konto-Nummer	Important! N° de votre compte Suva	_____
Sofern nicht vorhanden Postcheck-Konto-Nummer	Si vous n'en avez pas N° du compte de chèques postaux	_____
Oder Bankverbindung Name und Ort der Bank:	Ou banque Adresse de la banque:	_____
- PC-Konto-Nr. der Bank:	- N° du CCP de la banque:	_____
- Ihre Bankkonto-Nummer:	- N° de votre compte bancaire:	_____
Ihre Rechnungs-Nummer:	N° de votre note d'honoraires:	_____

LNR Leistungsnr. N° de prestation	38.0030	LQ	Rechnungsart Genre de note	Betrag Montant	CHF	Korrektur Correction	Korr.-Code Code de corr.
--------------------------------------	---------	----	-------------------------------	-------------------	-----	-------------------------	-----------------------------

Stempel und Unterschrift des untersuchenden Arztes:
Timbre et signature du médecin examinateur:

Entscheid AM siehe Rückseite

Décision du MT voir au verso!

5

Entscheid der Abteilung Arbeitsmedizin der Suva / Décision de la division de médecine du travail de la Suva

Entscheid 0 1

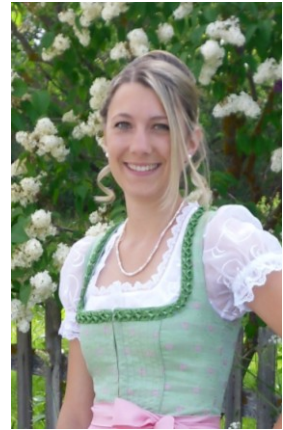
Begründung der Verfügung:

- Geeignet, weitere Kontrollen nach Plan
- Geeignet, nächste Kontrolle nach ____Monaten
- Bedingt geeignet ab: _____
- Befristet ungeeignet ab: _____ bis: _____
- Dauernd ungeeignet ab: _____
- Weitere Abklärung: _____
- WA-Code: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____ 2. Unterschrift: _____

- Eingang erfasst Datum / Visum _____
- Entscheid erfasst Datum / Visum _____
- Weitere Abklärung veranlasst mit: _____ Datum / Visum _____
- Verfügung erlassen und erfasst Datum / Visum _____

Curriculum Vitae



Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 18.08.1985
Geburtsort: Tamsweg
Staatsangehörigkeit: Österreich
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1991 – 1995 Volksschule Mariapfarr
1995 – 1999 Hauptschule Mariapfarr
1999 – 2003 Oberstufenrealgymnasium St. Ursula, Salzburg
Reifeprüfung am 05.06.2003

Universitäre Ausbildung:

- 10/2003 – dato: Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz, Voraussichtlicher Abschluss mit Ende des Sommersemesters 2010

Spezielle Studienmodule / vertiefte Ausbildungen:

- Dermatoonkologie (Rektor Univ. Prof. Dr. Josef SMOLLE)
- Qualitäts- und Riskmanagement im Gesundheitswesen (Prof. Dr. Reinhard AMMER)
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition (Ao. Univ. Prof. Dr. phil. Reinhard MÖLLER)
- Case-based Learning in Klinik und Praxis (Rektor Univ. Prof. Dr. Josef SMOLLE)
- Gesundheits- und Medizinökonomie (Prof. Dr. Reinhard AMMER)
- Bioklimatologie (Ao. Univ. Prof. Dr. phil. Gerald FISCHER)

Famulaturen:

Im Ausmaß von 18 Wochen an folgenden Abteilungen:

- Innere Medizin, KH der Barmherzigen Brüder Graz – Eggenberg (Prim. Univ. – Prof. Dr. Franz RAINER)
- Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, LKH Stolzalpe (Prim. Univ. – Prof. Dr. Reinhard GRAF)
- Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH Stolzalpe (Prim. Dr. Hans RABER)
- Unfallchirurgie, A. ö. KH Tamsweg (Prim. Dr. Werner BETZLER)
- Innere Medizin, A. ö. KH Tamsweg (Prim. Dr. Adolf KRIEGISCH)
- Gynäkologie, A. ö. KH Tamsweg (Prim. Dr. Peter CSAICSICH)
- Betreuerin am Diabetikerlager für Kinder und Jugendliche in Murau (Ass. Dr. Thomas SPIESS)

Klinisches Praktisches Jahr (11. und 12. Semester)

- 5 Wochen, Charité Campus Mitte Berlin, Universitätsklinik für Innere Medizin
- 5 Wochen, LKH Leoben Abteilung für Kinder – und Jugendheilkunde
- 10 Wochen, Universitätsklinik für Unfallchirurgie am LKH Graz
- 5 Wochen Allgemeinmedizin (Dr. Christian GELL, Mauterndorf)

Besondere Kenntnisse und Interessen:

- Ausbildung zur Rettungssanitäterin
- Freiwillige Mitarbeiterin beim Roten Kreuz, Abteilung Mariapfarr
- Klavier- und Violineausbildung
- Islandpferde-Reitführer
- Interessen: Reiten, Bergsteigen, Schitouren, Natur, Musik