

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
– Direktor : Prof. Dr. med. L. Fehm –

Ganzkörperhyperthermie
in Kombination mit ICE-Polychemotherapie
bei Patienten mit bösartigen Pleuramesotheliomen:
eine klinische Phase II-Studie

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

vorgelegt von
Ingmar Bruns
aus
Bremen

Lübeck 2006

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
– Direktor : Prof. Dr. med. L. Fehm –

Ganzkörperhyperthermie
in Kombination mit ICE-Polychemotherapie
bei Patienten mit bösartigen Pleuramesotheliomen:
eine klinische Phase II-Studie

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

vorgelegt von
Ingmar Bruns
aus
Bremen

Lübeck 2006

1. Berichterstatter:

Professor Dr. med. G. J. Wiedemann

2. Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. med. S. O. Perers

Tag der mündlichen Prüfung:

15.12.2006

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

15.12.2006

Meinen Eltern gewidmet in Dankbarkeit für Ihre Unterstützung

1 EINLEITUNG.....	6
1.1 PLEURAMESOTHELIOM	6
1.2 HYPERTHERMIE IN DER TUMORTHERAPIE.....	9
1.3 PRÄKLINISCHE BASIS FÜR DIE KOMBINATION VON IFOSFAMID, CARBOPLATIN UND ETOPOSID (ICE) MIT 41,8 °C GANZKÖRPERHYPERTHERMIE	10
1.4 KLINISCHE BASIS FÜR DIE KOMBINATION VON IFOSFAMID, CARBOPLATIN UND ETOPOSID MIT 41,8 °C GANZKÖRPERHYPERTHERMIE	12
1.5 FRAGESTELLUNG.....	14
2 MATERIAL UND METHODEN.....	15
2.1 PATIENTENAUSWAHL	15
2.1.1 Einschlusskriterien	15
2.1.2 Ausschlusskriterien	16
2.2 PRINZIP DER „RADIANT HEAT“-TECHNOLOGIE	17
2.3 BESCHREIBUNG DES WÄRMESTRAHLERS FÜR DIE GANZKÖRPERHYPERTHERMIE	18
2.4 DURCHFÜHRUNG EINER HYPERTHERMIEBEHANDLUNG	20
2.4.1 Erwärmung und Monitoring	20
2.4.2 Sedativa	21
2.4.3 Intravenöse Flüssigkeitszufuhr.....	22
2.5 CHEMOTHERAPIE	22
2.5.1 ICE-Schema, Dosierung und Verabreichung	22
2.5.2 Zytostatika.....	23
2.5.3 Supportive Therapie.....	23
2.6 ICE-CHEMOTHERAPIE MIT 41,8 °C GANZKÖRPERHYPERTHERMIE	23
2.7 MESS- UND BEURTEILUNGSKRITERIEN.....	24
2.7.1 Remissionskriterien.....	24
2.7.2 Messung der Tumorparameter.....	25
2.7.3 Stadieneinteilung der Erkrankung	25

2.7.4 Messung der Lebensqualität	25
2.7.4.1 Modifizierter Brunner-Score (MBS)	25
2.7.4.2 Erfassung des Befindens im Therapieverlauf.....	27
2.8 STATISTISCHE METHODEN /	
FALLZAHLKALKULATION/AUSWERTUNG	28
2.8.1 Fallzahlkalkulation.....	28
2.8.2 Studiendesign	28
2.8.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurven.....	29
2.8.4 2×2 Kontingenztafeln	29
3 ERGEBNISSE	30
3.1 PRÄTHERAPEUTISCHER STATUS	30
3.2 THERAPIEANSPRECHEN	31
3.2.1 Überlebenszeit	32
3.2.2 Gesamtüberlebensraten.....	33
3.3 LEBENSQUALITÄT	33
3.3.1 Progressionsfreie Zeit	34
3.3.2 Veränderungen des Patientenzustandes nach WHO.....	35
3.3.3 Subjektives Befinden der Patienten im Therapieverlauf.....	36
3.3.4 Nebenwirkungen	39
3.4 PROGNOTISCHE FAKTOREN	40
3.4.1 Histologie	40
3.4.2 Krankheitsstadium.....	41
3.4.3 Patientenalter	41
3.5 ERHALTUNGSTHERAPIE	42
3.6 OPTIMIERUNG DER METHODE GANZKÖRPERHYPERTHERMIE	42
3.6.1 Modifikation der Zieltemperatur.....	42
3.6.2 Bildgebende Verfahren	44
3.6.3 Dosisreduktion	45

4 DISKUSSION	45
5 ZUSAMMENFASSUNG	55
6 LITERATURVERZEICHNIS	58
7 ANHANG.....	65
7.1 GERÄTE, MEDIKAMENTE UND VERBRAUCHSMATERIALIEN.....	65
7.2 SOFTWARE	66
7.3 TNM-KLASSIFIZIERUNG UND STADIENEINTEILUNG FÜR DAS PLEURAMESOTHELIOM NACH DER INTERNATIONAL MESOTHELIOMA INTEREST GROUP	67
7.4 FRAGEBOGEN ZUR EINSCHÄTZUNG DER SUBJEKTIVEN LEBENSQUALITÄT	68
7.5 ETHIKVOTUM	69
8 DANKSAGUNG	70
9 LEBENS LAUF	71

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Epidemiologie des Pleuramesothelioms	6
Abb. 2: Konventionelle Thoraxübersichtsaufnahme und thorakoskopische Aufnahme eines Pleuramesothelioms.....	8
Abb. 3: Pulmonales HR-CT mit mantelförmig um den rechten Lungenflügel wachsenden Pleuramesothelioms.....	8
Abb. 4: Fotografie des in der Studie eingesetzten Aquatherm®. Das Gerät dient zur Ganzkörpererwärmung der Patienten auf 41,8 °C.....	19
Abb. 5: Schematische Darstellung des Aquatherm®. Durch die spiralförmig angeordneten Röhren fließt kontinuierlich 62 °C warmes Wasser und garantiert so eine hohe Temperaturstabilität im Innern der Kammer.....	20
Abb. 6: Überlebenskurve der gesamten Studienpopulation (berechnet ab Therapiebeginn)	32
Abb. 7: Überlebenskurven für Patienten, die eine partielle Remission (PR), eine Krankheitsstabilisierung (NC+MR) oder eine Krankheitsprogression (PD) erzielten, im Vergleich (berechnet ab Therapiebeginn)	33
Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve der progressionsfreien Zeit für die gesamte Studienpopulation (berechnet ab Therapiebeginn)	34
Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve der progressionsfreien Zeit für Patienten, die eine partielle Remission (PR), eine Krankheitsstabilisierung (NC+MR) oder eine Krankheitsprogression (PD) erzielten. im Vergleich (berechnet ab Therapiebeginn).....	35
Abb. 10: Darstellung des subjektiven Befindens der gesamten Studienpopulation im Verlauf der Therapie, evaluiert anhand eines Fragebogens	36
Abb. 11: Darstellung des subjektiven Befindens der nach Therapieansprechen gebildeten Patientengruppen (PR, MR+NC, PD), evaluiert anhand eines Fragebogens im Verlauf der Therapie (2.7.4.2)	37
Abb. 12: Darstellung des subjektiven Befindens der nach Krankheitsstadien gebildeten Patientengruppen (Ib, II, III, IV); im Verlauf der Therapie evaluiert anhand eines Fragebogens	38
Abb. 13: Darstellung des subjektiven Befindens der nach Tumorhistologie gebildeten Patientengruppen (Ib, II, III, IV); im Verlauf der Therapie evaluiert anhand eines Fragebogens	38

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Modifizierter Brunner-Score	27
Tab. 2: Geschlechts- und Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten	30
Tab. 3: Demographisches Profil der in die Studie eingeschlossenen Patienten	31
Tab. 4: Prozent (%) Therapieansprechen in unterschiedlichen Patientengruppen.....	31
Tab. 5: Ergebnisse des modifizierten Brunner-Score im Mittel für 22 Patienten.....	33
Tab. 6: WHO-Performance-Index vor und während der Therapie in Prozent	35
Tab. 7: Prozent Inzidenz* Toxizität.....	39
Tab. 8: 2´2 Kontingenztafel zur Gegenüberstellung von Histologie und Therapieansprechen.....	40
Tab. 9: 2´2 Kontingenztafel zur Gegenüberstellung von Krankheitsstadium und Therapieansprechen	41
Tab. 10: 2´2 Kontingenztafel zur Gegenüberstellung von Patientenalter und Therapieansprechen	42

1 EINLEITUNG

1.1 Pleuramesotheliom

Das diffuse maligne Pleuramesotheliom ist der häufigste primäre Pleuratumor. Während er am Anfang dieses Jahrhunderts als seltener Tumor galt, ist die Häufigkeit, insbesondere wegen der zunehmenden Verwendung und Verarbeitung von Asbest während und nach dem 2. Weltkrieg, erheblich angestiegen. Trotz strenger Arbeitsschutzregelungen und Verwendungsverbot von Asbest seit 1993 muss wegen der charakteristischen, Jahrzehnte langen Latenzzeit mit einer Zunahme der Mesotheliominzidenz weit über das Jahr 2000 hinaus gerechnet werden. Die Inzidenz beträgt derzeit bei Männern 2,3 pro 100.000 Männer und bei Frauen 0,2-0,5 pro 100.000 Frauen. Eine Zunahme der Mesotheliominzidenz, insbesondere bei Männern, wird auch international beobachtet⁶⁰.

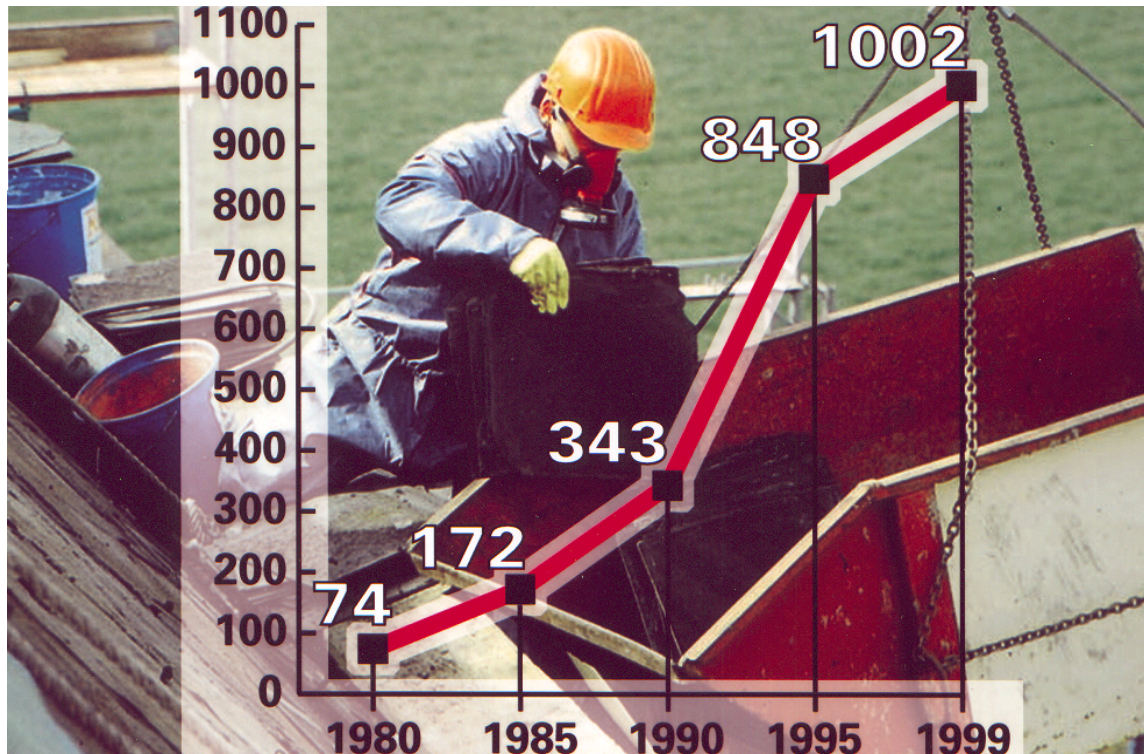


Abb. 1: Epidemiologie des Pleuramesothelioms, September 2000, Foto: metopress

Das diffuse maligne Pleuramesotheliom zählt inzwischen zu dem mit Abstand häufigsten Berufskrebs (Berufskrankheitsverordnung Ziffer 4105)¹⁶. Der Nachweis einer beruflichen Asbest-Exposition ist in circa 70% der Erkrankung zu erbringen. Asbest als Mesotheliomursache ist weiterhin durch Haushaltskontakte, durch Nachbarschaftsgefährdung und durch Umweltgefährdung möglich^{30,94}.

Asbest lässt sich prinzipiell in zwei Fasertypen unterteilen: Serpentine und Amphibole. Chrysotyl („Weißasbest“) gehört zur Gruppe der Serpentine und ist die am weitesten verbreitete Faserform. Unter Amphibolen werden Krokydolit („Blauasbest“, „Cape Blue“) und Amosit („Braunasbest“) zusammengefasst. Serpentine sind durch Längssplitterung der Fasern und Magnesiumverlust in gewissem Maß im Körper abbaubar. Amphibole dagegen können nicht abgebaut werden und haben demzufolge eine ausgeprägtere fibrogene und kanzerogene Wirkung.

Krankheitsauslösend sind nur Fasern, die aufgrund ihrer Größe eingeatmet werden können. Die Schwere der Erkrankung ist durch die Zahl der in der Lunge verbleibenden Fasern bestimmt. Nur Fasern, die bis in die Alveolen vordringen, tragen zur Krankheitsentstehung bei. Sie werden von Alveolarmakrophagen einverleibt, um auf diese Weise abgebaut zu werden. Da dies in der Regel nicht gelingt und die Zellen zugrunde gehen, werden zytotoxische Substanzen frei, die Gewebe zerstören. Über freigesetzte Botenstoffe werden weitere Entzündungszellen angelockt und Gewebe durch zytotoxische Substanzen zerstört. Ständige Wiederholung der unlösbaren Aufgabe führt schließlich zu der Ausbildung von Narbengewebe und unabhängig davon zur Entstehung von Tumoren^{44,69}.

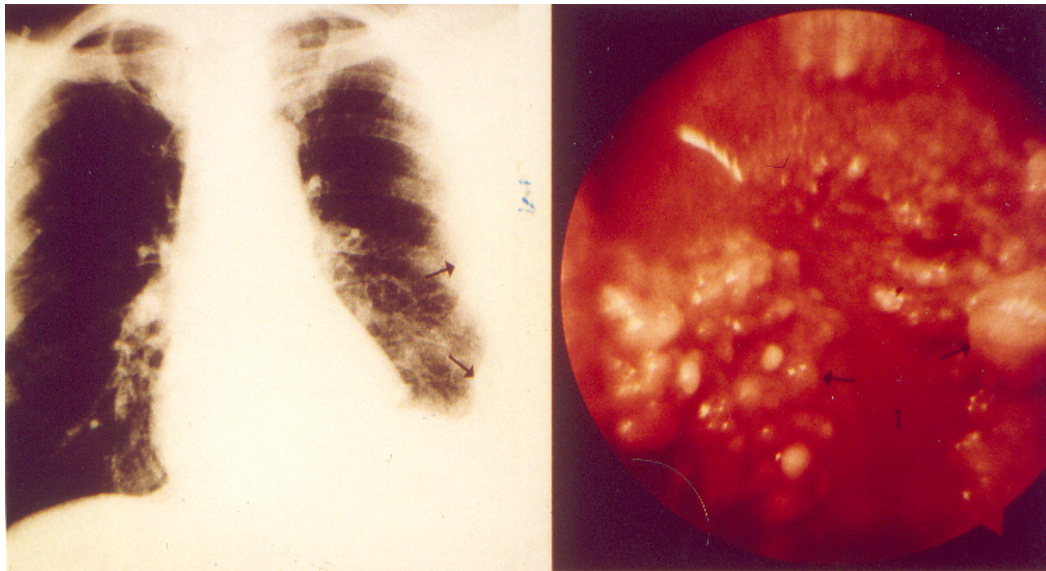


Abb. 2: Konventionelle Thoraxübersichtsaufnahme und thorakoskopische Aufnahme eines Pleuramesothelioms, Fotos: Dr. U. Gatzemeier

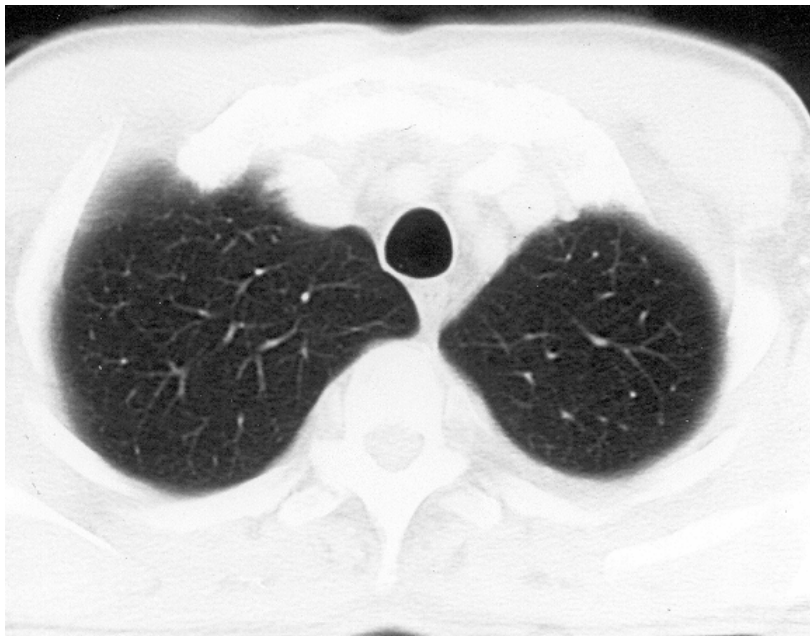


Abb. 3: Pulmonales HR-CT mit mantelförmig um den rechten Lungenflügel wachsenden Pleuramesothelioms, Foto: Dr. A. Bakhshandeh-Bath

Pleuratumoren bedingen zur Entstehung nur sehr geringe Asbestbelastungen.

Der Altersgipfel der Erkrankten liegt entsprechend der langen Latenzzeit von im Mittel 35 Jahren zwischen 50 und 80 Jahren. Die Prognose der Pleuramesotheliomerkrankten ist schlecht. Die Erkrankung endet meist rasch

tödlich. Die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt 9,5 Monate¹⁶. Die wichtigsten Prognosekriterien sind Stadium und Leistungsindex (Karnofsky-Index) bei Diagnosenstellung. Eine Standardtherapie der Pleuramesotheliomkranken existiert nicht. Zur Behandlung sind Operation, Strahlentherapie, intrapleurale Applikation von Zytostatika sowie Kombinationstherapien eingesetzt worden. Bisher hat keine dieser Therapiearten zu einer Verlängerung der durchschnittlichen Überlebensdauer geführt. Positive Behandlungseffekte sind am ehesten auf die Selektion von Patienten mit günstigen Prognosekriterien und nicht auf die gewählte Therapie selbst zurückzuführen⁴⁵.

1.2 Hyperthermie in der Tumorthherapie

Bereits vor Einführung der Chemo- und der Strahlentherapie wurden Rückbildungen maligner Geschwülste unter anhaltend hohem Fieber beobachtet. 1870 beobachtete der deutsche Pathologe W. Busch¹⁵ bei einigen Patienten mit Krebserkrankungen eine Rückbildung von Tumoren, nachdem sie sich ein Erysipel mit begleitendem hohem Fieber zugezogen hatten. Etwas später provozierte der amerikanische Arzt Coley Erysipelen bei Krebspatienten und veröffentlichte seine Erkenntnisse über diese Art der Rückbildung von Tumoren, die anscheinend allein durch die Erhöhung der Körpertemperatur zustande kam²².

Heute weiß man, dass diese Tumorregressionen durch alleinige Ganzkörperhyperthermie extrem selten und unvorhersehbar sind. Der durch die Ganzkörperhyperthermie bedingte Abfall des Tumor-ph-Wertes kann sogar eine Aussaat von Tumorzellen und somit eine Metastasierung begünstigen²⁴. Deshalb sollte Ganzkörperhyperthermie nur bei gleichzeitiger Anwendung zytostatischer Substanzen angewendet werden. Der Ganzkörperhyperthermie kommt heute in Kombination mit einer Chemotherapie eine klinische Bedeutung zu, um die Tumorbehandlungseffekte bei gleicher Zytostatikadosis zu verstärken^{24,36,46,53,78,90,91,92,93,95}.

Ganzkörperhyperthermie in Verbindung mit Chemotherapie ist seit den frühen siebziger Jahren zur Behandlung verschiedenster maligner

Systemerkrankungen eingesetzt worden. So erwirkten etwa Pettigrew et al. durch Eintauchen des Patienten in geschmolzenes Wachs eine Erhöhung der Körperkerntemperatur auf 41,8 °C und erzielten einen Tumorrückgang bei fortgeschrittenen soliden Tumoren. Die aufgetretenen Nebenwirkungen blieben dabei in einem akzeptablen Rahmen⁶¹.

Eine weitere Technik zur Oberflächenerwärmung schlug Larkin vor, der Patienten in Heizdecken und isolierende Materialien hüllte⁴⁷. Bull et al. entwickelten einen Anzug, in dem erhitztes Wasser mit hoher Fließgeschwindigkeit zirkuliert, und behandelten Patienten jeweils einige Male in fünfstündigen Sitzungen bei 41,8 °C. Sie erreichten ein Therapieansprechen bei drei von insgesamt 14 Patienten¹⁴.

Eine Anwendung an größeren Patientenkollektiven war zunächst aufgrund methodischer Probleme nicht möglich. Ende der achtziger Jahre wurden jedoch Geräte entwickelt, in denen die Erwärmung des Patienten schonend über strahlende Wärme (Radiant Heat) erfolgte, so dass die Patienten keine Intubationsnarkose benötigten. Diese Methode schränkte das Wohlbefinden der Patienten weniger ein und führte zu einer Abnahme der Sterblichkeit unter Behandlung. Zusätzlich bot die „Radiant Heat“-Behandlung ein günstigeres Kosten-Nutzen-Verhältnis durch die einfacheren Rahmenbedingungen^{33,65,66,68}. Dadurch waren die Voraussetzungen zur Durchführung größerer Studien zur Überprüfung des Effektes der Thermo-Chemotherapie nunmehr gegeben.

1.3 Präklinische Basis für die Kombination von Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) mit 41,8 °C Ganzkörperhyperthermie

In Studien an menschlichen Tumorzellen in vitro und an Tumorxenograften, die auf Nacktmäusen wuchsen, wurde gezeigt, dass eine Erhöhung der Tumortemperatur auf 41,8 °C für 60 Minuten den zytotoxischen Effekt einiger Zytostatika verstärkt. Insbesondere nimmt die Wirkungsstärke der Zytostatika Ifosfamid, Carboplatin und Oxaliplatin in Kombination mit Hyperthermie zu^{20,46,53,90,91,92,93,95}. Die präklinischen Untersuchungen zur

Wirkungsverstärkung des Ifosfamids durch eine 41 °C-Ganzkörperhyperthermie (60 Minuten lang) ergaben, dass die therapeutische Effektivität um den Faktor 3

bis 5 zunimmt, die für Alkylantien kritische Myelotoxizität hingegen konstant bleibt^{39,92}. Zusätzlich wurden synergistische wachstumshemmende Effekte in einer Pleuramesotheliomzelllinie beobachtet²⁵. Für Carboplatin in Kombination mit Ganzkörperhyperthermie sind die Verhältnisse noch günstiger; hier nimmt der therapeutische Index (TI) bis zu einem Sechsfachen zu⁷⁸.

Etoposid wirkt am besten, wenn die intrazellulären NAD⁺-Konzentrationen am höchsten sind; während der Ganzkörperhyperthermie fallen die intrazellulären NAD⁺-Konzentrationen akut drastisch ab. Wird Hyperthermie gleichzeitig mit Etoposid eingesetzt, führt dies daher zu einem Wirkungsverlust des Zytostatikums. Allerdings wurden 24 Stunden nach einer Ganzkörperhyperthermie beim Menschen stark überschießende intrazelluläre NAD⁺-Konzentrationen gemessen. Es zeigte sich, dass die nachfolgende Gabe von Etoposid zu einer „Down-Regulation“ des „Glucose-Related Stress Protein“ (GRP-78), das für Resistenzreaktionen gegen Etoposid verantwortlich gemacht wird, führt^{19,20,36,37,67}. Etoposid darf also frühestens 24 Stunden nach der Ganzkörperhyperthermie gegeben werden.

Unter Hyperthermiebedingungen kommt es zu einer verbesserten Tumordurchblutung und -oxygenierung. Neoplastische Zellen scheinen empfindlicher auf die Effekte der Hyperthermie oberhalb von 41 °C zu reagieren^{27,29}. Dies ist für die Wirksamkeit einer gleichzeitig durchgeführten Strahlen- oder Chemotherapie von Bedeutung: die tumorzellschädigende Wirkung der Strahlentherapie wird verbessert und die durch Hyperthermie verstärkte Tumordurchblutung fördert den Antransport des Zytostatikums. So werden wirksame Zytostatikakonzentrationen selbst in zuvor schlecht durchbluteten Tumorbezirken erreicht^{32,35,58,90}.

Zu den direkten antineoplastischen Wirkungen der Hyperthermie gehören die Hemmung des DNA-Reparaturenzyms Polymerase (ADP/Ribose) durch Senkung des NAD⁺-Spiegels, Apoptose-Induktion und Inhibition der Neoangiogenese^{19,20,38,67}.

1.4 Klinische Basis für die Kombination von Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid mit 41,8 °C Ganzkörperhyperthermie

In der Medizinischen Klinik I (Direktor: Prof. Dr. H.L. Fehm) der Universität zu Lübeck kommt die klinische Thermo-Chemotherapie seit 1991 zur Anwendung. Seither wurden circa 1000 Behandlungen durchgeführt. Der

Behandlungsschwerpunkt lag hier zunächst auf Patienten mit Weichteilsarkomen; mittlerweile wurde das Indikationsspektrum erweitert und schließt nun auch Patienten mit Bronchialkarzinomen, Mammakarzinomen, Ovarialkarzinomen, Gastrointestinaltumoren und Pleuramesotheliomen mit ein.

1993 veröffentlichten Robins et al. eine klinische Phase I-Studie über Carboplatin (Dosisescalation von 100mg/m^2 bis 575 mg/m^2) in Kombination mit Ganzkörper-hyperthermie ($41,8\text{ °C}$ für 60 Minuten). 30 Patienten mit therapierefraktären Tumoren wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minor Response oder besser), wurden in vierwöchigen Abständen bis zu fünfmal behandelt. Die dosislimitierende Toxizität bestand in der Myelosuppression, wobei auf dem jeweiligen Dosisniveau keine signifikante Differenz zwischen Carboplatin alleine oder Carboplatin in Kombination mit Ganzkörperhyperthermie bestand.

Nephrotoxizität in klinisch relevanter Form kam nicht vor. Sechs Patienten sprachen auf die Behandlung an: Zwei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen zeigten eine Normalisierung der Tumormarker, ein Patient mit einem gastrointestinalen neuroendokrinen Tumor mit Lebermetastasen erreichte eine komplette Remission, die über ein Jahr anhielt. Nach dem Rezidiv erfolgte durch alleinige Gabe von Cisplatin und Etoposid erneut eine Vollremission. Ein Patient mit Pankreaskarzinom und ein Patient mit Dünndarmkarzinom erreichten partielle Remissionen mit einer tumorprogressionsfreien Zeit von 96 Tagen bzw. 208 Tagen. Ein Patient mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zeigte einen Minor Response⁶⁴.

1996 berichteten Wiedemann et al. über eine Phase II-Studie an 12 Patienten mit fortgeschrittenen Sarkomen. Alle Patienten wiesen eine messbare Tumormanifestation auf und hatten während konventioneller Therapie einen Krankheitsprogress erlitten. Die Patienten erhielten Ifosfamid (5g/m^2 , 60 min i.v.

an Tag 1), Carboplatin ($300\text{mg}/\text{m}^2$, 20 min i.v. an Tag 1) und Etoposid ($100\text{mg}/\text{m}^2$, 60 min i.v. an Tag 1 und an den Tagen 2-3) in Kombination mit einer extrakorporalen Ganzkörperhyperthermie ($41,8\text{ }^\circ\text{C}$ für 60 min, in Vollnarkose, mit hämodynamischem Monitoring und Katecholamingabe mittels Retransfusion von extrakorporal auf $45\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmten Blut an Tag 1). Die Kombinationstherapie wurde maximal viermal durchgeführt. Sieben von zwölf Patienten erzielten eine partielle Remission, drei eine Krankheitsstabilisierung, und bei zwei Patienten war die Erkrankung trotz Therapie progredient. Von den sieben Patienten mit partieller Remission erlitten vier nach 114 bis 246 Tagen einen Krankheitsprogress, während drei nach 119 bis 209 Tagen noch keine erneute Progression zeigten. Fünf der sieben Patienten hatten bereits in vorangehenden Behandlungsversuchen Ifosfamid erhalten, einer auch Etoposid. Kein Patient war mit einer Kombination aus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid vorbehandelt. Wichtigste Toxizitäten waren die Myelotoxizität und die Nephrotoxizität. Ein Patient war elf Wochen dialysebedürftig.

Wegen der unverhältnismäßigen Nephrotoxizität wurde diese Studie abgebrochen. Als Ursache wird die arterielle Hypotension (Vollnarkose mit Sympathikolyse und arterieller Hypotonie während extrakorporaler Ganzkörperhyperthermie) in Verbindung mit einer Kombination aus zwei potentiell nephrotoxischen Zytostatika sowie die notwendige Katecholamingabe angesehen⁸⁶.

Wiedemann et al. wiederholten die Phase II-Studie mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid in gleicher Dosierung kombiniert mit Ganzkörperhyperthermie ($41,8\text{ }^\circ\text{C}$ für 60 min) ohne Vollnarkose (die Patienten waren nur sediert). Bei acht von zwölf Patienten mit refraktären Sarkomen wurde ein Therapieansprechen erreicht.

Die beobachtete Myelotoxizität (Grad IV) war dosislimitierend Toxizität. Nephrotoxische Wirkung wurde nur bei einem Patienten durch ein Tumor-Lyse-Syndrom beobachtet⁸⁸.

1999 schlossen Westermann et al. eine Phase II-Studie an 95 Patienten mit metastasierten Sarkomen ab. Alle Patienten erhielten $41,8\text{ }^\circ\text{C}$

Ganzkörperhyperthermie kombiniert mit Ifosfamid ($5\text{g}/\text{m}^2$, 60 min i.v. während der Ganzkörperhyperthermie an Tag1), Carboplatin ($300\text{mg}/\text{m}^2$, 20 min i.v. während der Ganzkörperhyperthermie an Tag 1) und Etoposid ($100\text{mg}/\text{m}^2$, 60 min i.v. während der Ganzkörperhyperthermie an Tag 1 und ohne Ganzkörperhyperthermie an den Tagen 2 und 3). Die Therapie wurde in vierwöchigen Abständen höchstens viermal durchgeführt. Zusätzlich wurde Filgrastim (Granulozytenwachstumsfaktor) für zehn Tage verabreicht. Sieben Patienten wurde gemäß eines Protokolls zur Therapieoptimierung Carboplatin zu unterschiedlichen Zeitpunkten gegeben.

Von den 82 auswertbaren Patienten waren 55 vorbehandelt. Die Ansprechrate lag bei 28% (3 komplette Remissionen und 20 partielle Remissionen). Eine Krankheitsstabilisierung konnte in 35% der Fälle erreicht werden.

Die mittlere Überlebenszeit für Patienten, die auf die Therapie ansprachen, betrug 529 Tage, für Patienten mit Krankheitsstabilisierung betrug sie im Mittel 351 Tage und im Falle eines Krankheitsfortschreitens während der Therapie betrug die mittlere Überlebenszeit 212 Tage. Diese Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant.

Die vorherrschende Nebenwirkung war eine dritt- und viertgradige Myelotoxizität. In zwölf Fällen kam es zu Infektionen. Zwei therapieassoziierte Todesfälle, beide bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen, traten durch Sepsis und Ureterobstruktion auf⁸⁵.

1.5 Fragestellung

In dieser Phase II-Studie sollten bei Patienten, die an einem Pleuramesotheliom erkrankt waren, Remissionsraten, Überlebenszeit, progressionsfreie Zeit und Toxizität sowie Lebensqualität und Veränderungen des Allgemeinzustandes in Folge einer Kombinationschemotherapie untersucht werden.

Die Studienendpunkte „Krankheitsremission“, „Überlebenszeit“ und „progressionsfreie Zeit“ dienten dabei einer möglichst objektiven Messung der Therapiewirkung. Diese Parameter erlaubten auch einen Vergleich mit anderen Therapiestudien, die sich überwiegend auf diese drei genannten Punkte beschränken.

Integration von progressionsfreier Zeit, therapiebedingten Toxizitäten und einer subjektiven Einschätzung der Lebensqualität durch die Patienten sowie der Veränderung des Allgemeinzustandes während Therapie sollten differenzierte Aussagen zum therapeutischen Gewinn für den Patienten ermöglichen.

Zusätzlich wurden prognostische Faktoren für das Therapieansprechen, wie Tumorhistologie, Krankheitsstadium und Patientenalter, geprüft.

Entsprechend den Zielen einer Phase II-Studie waren Erkennen und Umsetzen von Verbesserungsmöglichkeiten bezüglich der Diagnostik, des Therapieschemas und der Auswertung angestrebt.

2 MATERIAL UND METHODEN

Genaue Angaben zu den verwendeten Geräten und Medikamenten sind dem Anhang zu entnehmen.

2.1 Patientenauswahl

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem zuvor diagnostizierten Pleuramesotheliom eingeschlossen, die keine vorangegangene Therapie erhalten hatten. Die Studie wurde auf zwei Jahre angelegt, um ein möglichst großes Patientenkollektiv beschreiben zu können. Nach Fallzahlanalysen wurde im Interesse einer zügigen Durchführung und folglich früheren Aussage zur klinischen Relevanz auf ein größeres Patientenkollektiv und längere Nachbeobachtungszeit verzichtet.

2.1.1 Einschlusskriterien

- § Alle Patienten mussten über den Studiencharakter der Therapie eingehend informiert sein und ihre schriftliche Einwilligung abgegeben haben.
- § Das Eingangsalter der Patienten betrug 18 bis 65 Jahre. Die Beschränkung auf Patienten bis zum 65. Lebensjahr erfolgte wegen der Risiken der hochdosierten Chemotherapie und der Belastung durch die Ganzkörperhyperthermie.

- § Alle Patienten mussten eine wahrscheinliche Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten haben.
- § Der Allgemeinzustand der Patienten musste nach der WHO-Skala 0-2 (Karnofski > 60%) betragen.
- § Eine ausreichende Knochenmarksfunktion musste gewährleistet sein. Ausgangswerte vor der ersten Therapie: Leukozyten > 2,5/nl, Hb > 110 g/l, Thrombozyten > 100/nl.
- § Eine ausreichende Leberfunktion musste gewährleistet sein: Transaminasen < 3x des Normalwertes, Bilirubin < 2x des Normalwertes.
- § Eine ausreichende Nierenfunktion musste gewährleistet sein: die Serumkreatininwerte durften den Referenzbereich nicht um mehr als 25% überschreiten, die Kreatininclearance musste mindestens 60 ml/min betragen.
- § Eine ausreichende kardiale Leistungsfähigkeit gewährleistet sein: Ejektionsfraktion echokardiographisch bestimmt > 60% der Norm. Bei Grenzfällen mit einer Ejektionsfraktion um 60% der Norm musste eine Ergometrie durchgeführt werden. Hierbei war eine Leistung von 75 Watt über 10 Minuten zu erreichen. Patienten mit einem Blutdruckanstieg über 200 mm Hg systolisch sowie einem Frequenzanstieg auf mehr als 180/min waren auszuschließen. Dies galt auch für Patienten mit Auftreten einer typischen Belastungs-Angina Pectoris und pathologischer ST-Streckensenkung.
- § Es durfte keine schwere oder noch nicht kontrollierte Infektion innerhalb der zurückliegenden 7 Tage vor Therapie bestehen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

- § Es durften keine schweren kardialen Erkrankungen, wie koronare Herzkrankheiten bzw. pektanginöse Anfälle in der Vorgeschichte, kongestive Kardiomyopathien und Herzrhythmusstörungen, die eine andauernde Medikation erforderten, oder nicht ausreichend beherrschbare arterielle Hypertonien bestehen. Patienten, die aus verschiedensten Gründen mit Betablockern behandelt wurden, durften nicht der Ganzkörperhyperthermie

unterzogen werden (eventuell vorher gegebene Betablocker mussten mindestens 7 Tage vor Therapiebeginn abgesetzt worden sein).

- § Es durfte keine schwere Beeinträchtigung der Lungenfunktion mit einer Vitalkapazität unter 50% der Norm und/oder FEV1 unter 50% der Norm und/oder einer Diffusionskapazität für CO unter 50% der Norm bestehen.
- § Es durften keine Psychosen oder neurologischen Beeinträchtigungen bestehen, wie Metastasen im zentralen Nervensystem und/oder der Nachweis einer Meningiosis carcinomatosa, eine Neuropathie in einer Ausprägung nach WHO Grad 3-4 unbekannter Genese, Diabetes mellitus mit Polyneuropathie oder neben Nervengewebe befindliche Metastasen, die nach posttherapeutischer Anschwellung zu neurologischen Ausfällen führen können.
- § Es durfte kein zweites, ungeheiltes, vom Pleuromesotheliomleiden unabhängiges, bösartiges Tumorleiden in der Vorgeschichte vorliegen. Eine Zytostatikabehandlung eines geheilten Malignoms sollte in den zurückliegenden 5 Jahren nicht durchgeführt worden sein.
- § Die Behandlung durfte nicht während Schwangerschaft und Stillzeit durchgeführt werden.
- § Es durfte kein florides, nicht malignes Ulcus duodeni bzw. ventriculi bestehen.

2.2 Prinzip der „Radiant Heat“-Technologie

Die „Radiant Heat“-Methode nutzt die Erwärmung des Körpers durch strahlende Wärme.

Als wichtigste physikalische Voraussetzungen für das „Radiant Heat“-Prinzip gelten folgende Gesetze:

- § Wenn die Temperatur eines Körpers geringer ist als seine Umgebungstemperatur, strahlt quantitativ mehr Wärme auf den Körper ein, als dieser im selben Zeitraum ausstrahlt und umgekehrt.
- § Wärmestrahlung erfordert kein physikalisches Medium für den Energietransfer, da sie immer zum kälteren Objekt gerichtet ist.

Aufgrund dieser physikalischen Gesetze wird eine ausgezeichnete Temperaturstabilität erzielt.

Es wurde gezeigt, dass Ganzkörperhyperthermie in „Radiant Heat“-Technologie mit einer entsprechenden pharmakologischen Sedierung eine sichere und effektive Methode darstellt. Komplikationen, die bei der Anwendung älterer Erwärmungssysteme häufig beschrieben wurden⁸⁵ (siehe auch 1.4), konnten durch diese Methode weitgehend vermieden werden^{68,87,88,89}.

2.3 Beschreibung des Wärmestrahlers für die Ganzkörperhyperthermie

Der Wärmestrahler besteht aus einer Metallkammer, in die der entkleidete Patient auf einer Liege geschoben wird. Zwei Plexiglas-Türen verschließen die Vorrichtung. Der gesamte Körper des Patienten, mit Ausnahme seines Kopfes, befindet sich innerhalb der Kammer. Eine Art Vorhang umgibt seinen Hals wie ein Kragen und schließt die Kammer so nach außen ab. Dieses flexible System ermöglicht es, den Patienten mit einem zentralvenösen Zugang, Blasenkatheter und den Kabeln der Überwachungseinheit zu versorgen.

An der Universität Wisconsin wurden zwei unterschiedliche „Radiant Heat“-Technologien entwickelt:

In dem früher entwickelten Enthermics[®] wird die Wärme über Heizspiralen abgegeben, die in die Wand der Kammer eingebettet sind.

Eine neuere Technologie (Aquatherm[®], siehe Abbildung 2 und 3) besteht aus einer zylindrischen Kupferrohrspirale, in die unter niedrigem Druck stetig 62 °C warmes Wasser gepumpt wird. Durch das kontinuierliche Fließmuster, wird eine sehr hohe Temperaturstabilität erreicht.

Bei beiden Technologien wird die Luft in der Kammer wasserdampfgesättigt gehalten, um eine evaporative Wärmeabgabe durch Schwitzen zu vermeiden.



Abb. 4: Fotografie des in der Studie eingesetzten Aquatherm[®]. Das Gerät dient zur Ganzkörpererwärmung der Patienten auf 41,8 °C

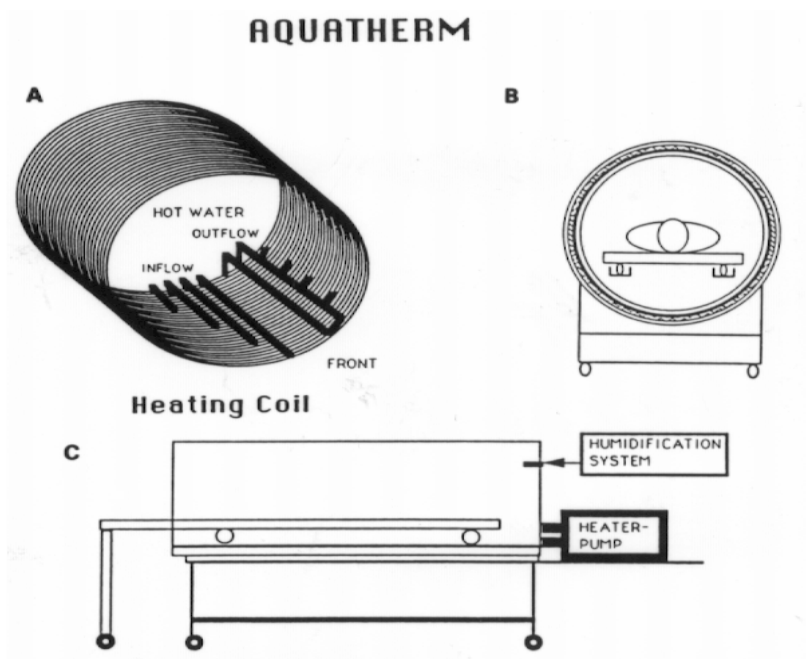


Abb. 5: Schematische Darstellung des Aquatherm[®]. Durch die spiralförmig angeordneten Röhren fließt kontinuierlich 62 °C warmes Wasser und garantiert so eine hohe Temperaturstabilität im Innern der Kammer⁶⁶, Grafik: Prof. Dr. H.I. Robins

2.4 Durchführung einer Hyperthermiebehandlung

2.4.1 Erwärmung und Monitoring

Die Körpertemperatur des Patienten wird im Wärmestrahler auf 41,8 °C (Zieltemperatur) angehoben. Dabei wird die Körperkerntemperatur mit je einer Temperatursonde im Ösophagus und im Rektum ständig gemessen. Bis zum Erreichen der Zieltemperatur vergehen etwa zwei Stunden. Wenn die Zieltemperatur erreicht ist, wird der Patient aus dem Wärmestrahler geholt und abgedeckt, um Wärmeverlust zu vermeiden. Wenn nötig, kann der Patient jederzeit wieder in die Kammer zurückgeschoben werden, um geringe Temperaturabfälle auszugleichen. Die Körpertemperatur verbleibt für 60 Minuten bei 41,8 °C (Plateauphase). Eine längerfristige Erwärmung > 42 °C sollte dabei strikt vermieden werden, da es dabei zu Schädigungen des Normalgewebes kommen kann. Nach Ablauf der 60 Minuten wird die Decke des Patienten entfernt, wodurch er sich abkühlt. Bei einer Körpertemperatur von < 39 °C wird er zur Überwachung auf die Bettenstation gebracht.

Um ein exaktes Temperaturmonitoring zu gewährleisten, müssen die Temperatursonden auf eine Genauigkeit von 0,02 °C kalibriert sein. Diese Genauigkeit ist erforderlich, um Temperaturtrends rechtzeitig erkennen zu können und so eine Überwärmung zu vermeiden.

Hyperthermie führt zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens, einem niedrigen peripheren arteriellen Widerstand und einem Volumenanstieg in den venösen Kapazitätsgefäßen. Dies erfordert Volumen-, Elektrolyt- und Glucosesubstitution, sowie engmaschige Kontrollen der Herzfrequenz, des Herzrhythmus, der Sauerstoffsättigung, des Blutdruckes und der Urinausscheidung in maximal zehnminütigen Abständen.

Alle Patienten verfügen über EKG-Überwachung, Pulsoxymetrie, automatische Blutdruckmessung und einen Blasenkatheter.

2.4.2 Sedativa

Die Patienten werden während der Behandlung sediert. Jeder Patient erhält eine auf ihn abgestimmte Dosis.

Folgende Medikamente werden verwendet:

Thiopental wird zur Sedierung eingesetzt. Pro Stunde werden 60-80 ml (2g/500ml) über eine Infusionspumpe infundiert. Die Infusion wird mit der Behandlung begonnen und 15-30 Minuten vor der Abkühlungsphase beendet.

Lidocain wird eingesetzt, um Arrhythmien vorzubeugen und die Sedierung zu unterstützen. Ein Bolus von 100mg wird dem Patienten appliziert, wenn er in den Wärmestrahler gebracht wird. Mit Beginn der Behandlung wird Lidocain in einer Rate von 60 ml/h (2g/500ml) abhängig vom Gewicht des Patienten infundiert, bis dieser auf 39,5 °C abgekühlt ist (gemessen mit der rektalen Temperatursonde).

Benzodiazepine werden wegen ihrer anxiolytischen, sedativen und amnestischen Wirkung eingesetzt. Patienten, bei denen eine inadäquate Sedierung beobachtet wurde, werden mit Midazolam wegen seiner kürzeren Halbwertszeit, geringeren Gefäßirritationen und besser vorhersagbaren amnestischen und sedativen Wirkung behandelt. Die Toleranz unterscheidet sich interindividuell stark. Bis zu 15 mg Midazolam werden zur Sedierung eines Erwachsenen benötigt. Ein Bolus von 2-3 mg wird intravenös gegeben, wenn dem Patienten die Ösophagustemperatursonde gelegt wird.

Narkotika werden wegen ihrer analgetischen Wirkung und zur Unterstützung der Sedierung gegeben. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und des schnellen Wirkungseintritts wird Fentanyl eingesetzt. Für eine Behandlung werden 0,1-0,15 mg benötigt, verabreicht in 0,025 mg großen Dosen.

2.4.3 Intravenöse Flüssigkeitszufuhr

Eine typische Ganzkörperhyperthermiebehandlung dauert insgesamt 4 h. Während dieser Zeit wird dem Patienten insgesamt 4-5 Liter Flüssigkeit intravenös zugeführt. Die Infusionsrate soll annähernd 1500-1800 ml/h betragen. Die Auswahl der infundierten Flüssigkeiten orientiert sich an den Zielen, eine normale Serumelektrolytbalance aufrechtzuerhalten und eine leichte Hyperglykämie zu erzeugen. Die Patienten erhalten 2-3 Liter NaCl mit 2,5 ml/l Magnesium und 10 mg Diazepam in der Nacht vor der Behandlung. Kurz vor der Hyperthermie bekommen sie 10 mg Diazepam, 30 mg Hydrocodon und 1 mg Glykopyrroniumbromid.

Der Patient bekommt üblicherweise:

1,0 Liter Glucose 10% und 1,0 Liter Natriumchlorid 0,9% mit einer Infusionsrate von 1200-1800 ml/l.

2,0 Liter Natriumchlorid 0,45% mit einer Infusionsrate von 1200-1800 ml/h.

Natriumchlorid 0,9% mit einer Infusionsrate von 1200 ml/h für die verbleibende Behandlungszeit bis der Patient auf $< 39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt ist.

Kaliumchlorid wird intravenös über eine automatische Spritzenpumpe zugeführt. 30-40 ml/h ist die übliche Größenordnung für die Dauer der Behandlung.

2.5 Chemotherapie

2.5.1 ICE-Schema, Dosierung und Verabreichung

Es wird eine Chemotherapie nach dem ICE-Schema verabreicht. Die Abkürzung ICE setzt sich aus den Anfangsbuchstaben der drei verwendeten Präparate Ifosamid, Carboplatin und Etoposid zusammen. Dosierungs- und Verabreichungsmodus sind wie folgt:

Ifosamid: 5 g/m^2 am Tag 1 als Infusion über 60 Minuten.

Mesna als Bolusinjektion zum Zeitpunkt 0,4 und 8 Stunden nach Beginn der Ifosamid-Dosis.

Carboplatin: 300 mg/m^2 am Tag 1 als Infusion über 20 Minuten. Etoposid: 150 mg/m^2 an den Tagen 2 und 3 jeweils als Infusion über 60 Minuten.

2.5.2 Zytostatika

Folgende Zytostatika wurden verwendet:

Ifosfamid: alkylierende Substanz. Anwendung in der Behandlung solider Tumoren sowie maligner Lymphome. Liegt in inaktiver Form vor und wird erst durch überwiegend hepatische Metabolisierung in die aktive Form überführt. Als Nebenwirkungen treten auf: Haarverlust, Nausea, Knochenmarksdepression, hämorrhagische Zystitis, Nephrotoxizität, ZNS-Toxizität.

Als Schutz vor hämorrhagischer Zystitis Verabreichung des Uroprotektors Mesna in einer Dosierung von jeweils 20% der gegebenen Ifosfamid-Dosis zum Zeitpunkt 0,4 und 8 Stunden nach Ifosfamid-Gabe. Wegen der Gefahr der Nephrotoxizität wird auf eine ausreichende Hydrierung geachtet: es werden engmaschige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter durchgeführt.

Carboplatin: alkylierende Substanz. Anwendung besonders in der Therapie solider Tumoren des Kopf- und Halsbereichs, des Respirationstraktes sowie gynäkologischer Tumoren. Nebenwirkungen: Hämatotoxizität, Nausea, Nephrotoxizität. Auf eine suffiziente antiemetische Therapie und ausreichende Hydrierung wird geachtet.

Etoposid: Alkaloid, Anwendung besonders in der Therapie maligner Lymphome, Tumoren des Respirationstraktes sowie gynäkologischer Tumoren. Nebenwirkungen: Hämatotoxizität, Haarausfall, Nausea, Blutdruckabfall, allergische Reaktionen.

2.5.3 Supportive Therapie

Am Tag 1 wird Zofran® i.v. infundiert. Am Tag 2 und Tag 3 werden jeweils 5 mg Navoban® i.v. Bolus 30 Minuten vor Gabe des Etoposids gegeben. Ab Tag 4, mindestens 10 Tage lang, wird Neupogen® 30 (48) s.c. verabreicht.

2.6 ICE-Chemotherapie mit 41,8 °C Ganzkörperhyperthermie

Die Ganzkörperhyperthermie wird mit einem Wärmestrahler am Tag 1 des jeweiligen Zyklus durchgeführt. Bei einer Körpertemperatur von 37 °C wird die Ifosfamid-Infusion begonnen und nach 60 Minuten beendet. 10 Minuten nach dem Erreichen von 41,8 °C wird Carboplatin über 20 Minuten infundiert. Am Tag

2 und 3 wird Etoposid über 60 Minuten infundiert. Die gesamte Behandlung erstreckt sich also über einen Zeitraum von 3 Tagen (Tag 1: Ifosfamid plus Carboplatin plus Ganzkörperhyperthermie; Tage 2-3: Etoposid). Es sind maximal 4 Chemotherapiezyklen nach dem ICE-Schema vorgesehen. Der jeweils nächste Zyklus beginnt frühestens am Tag 22, bzw. sobald = 3/nL Leukozyten und = 100/nl Thrombozyten im peripheren Blut erreicht sind, spätestens jedoch am Tag 35.

Zunächst werden 2 Zyklen ICE plus Ganzkörperhyperthermie verabreicht. Daran schließt sich eine Erfolgsbeurteilung dieser Therapie an. Wird eine CR, PR oder mindestens NC erreicht, werden maximal 2 weitere Therapiezyklen verabreicht. Bei einer Tumorprogression wird die Therapie abgebrochen. Gibt es sichere Zeichen für eine Progression des Tumorleidens vor dem 3. oder 4. Therapiekurs wird dieser nicht mehr durchgeführt. Nach dem 4. Therapiezyklus wird erneut eine Erfolgsbeurteilung durchgeführt. Anschließend finden vierteljährlich therapiefreie Nachsorgen statt.

2.7 Mess- und Beurteilungskriterien

2.7.1 Remissionskriterien

Es galten objektive Remissionskriterien entsprechend der Richtlinien der WHO:

Komplette Remission (CR): Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumorparameter für eine Zeitdauer von mindestens 6 Wochen (klinische Untersuchung, apparative Untersuchungen, CT, Sonographie, Röntgen, keine pathologische CR erforderlich).

Partielle Remission (PR): Abnahme aller messbaren Tumorparameter um mehr als 50% der Summe der Produkte der größten aufeinander senkrecht stehenden Durchmesser für mindestens 6 Wochen ohne Auftreten neuer Herde oder Größenzunahme einzelner Herde über 25%.

Minimale Remission (MR): Abnahme aller messbaren Tumorparameter um mehr als 25%, jedoch weniger als 50% für mindestens 9 Wochen.

Erkrankungsstabilisierung (NC): Keine messbare Veränderung der Tumorgröße für die Dauer von mindestens 9 Wochen, Abnahme um weniger als 50%, jedoch keine Zunahme um mehr als 25%.

Progression (PD): Zunahme der messbaren Metastasen um mindestens 25% und/oder Auftreten neuer Läsionen.

2.7.2 Messung der Tumorparameter

Als repräsentative Tumorgröße gilt das Produkt der beiden größten aufeinander senkrecht stehenden messbaren Tumordurchmesser. Bei mehrfachen Läsionen in einem Organ wird die Summe der Produkte gezählt. Die repräsentativen Tumoraläsionen werden mit Lineal und/oder Schublehre und in cm dokumentiert.

Bei schwer ausmessbaren Läsionen werden die Befunde fotografisch dokumentiert.

Bei ossärer Metastasierung werden nur die Läsionen durch die Skelettszintigraphie identifiziert und durch Röntgenaufnahmen größenmäßig erfasst. Nur bei Rekalzifizierung der Osteolysen liegt eine objektive Remission (PR) vor. Der Grad der Aktivitätsanreicherung im Skelett-Scan kann nur als zusätzlicher Parameter gewertet werden und genügt nicht für die Definition einer partiellen Remission oder einer Progression.

Wenn ossäre Absiedlungen zusätzlich zu objektiv messbaren Läsionen vorliegen, wird das Ansprechen stets an den objektiv messbaren Läsionen erhoben.

2.7.3 Stadieneinteilung der Erkrankung

Die Stadieneinteilung erfolgte gemäß der Kriterien der International Mesothelioma Interest Group (IMIG) für das diffuse maligne Pleuramesotheliom (siehe Anhang).

2.7.4 Messung der Lebensqualität

2.7.4.1 Modifizierter Brunner-Score (MBS)

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der Brunner-Score in modifizierter Form eingesetzt (Tab.1). Er erlaubt eine Aussage über den Therapiegewinn für jeden einzelnen Patienten und für das Kollektiv. Der Brunner-Score wurde speziell für

palliative Krebstherapien entwickelt und verbindet objektive Bewertungsparameter, wie progressionsfreie Zeit (Abb.7) und erlittene Haupttoxizitäten (Tab.7), mit subjektiven Parametern, wie die Veränderung des Patientenzustandes gemessen nach WHO-Kriterien (Tab.6) und subjektive Einschätzungen des Patienten zur Lebensqualität (Abb.9)¹².

Der Brunner-Score integriert folgende vier Teilbereiche, die jeweils mit einem Punktesystem bewertet werden:

Progressionsfreie Zeit (TTP): Ab Behandlungsbeginn wird jeder Monat mit einem Punkt bewertet.

Veränderungen des Allgemeinzustands: Beginnend mit dem im ersten Therapiezyklus bestimmten Wert des WHO-Performance-Index werden zunächst für die jeweils benachbarten WHO-Index-Werte deren arithmetische Mittel berechnet. Diese Mittelwerte werden aufsummiert, der Wert zum letzten Therapiezyklus wird hinzuaddiert und schließlich wird der Mittelwert dieser Größen gebildet. Diese Maßzahl gibt den durchschnittlichen Verlauf über die gesamte Behandlungsdauer wider. Sie wird dann von dem zum ersten Therapiezyklus erhobenen Ausgangswert subtrahiert und beschreibt dadurch die mittlere Verbesserung (positives Vorzeichen) oder Verschlechterung (negatives Vorzeichen) des Allgemeinzustandes. Zuletzt wird diese Differenz mit der Behandlungsdauer in Monaten multipliziert.

Fragebogen zur krankheitsbedingten Situation mit körperlichen, seelischen und sozialen Aspekten (siehe Anhang): Die Ergebnisse für alle acht Items wurden in einen Mittelwert überführt. Danach wurde wie oben bei der Berechnung der Veränderung des Allgemeinzustandes beschrieben verfahren und das Ergebnis im Anschluss durch den Faktor 4 geteilt, um ein Übergewicht zu den anderen Parametern zu vermeiden. Bei den Patienten, die nur zwei oder drei Zyklen erhielten, wurde nach dem LOCF (**L**ast **O**bservation **C**arried **F**orward)-Prinzip das jeweils letzte Ergebnis bis zum vierten Zyklus inklusiv fortgeschrieben.

Toxizität wurde nach WHO-Kriterien durch die behandelnden Ärzte bewertet. Dabei wurden nur die schwerwiegenden, therapierelevanten Nebenwirkungen

Myelotoxizität, Mukositis und Nausea/Erbrechen erfasst. Es wurde wie oben bei der Veränderung des Allgemeinzustandes beschrieben verfahren. Abschließend wurden die Ergebnisse für die Haupttoxizitäten in einen Mittelwert überführt. Die Haupttoxizitäten „Hämatologie“ und „Gastroenterologie“ setzen sich aus jeweils mehreren Parametern zusammen. Dabei bestimmt der jeweils hochgradigste den Toxizitätsgrad der Haupttoxizität.

Die Gesamtpunktzahl des Brunner-Score wird durch Addition der Punktwerte für die Veränderung des WHO-Index, die subjektive Lebensqualität und die progressionsfreie Zeit, sowie durch anschließende Subtraktion der Punktwerte für die Toxizitäten ermittelt (Tab.1).

Die Vorzeichen sind zu beachten: Ein Ergebnis größer (kleiner) als Null zeigt eine Verbesserung (Verschlechterung) des Zustands während der Therapie an.

MBS_{patient} =	PFZ +	WHO +	SUBJ -	TOX
Modifizierter Brunner Score	Progressionsfreie Zeit: jeder Monat wird pro Patient mit einem Punkt bewertet	Differenz des Allgemeinzustands jedes einzelnen Patienten zu Therapiebeginn und während der Behandlung (Mittelwert aller Therapieintervalle) multipliziert mit der Behandlungsdauer (Monate) <u>Möglicher Wertebereich:</u> -16 bis + 8 (nicht symmetrisch, da WHO° zu Beginn max. 2)	Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten anhand eines Fragebogens (Mittelwert aller Therapieintervalle) multipliziert mit der Behandlungsdauer (Monate) <u>Möglicher Wertebereich:</u> - 4 bis + 4	Mittelwert der Haupttoxizitäten (hämatologisch und gastroenterologisch) aller Therapieintervalle pro Patient multipliziert mit der Behandlungsdauer (Monate) <u>Möglicher Wertebereich:</u> 0 bis 16
Addition der MBS aller Patienten : n (=25) = MBS _{gesamt}				

Tab. 1: Modifizierter Brunner–Score

2.7.4.2 Erfassung des Befindens im Therapieverlauf

In einem Fragebogen zur krankheitsbedingten Situation wurden körperliche, seelische und soziale Aspekte abgefragt (Fragebogen siehe Anhang). Auf einer Skala von +4 bis –4 bewerteten die Patienten insgesamt 8 Items. Die Ergebnisse wurden in einen Mittelwert überführt. Danach wurden wie unter 2.7.4.1 beschrieben Punktwerte ermittelt. In einem Koordinatensystem wurden dann auf der Abszisse die Anzahl der Zyklen (1-4) und auf der Ordinate die Punktwerte aufgetragen (mögliches Intervall von +1 bis –1). Abbildung 9 stellt

die aus dem Fragebogen ermittelten Punktwerte in Abhängigkeit von den Behandlungszyklen für jeden einzelnen Patienten dar.

Abbildung 10 zeigt die ermittelten Punktwerte in Abhängigkeit von den Behandlungszyklen für Gruppen, die nach entsprechendem Therapieansprechen gebildet wurden. Die Gruppen „PR“, „MR+NC“ und „PD“ konnten anhand von innerhalb der Gruppen gemittelten Punktwerten verglichen werden.

Bei den weiter unten in Abschnitt 3.3.3 dargestellten Abbildungen 11 und 12 wurde nach dem gleichen Prinzip verfahren und Gruppen nach Krankheitsstadium und Tumorphistologie gebildet.

2.8 Statistische Methoden/Fallzahlkalkulation/Auswertung

2.8.1 Fallzahlkalkulation

Die Fallzahlkalkulationen gründeten auf der Gesamtansprechrate. Es wurden 95% Konfidenzintervalle für Ansprechraten von 20%, 30% und 40% unter der Annahme einer Stichprobengröße von 25 bis 40 Patienten errechnet. Bei einer Gesamtansprechrate von 20% hat das 95% Konfidenzintervall bei einer Stichprobe von 25 Patienten eine Länge von näherungsweise 30 Prozentpunkten. Größere Stichproben hätten zu einer Verringerung des Konfidenzintervalls auf 29 Prozentpunkte, 27 Prozentpunkte oder 25 Prozentpunkte entsprechend einer Stichprobengröße von 30, 35 oder 40 Patienten geführt. Gleiche Ergebnisse würden erreicht bei Ansprechraten von 30% und 40%. Anhand dieser Ergebnisse wurde entschieden, dass die geringe Verschmälerung des Konfidenzintervalls eine Vergrößerung der Stichprobe auf über 25 Patienten nicht rechtfertigt.

2.8.2 Studiendesign

Die Studie wurde einarmig durchgeführt. Die Durchführung einer Studie mit mehreren Therapiearmen war nicht möglich, da Fallzahlen nötig gewesen wären, die in dieser Studie nicht erreicht werden konnten. Hätte man also die Unterschiede zwischen den Patientengruppen, die ein Therapieansprechen erreichten, und denen, die nicht auf die Therapie ansprachen, untersuchen

wollen, ergibt der log-rank-Test etwa 0,10 – der Unterschied zwischen den Gruppen ließe sich also in nur 10% der Fälle auch statistisch absichern. Die Situation verbessert sich auch bei höheren Fallzahlen in beiden Gruppen (N=20) kaum. Wenn man beim Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Gruppen von 300 Tagen in der einen und 600 Tagen in der anderen Gruppe ausgeht, sowie von einer Nachbeobachtungszeit von 800 Tagen, dann müsste jede Gruppe eine Stichprobengröße von N=50 haben, um diesen Unterschied mit 80% abzusichern.

2.8.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Überlebenszeit und progressionsfreie Zeit wurden für die Gesamtheit der Studienteilnehmer mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven ausgewertet. Das zugrunde gelegte Konfidenzintervall beträgt 95%. Die Berechnung und Erstellung der Graphen wurde mit der Software Prism[®] der Firma GraphPad[®] durchgeführt.

2.8.4 2´2 Kontingenztafeln

Es wurde vermutet, dass eine epitheliale Tumorphistologie, ein niedriges Krankheitsstadium (Stadium I+II) und ein niedriges Alter (< 60 Jahre) ein Therapieansprechen begünstigen. Auf der anderen Seite sollten die gegenteiligen Faktoren entsprechend ein Therapieansprechen unwahrscheinlicher machen. Zur Prüfung dieser Zusammenhänge dienten 2x2 Kontingenztafeln. Die Analyse der Kontingenztafeln wurde anhand des exakten Fisher-Tests mit der Approximation nach Katz durchgeführt. Es wurde ein zweiseitiger P-Wert errechnet, um die Signifikanz der Assoziation zwischen Zeilen und Spalten der Kontingenztafeln –also zwischen prognostischen Faktoren und Therapieansprechen – zu bestimmen.

Das ermittelte Relative Risiko (RR) kann dann zeigen, ob die jeweiligen Faktoren ein Endergebnis – in diesem Fall ein Therapieansprechen – begünstigen oder verhindern.

Die Berechnungen wurden mit der Software InStat[®] der Firma GraphPad[®] durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

In dem Zeitraum zwischen Dezember 1998 und März 2001 wurden 27 Patienten, die an einem Pleuramesotheliom erkrankt waren, in die Studie ICE-Polychemotherapie plus Ganzkörperhyperthermie eingeschlossen.

Ein Patient verstarb nach zwei Therapiezyklen unabhängig von der Therapie. Zwei Patienten konnten aufgrund von Nebenwirkungen nur drei der geplanten vier Zyklen zugeführt werden, zwei weiteren nur jeweils ein Zyklus (beide Patienten nicht auswertbar). Ein Patient beendete die Therapie auf eigenen Wunsch nach zwei Zyklen.

Die Zahl der auswertbaren Patienten variiert je nach Studienendpunkt und wird in den jeweiligen Abschnitten genannt.

3.1 Prätherapeutischer Status

Die meisten der erkrankten Patienten befanden sich in der sechsten Lebensdekade. Der Altersmittelwert lag bei 63 Jahren (Intervall von 47 bis 65). Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten betrug ungefähr 9 zu 1 (88% zu 12%).

Patienten	männlich (%)	weiblich (%)	unter 50 Jahre (%)	50-60 Jahre (%)	über 60 Jahre (%)
	88	12	4	52	44
Gesamt (n=25)	22	3	1	13	11

Tab. 2: Geschlechts- und Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Im Durchschnitt lag der Allgemeinzustand der Patienten bei Grad II nach WHO (Intervall 0 bis 2).

In 88 Prozent der Fälle ging eine berufliche Asbestexposition voran. Sonstige prädispositive Faktoren waren nicht bekannt.

	Asbestexposition		Geschlecht		Alter in Jahren		
	Ja	Nein	Männl.	Weibl.	40-50	50-60	Über 60
WHO°							
I	70.0	33.0	82.0	0.0	0.0	54.0	91.0
II	30.0	67.0	27.0	100.0	100.0	46.0	18.0
Tumorhistologie							
Epithelial	60.0	100.0	64.0	100.0	100.0	62.0	73.0
Sarkomatös	10.0	0.0	9.0	0.0	0.0	8.0	9.0
Biphasisch	30.0	0.0	27.0	0.0	0.0	31.0	18.0
Tumorstadium							
Ib	40.0	33.0	36.0	33.0	0.0	46.0	27.0
II	5.0	0.0	9.0	0.0	0.0	0.0	18.0
III	45.0	67.0	50.0	33.0	100.0	46.0	45.0
IV	10.0	0.0	5.0	33.0	0.0	8.0	9.0
Tumorlokalisation							
Pleura rechts	50.0	0.0	50.0	33.0	0.0	38.0	64.0
Pleura links	50.0	100.0	50.0	67.0	100.0	62.0	36.0
Metastasierung							
Lunge	5.0	8.0	5.0	33.0	100.0	0.0	9.0
Leber	5.0	0.0	5.0	0.0	0.0	8.0	0.0
Infiltration							
Thoraxwand	10.0	0.0	9.0	0.0	0.0	8.0	9.0
Diaphragma	10.0	0.0	9.0	0.0	0.0	0.0	18.0
Perikard	5.0	33.0	5.0	33.0	100.0	0.0	9.0
Myokard	5.0	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	9.0
Mediastinum	10.0	0.0	9.0	0.0	0.0	0.0	18.0
Lymphknotenbefall							
N ₀	70.0	33.0	68.0	67.0	0.0	54.0	91.0
N ₁	10.0	33.0	14.0	0.0	0.0	23.0	0.0
N ₂	20.0	0.0	18.0	0.0	0.0	23.0	9.0
N _x	0.0	33.0	0.0	33.0	100.0	0.0	0.0

Tab. 3: Demographisches Profil der in die Studie eingeschlossenen Patienten

3.2 Therapieansprechen

25 Patienten waren für das Therapieansprechen auswertbar.

Therapieansprechen	RR	RR (%)	CR	PR	MR	SD	PD
	(%)	95% CI	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Gesamt (n=25)	20	(8,9-39.1)	0	20	12	44	24

Tab. 4: Prozent (%) Therapieansprechen in unterschiedlichen Patientengruppen

n=Anzahl Patienten ; RR=Gesamt-% Ansprechrate; CI=Konfidenzintervall; CR=% Komplette Remission; PR=% Teilremission; MR=% Minimale Remission; SD=% Krankheitsstabilisierung; PD=% Progression

3.2.1 Überlebenszeit

Für 25 Patienten konnte die Überlebenszeit ausgewertet werden. Die Gesamtüberlebenszeit für das beschriebene Patientenkollektiv betrug im Mittel 76,6 Wochen (KI 95% 65,4 Wochen – 87,8 Wochen) gemessen vom Beginn der Behandlung und 83,8 Wochen (KI 95% 73,9 Wochen – 93,8 Wochen) bei Messung vom Zeitpunkt der Erstdiagnose.

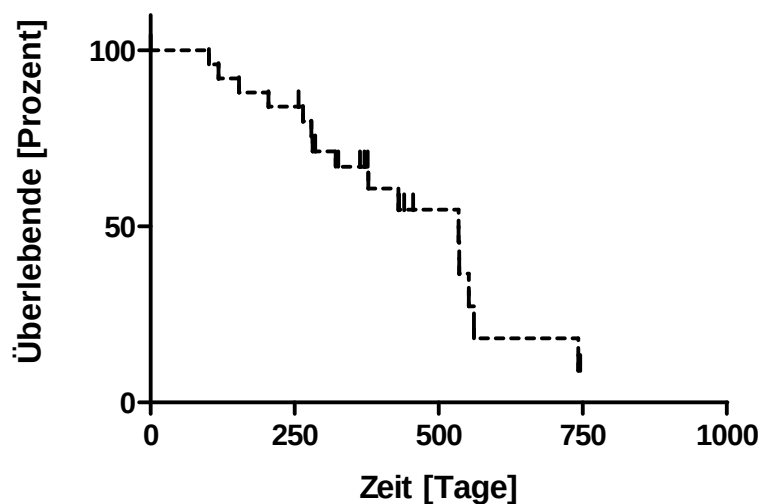


Abb. 6: Überlebenskurve der gesamten Studienpopulation (berechnet ab Therapiebeginn)

Für Patienten, die auf die Therapie ansprachen (PR), betrug die mittlere Überlebenszeit 80,9 Wochen (KI 95% 51,7 Wochen bis 108,6 Wochen), gemessen ab Behandlungsbeginn, und 114 Wochen (KI 95% 58,8 Wochen bis 169,8 Wochen), gemessen ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Im Falle einer Krankheitsstabilisierung (MR und NC) überlebten die Patienten im Mittel 80,1 Wochen (KI 95% 69,2 Wochen bis 91,1 Wochen), wenn der Zeitpunkt des Therapiebeginns zugrunde gelegt wurde, und 83,9 Wochen (KI 95% 78,6 Wochen bis 89,1 Wochen) bei Messung ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Ein Fortschreiten der Krankheit während der Therapie führte zu einer mittleren Überlebenszeit von 29,7 Wochen (KI 95% 7,4 Wochen bis 52 Wochen), gemessen ab Behandlungsbeginn, und 41,6 Wochen (KI 95% 30,4 Wochen bis 56,6 Wochen), gemessen ab Erstdiagnose.

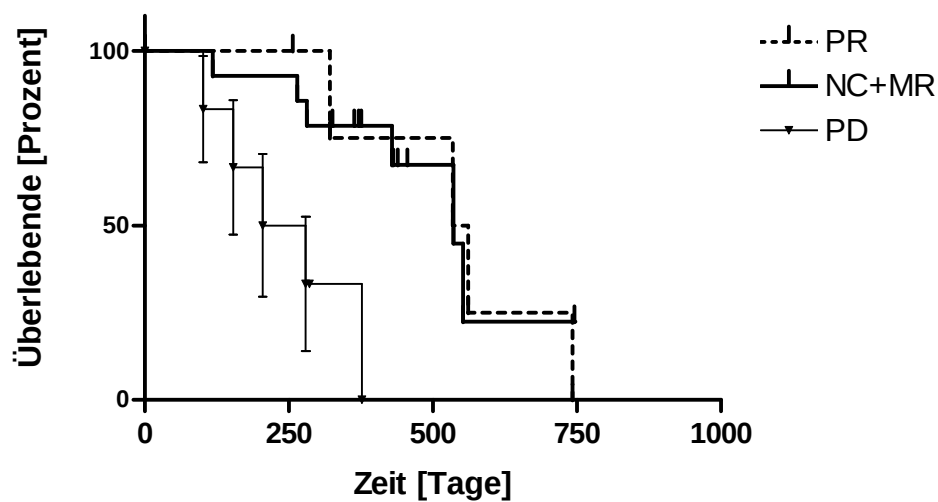


Abb. 7: Überlebenskurven für Patienten, die eine partielle Remission (PR), eine Krankheitsstabilisierung (NC+MR) oder eine Krankheitsprogression (PD) erzielten, im Vergleich (berechnet ab Therapiebeginn)

3.2.2 Gesamtüberlebensraten

Die Ein- und Zweijahresgesamtüberlebensraten betrugen 68% bzw. 20%.

3.3 Lebensqualität

Für 22 Patienten wurde die Lebensqualität anhand des Modifizierten Brunner-Scores (MBS) ausgewertet. Bei drei Patienten waren keine Daten zur Auswertung der subjektiven Lebensqualität anhand des Fragebogens vorhanden.

Die folgende Tabelle stellt das Ergebnis des MBS dar, nebst seinen vier Teilbereichen, die in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden.

MBS ^a	4,12
PFZ ^b , Monate	8,00
WHO ^c	0.29
SUBJ ^d	1, 41
TOX ^e	5,58

Tab. 5: Ergebnisse des modifizierten Brunner-Score im Mittel für 22 Patienten.

3.3.1 Progressionsfreie Zeit

Die progressionsfreie Zeit (PFZ) betrug für alle Patienten im Mittel 29,6 Wochen (KI 95% 24,4 Wochen – 34,7 Wochen). Bei Therapieansprechen 29,6 Wochen (KI 95% 28,4 Wochen – 30,8 Wochen), bei Krankheitsstabilisierung 35 Wochen (KI 95% 28,3 Wochen – 42 Wochen) und bei weiterem Fortschreiten der Krankheit während der Therapie 7,8 Wochen (KI 95% 3,5 Wochen – 12,2 Wochen).

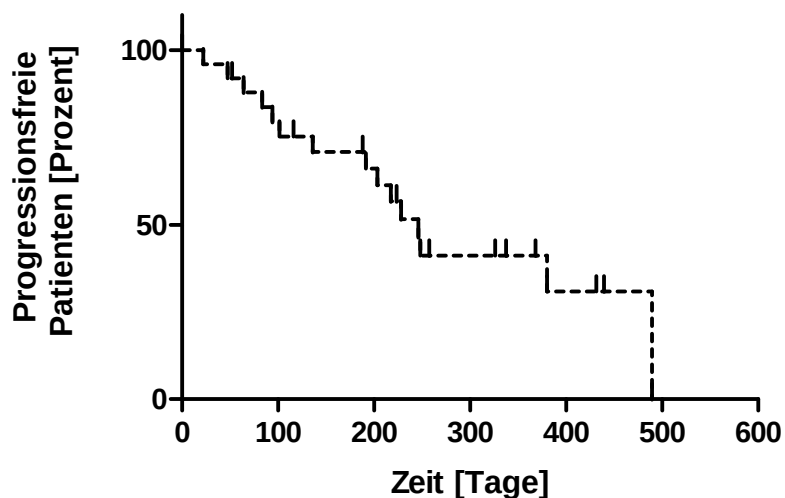


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve der progressionsfreien Zeit für die gesamte Studienpopulation (berechnet ab Therapiebeginn)

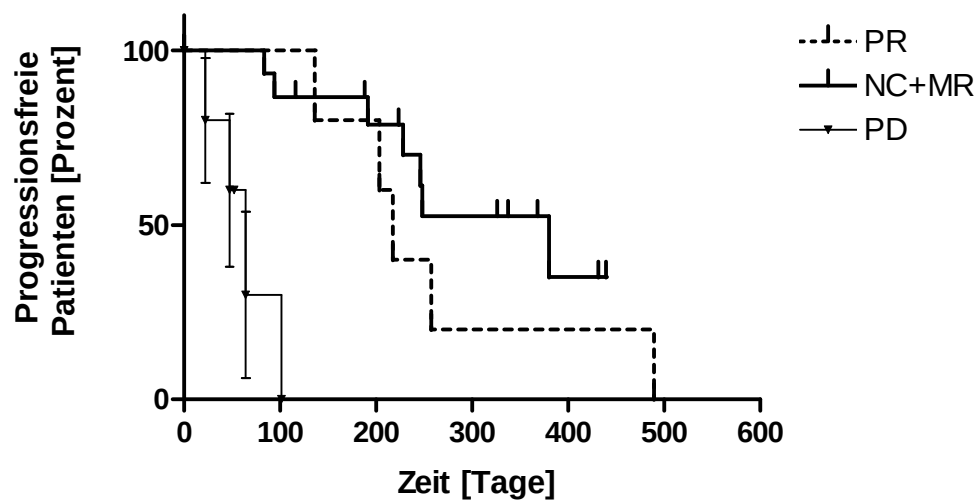


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve der progressionsfreien Zeit für Patienten, die eine partielle Remission (PR), eine Krankheitsstabilisierung (NC+MR) oder eine Krankheitsprogression (PD) erzielten, im Vergleich (berechnet ab Therapiebeginn)

3.3.2 Veränderungen des Patientenzustandes nach WHO

Die Veränderung des Allgemeinzustandes der Patienten im Verlauf der Behandlung wurde wie unter 2.7.4.1 beschrieben ermittelt.

WHO°	Vor Therapie	I. Zyklus	II. Zyklus	III. Zyklus	IV. Zyklus
I	73.0	73.0	86.0	88.0	87.0
II	27.0	27.0	14.0	12.0	13.0

Tab. 6: WHO-Performance-Index vor und während der Therapie in Prozent

3.3.3 Subjektives Befinden der Patienten im Therapieverlauf

Das Befinden der Patienten wurde mit Hilfe des unter 2.7.4.2 vorgestellten Fragebogens für jeden Therapiezyklus ausgewertet.

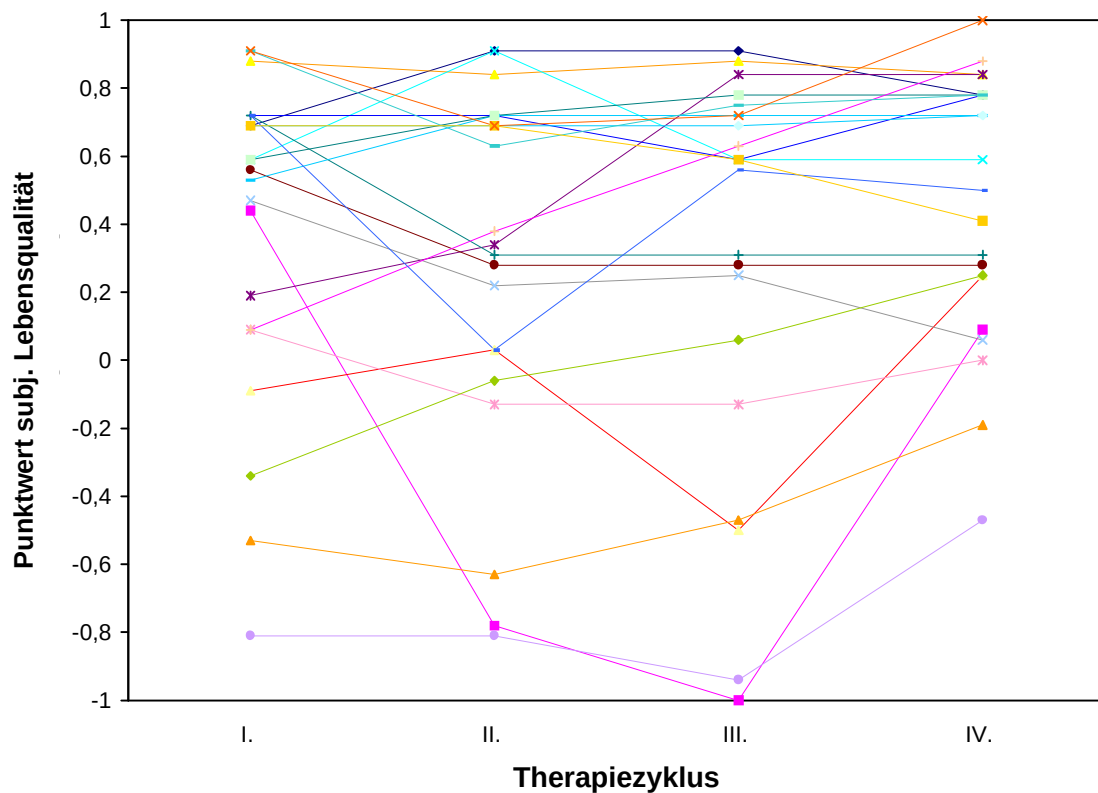


Abb. 10: Darstellung des subjektiven Befindens der gesamten Studienpopulation im Verlauf der Therapie, evaluiert anhand eines Fragebogens (2.7.4.2)

Bei der Darstellung des gesamten Patientenkollektivs ist zu erkennen, dass die Punktwerte zu Beginn der Behandlung überwiegend im positiven Bereich liegen. Nur vier Patienten bewerten ihr Befinden mit einem negativen Punktwert.

Eine Häufung ist bei den Punktwerten zwischen 0,6 und 0,8 zu erkennen. Neun dieser dreizehn Patienten bleiben bei der Bewertung ihres Befindens zu Beginn der Behandlung und am Ende der Behandlung in diesem Bereich. Insgesamt beschreiben zwölf der 22 Patienten die Lebensqualität am Ende der Behandlung

als besser im Vergleich zum Beginn. Sieben Patienten beschreiben Verschlechterungen, drei unveränderte Lebensqualität.

Während der zweiten und dritten Zyklen ist anhand der vergebenen Punktwerte in der Hälfte der Fälle eine Verschlechterung des Befindens zu erkennen, gefolgt von einer Verbesserung zum Ende der Behandlung.

Patienten, die zu Therapiebeginn einen negativen Punktwert vergaben, zeigten im Verlauf eine Verbesserung des Befindens bis zum Ende der Behandlung. Drei dieser vier Patienten vergaben am Ende positive Punktwerte.

Der folgende Graph zeigt einen Vergleich des Befindens der nach Therapieansprechen gebildeten Patientengruppen.

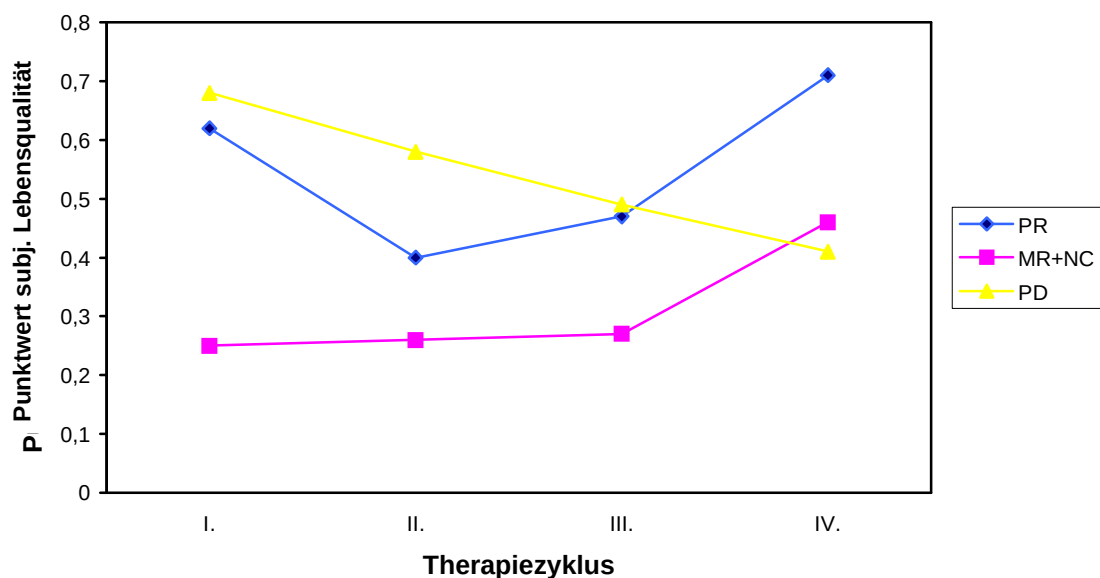


Abb. 11: Darstellung des subjektiven Befindens der nach Therapieansprechen gebildeten Patientengruppen (PR, MR+NC, PD), evaluiert anhand eines Fragebogens im Verlauf der Therapie (2.7.4.2)

Gruppiert nach Krankheitsstadien ergibt sich bei einem Vergleich der Gruppen bezüglich ihres Befindens folgender Graph.

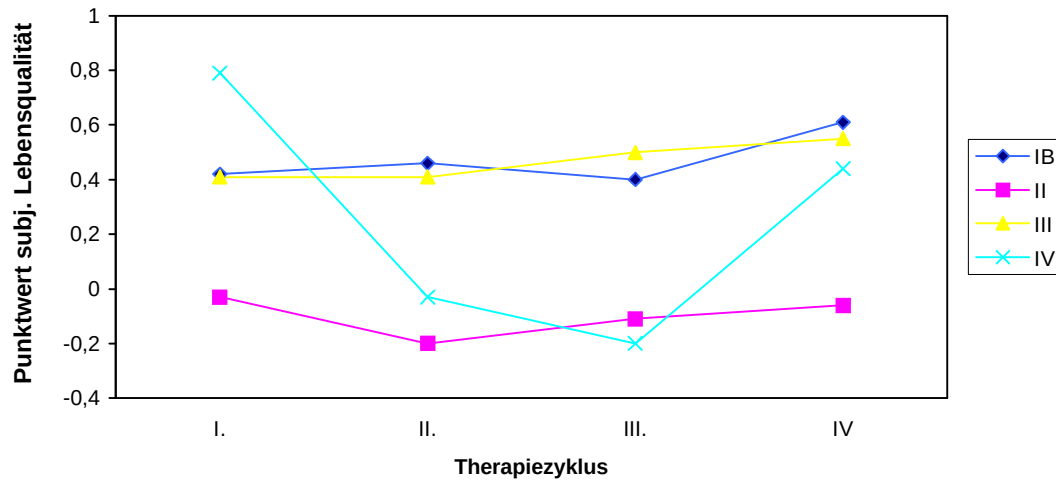


Abb. 12: Darstellung des subjektiven Befindens der nach Krankheitsstadien gebildeten Patientengruppen (Ib, II, III, IV); im Verlauf der Therapie evaluiert anhand eines Fragebogens (2.7.4.2)

Ein Vergleich des Befindens von Gruppen, die anhand der Histologie des Tumors gebildet wurden, ergibt folgende Darstellung.

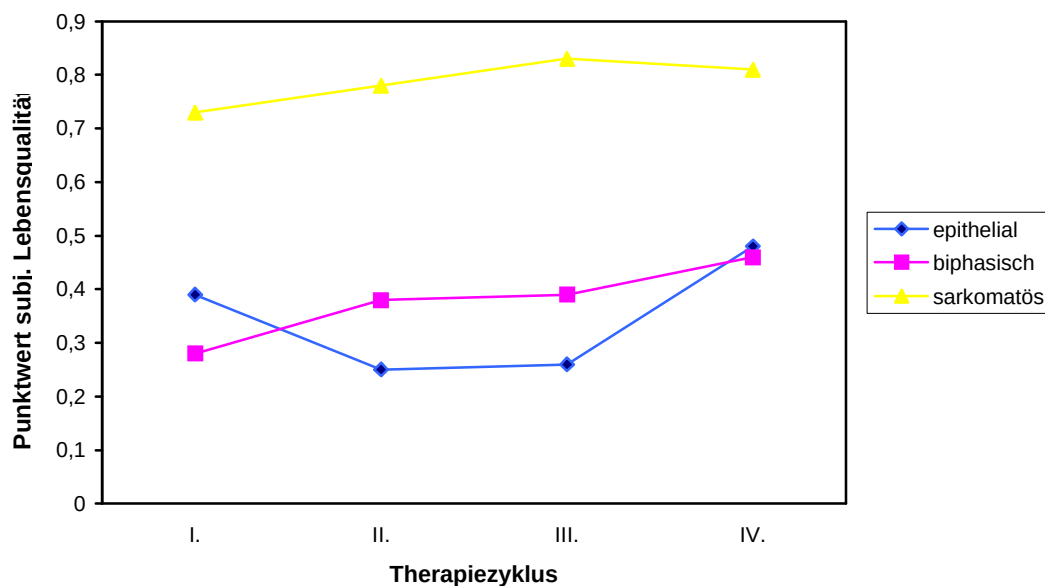


Abb. 13: Darstellung des subjektiven Befindens der nach Tumorhistologie gebildeten Patientengruppen (Ib, II, III, IV); im Verlauf der Therapie evaluiert anhand eines Fragebogens (2.7.4.2)

3.3.4 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Knochenmarksdepression, besonders Leukopenien und Thrombozytopenien (WHO°III-IV), Nausea, Mukositis und hepato-und nephrotoxische Nebenwirkungen (WHO°I-II) [Tab. 7].

Toxizitätsgrad	I	II	III	IV
WBC	8.0	4.0	24.0	50.0
Infektion	10.0	6.0	5.0	0.0
Thrombozyten	18.0	22.0	15.0	18.0
Hgb	22.0	35.0	9.0	1.0
GI	13.0	8.0	1.0	0.0
Nausea	51.0	8.0	9.0	0.0
Erbrechen	41.0	4.0	4.0	0.0
Leber	14.0	3.0	0.0	0.0
Erschöpfung	4.0	0.0	0.0	0.0
Haut	0.0	0.0	3.0	0.0
Nieren	8.0	3.0	0.0	0.0

Tab. 7: Prozent Inzidenz* Toxizität

*47 Behandlungszyklen bei 27 Patienten

Common toxicity criteria (National Institute of Health) - version 2.0: <http://CTEP.info.NIH.gov>

Abkürzungen: WBC = Neutropenie; Hgb= Hämoglobin; GI = gastrointestinal

Ein therapieinduzierter Todesfall durch Sepsis war zu verzeichnen. In diesem Fall kam es nach dem dritten Zyklus zum Tod. Die Sepsis war höchstwahrscheinlich Folge der chemotherapiebedingten Neutropenie. Ein kausaler Zusammenhang mit der Ganzkörperhyperthermie oder dem malignen Grundleiden konnte nicht nachgewiesen werden.

Herzrhythmusstörungen in unterschiedlichen Ausprägungen traten bei zwei Patienten auf. Die Ganzkörperhyperthermie wurde aufgrund der Rhythmusstörungen abgebrochen.

3.4 Prognostische Faktoren

3.4.1 Histologie

Eine epitheliale Tumorphistologie gilt als prognostischer Faktor für einen günstigeren Krankheitsverlauf in Bezug auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit. Durch die folgenden Untersuchungen sollte geprüft werden, ob auch ein Zusammenhang zwischen Histologie und Therapieansprechen besteht.

Der exakte Fisher-Test zeigte einen zweiseitigen P-Wert von 1,00. Demnach besteht keine statistisch signifikante Verbindung zwischen Tumorphistologie und Therapieansprechen. Wenn man die Wahrscheinlichkeit für das Therapieansprechen bei epithelialer Histologie (=3 von 17) dem bei nicht-epithelialer Histologie (=2 von 8) gegenüberstellt, ergibt sich ein relatives Risiko von 0,71 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,15 bis 3,43 (nach der Katz'schen Approximation).

Dies zeigt – ohne statistische Signifikanz – eine geringere Wahrscheinlichkeit, mit einer epithelialen Tumorphistologie auf die Therapie anzusprechen, als mit einer nicht-epithelialen Differenzierung.

	Epithelial	Nicht-Epithelial	Gesamt
Therapieansprechen	3 (12%)	14 (56%)	17 (68%)
Therapieresistenz	2 (8%)	6 (24%)	8 (32%)
Gesamt	5 (20%)	20 (80%)	25 (100%)

Tab. 8: 2x2 Kontingenztafel zur Gegenüberstellung von Histologie und Therapieansprechen

3.4.2 Krankheitsstadium

Auch zwischen Krankheitsstadium und Therapieansprechen besteht kein signifikanter Zusammenhang. Der exakte Fischer-Test ergab einen zweiseitigen P-Wert von 0,34. Das relative Risiko, mit einem geringeren Krankheitsstadium auf die Therapie anzusprechen, betrug 0,32 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,04 bis 2,46 (nach der Katz'schen Approximation). Dies deutet – ohne statistische Signifikanz – auf eine geringere Wahrscheinlichkeit, bei einem niedrigen Krankheitsstadium eine Remission der Erkrankung zu erreichen.

	Stadium I+II	Stadium III+IV	Gesamt
Therapieansprechen	1 (4%)	10 (40%)	11 (44%)
Therapieresistenz	4 (16%)	10 (40%)	14 (56%)
Gesamt	5 (20%)	20 (80%)	25 (100%)

Tab. 9: 2×2 Kontingenztafel zur Gegenüberstellung von Krankheitsstadium und Therapieansprechen

3.4.3 Patientenalter

Die Verbindung zwischen dem Alter der Patienten und entsprechendem Therapieansprechen war bei einem zweiseitigen P-Wert von 1,00 nicht signifikant. Das relative Risiko, in der Altersgruppe unter sechzig Jahren auf die Therapie anzusprechen, lag bei 1,39 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,28 bis 6,91. Es zeigte sich – ohne statistische Signifikanz – eine höhere Wahrscheinlichkeit für jüngere Patienten (unter 60 Jahren), auf die Therapie anzusprechen.

	Alter < 60 Jahre	Alter ≥ 60 Jahre	Gesamt
Therapieansprechen	3 (12%)	10 (40%)	13 (52%)
Therapieresistenz	2 (8%)	10 (40%)	12 (48%)
Gesamt	5 (20%)	20 (80%)	25 (100%)

Tab. 10: 2×2 Kontingenztafel zur Gegenüberstellung von Patientenalter und Therapieansprechen

3.5 Erhaltungstherapie

Vier Patienten wurden zur Therapieerhaltung mit Trofosfamid behandelt. Ein Patient erreichte eine partielle Remission, bei zwei Patienten stellte sich eine Krankheitsstabilisierung (MR und NC) ein und ein weiterer Studienteilnehmer zeigte ein Fortschreiten der Krankheit während der Behandlung. Besonders hervorzuheben ist, dass einer der Patienten, die unter ICE-Chemotherapie und Ganzkörperhyperthermie status idem erreichten, nach Trofosfamid-Gabe einen Minor Response (MR) erzielte. Die mittlere progressionsfreie Zeit in dieser Gruppe betrug 46 Wochen (Intervall 40 bis 56). Am Ende der Nachbeobachtungszeit lebten noch drei Patienten dieser Gruppe.

3.6 Optimierung der Methode Ganzkörperhyperthermie

3.6.1 Modifikation der Zieltemperatur

Während der Ganzkörperhyperthermiebehandlungen zeigte sich eine Zunahme von Komplikationen oberhalb einer gemessenen Körpertemperatur von 41 °C. Diese wiederholt beobachteten Nebenwirkungen umfassten ausschließlich Herzrhythmusstörungen und ließen sich auf das bei Pleuramesotheliomkranken häufige Cor pulmonale zurückführen. Andere Nebenwirkungen wie

Verbrennungen, ein Lungenödem oder Atemdepressionen waren Einzelfälle oder sind, wie im Fall der Atemdepressionen, eher auf die Gabe von Sedativa zurückzuführen.

Es ist bekannt, dass Apoptosemechanismen durch Hyperthermie erst ab einer Temperatur oberhalb von 42 °C erzielt werden können^{63,77}. Dieser Effekt ist für die Ganzkörperhyperthermie nicht nutzbar, da er erst oberhalb einer vom menschlichen Körper tolerierten Temperaturgrenze erzielt werden kann.

In Kombination mit einem Oxazaphosphorin konnte in unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass bei einer Temperatur von 39 °C doppelt so viele apoptotische Zellen vorliegen wie bei Normothermie. Eine Temperaturerhöhung auf 41,7 °C und höher führt zu einer Abnahme apoptotischer Zellen auf ein Niveau unterhalb dem der Normothermie.

Eigene Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass beim malignen Mesotheliom aufgrund des morphologischen Charakters der Zelle durch Hyperthermie keine Verbesserung der Tumoroxygenierung erzielt wird. Es wurde sogar ein weiterer Abfall des Sauerstoffpartialdruckes beobachtet.

Untersuchungen an einer humanen T-Zell-Leukämie-Linie zur Wirkung von Hyperthermie in Kombination mit Carboplatin zeigten bei einer Temperatur von 41 °C einen Anstieg des Carboplatin-bedingten Zelltodes um den Faktor 2,3. Eine weitere Temperaturerhöhung auf 41,8 °C führte zu einem 3,2-fachen Anstieg²⁰. Wiedemann und Wagner zeigten 1993 für Ifosfamid, dass der aktive Metabolit 4-OH-Ifosfamid bei einer Temperatur von 41 °C in einer doppelt so hohen Konzentration im Tumor vorhanden war als bei Normothermie⁹².

Unter Berücksichtigung dieser Daten ermittelten wir eine optimale Zieltemperatur von 41 °C.

Für die nachfolgende Phase III-Studie wurde die Zieltemperatur von 41,8 °C auf 41 °C im Protokoll reduziert.

3.6.2 Bildgebende Verfahren

Zur Diagnostik und Krankheitsverlaufsbeurteilung wurde die Computertomographie gewählt. Die Untersucher befundeten die Aufnahmen bezüglich des Krankheitsstadiums anhand des TNM-Klassifikations-Systems der International Mesothelioma Interest Group. Ergänzend wurden Röntgenaufnahmen genutzt.

Zur Diagnosesicherung war jedoch ausschließlich der histologische Befund entscheidend.

Im Verlauf der Studie kam es wiederholt zu Unsicherheiten beim Staging anhand der angefertigten Röntgen- und CT-Aufnahmen.

Begründet ist dies durch uneinheitliche Untersuchungsparameter und das Fehlen einheitlicher Remissionskriterien.

Wir haben auch in Hinblick auf die nachfolgende Phase III-Studie folgende Untersuchungsparameter für die beteiligten radiologischen Abteilungen festgelegt, um eine standardisierte Auswertung zu ermöglichen:

- § Der Untersuchungsbereich schließt das Gebiet von der Leberunterkante wegen einer möglichen transdiaphragmalen Ausbreitung des Mesothelioms – bis zum Jugulum – ein.
- § Die Schichtdicke beträgt bei der Computertomographie acht Millimeter, der Pitch ist 1,5.
- § Kontrastmittel wird in einer Konzentration von zwei Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht mit einer Fließgeschwindigkeit von drei bis vier Millilitern pro Sekunde zugeführt. Der Delay beträgt 70 Sekunden.

Die Dokumentation erfolgt Schicht an Schicht im Mediastinalfenster W 350/C 50 und im weiten Lungenfenster W 1500 / C –500. Zur Beurteilung der Ausdehnung des Pleuramesothelioms im Computertomogramm wurden im Zuge der vorliegenden Arbeit spezielle Remissionskriterien aufgestellt, da eine Beurteilung der Ausdehnung nach üblichen Remissionskriterien oft nicht möglich war.

- § Bei allen Patienten muss die Dicke des Pleuratumors gemessen werden.

- § Es sollen nach Möglichkeit drei verschiedene CT-Schnitte zur Messung des pleuralen Tumors verwendet werden. Dafür sind die Schnitte mit der größten Tumormasse auszuwählen. Da besonderer Wert auf Reproduzierbarkeit gelegt wird, können abweichend dazu bei nachfolgenden Aufnahmen die Schnitte anhand vorher festgelegter anatomischer Marker gewählt werden, solange an diesen Stellen ausreichend nachweisbare Tumormasse vorhanden ist.
- § Messergebnisse von weniger als einem Zentimeter Tumordicke werden nicht dokumentiert.
- § Bereiche mit zweidimensional messbaren Läsionen sind unabhängig vom Vorgenannten zu messen und als Produkt aus Breite und Dicke zu dokumentieren.
- § Das Produkt der zweidimensional messbaren Tumorläsionen und die Summe der eindimensional messbaren Läsionen sind getrennt zu dokumentieren.

Nachdem diese Untersuchungsparameter und Remissionskriterien an die beteiligten Radiologischen Abteilungen weitergegeben wurden, war, trotz fehlender statistischer Auswertung, eine deutlich höhere Übereinstimmung der Befunde verschiedener Untersucher für die jeweiligen Patienten zu erkennen. Auch die Zahl nicht auswertbarer Aufnahmen und unklarer Darstellungen nahm deutlich ab.

3.6.3 Dosisreduktion

Im Verlauf der Studie wurde die Chemotherapiedosis um zehn Prozent reduziert, da es bei 74% der Patienten zu Panzytopenien kam. Nach dieser Dosisreduktion zeigten die Patienten weniger hochgradige Chemotherapienebenwirkungen.

4 DISKUSSION

In den letzten Jahren ist eine Vielzahl klinischer Studien zum malignen Pleuramesotheliom durchgeführt und publiziert worden, die meisten als Phase I-

oder Phase II-Studien. Aufgrund einer besseren Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit werden im Folgenden nur Studien ab Phase II dargestellt. In diesem Zeitraum wurde auch eine Reihe präklinischer Untersuchungen präsentiert. Auf diese kann hier nur am Rande eingegangen werden.

Die klinischen Studien lassen sich geordnet nach Therapieansätzen in fünf Bereiche einteilen: Chemotherapien, chirurgische Interventionen, Radiotherapien, Immuntherapien sowie Kombinationen der vorgenannten Bereiche.

Zytostatische Monotherapien haben bisher bei 10-30% der behandelten Patienten zu einem objektiven Therapieansprechen geführt. Ein signifikanter Einfluss auf die mediane Überlebenszeit war nicht zu erkennen⁴⁸. Das maligne Pleuramesotheliom gilt somit als weitgehend resistent gegen Chemotherapie. In einer Metaanalyse von 55 Phase II-Studien erwies sich Cisplatin mit einer Ansprechrates von 18,8% als die wirksamste Einzelsubstanz, während Cisplatin zusammen mit Doxorubicin mit 29,7% Therapieansprechen die wirksamste Kombination darstellte⁸. Leider konnten in dieser Meta-Analyse Überlebenszeiten nicht ausgewertet werden.

Studien zu etablierten Einzelsubstanzen zeigten Überlebenszeiten von circa 8 Monaten^{1,21,26,40,49,51,52,62,72,79,82}.

Kombinationen wirksamer Substanzen führten zu maximal 13 Monaten Gesamtüberleben³¹.

Neuere zytotoxische Substanzen wurden zunächst einzeln beim Pleuramesotheliom getestet. Liposomale Anthrazykline, Topoisomerase-I-Inhibitoren und Taxane waren inaktiv^{6,42,50,57,73,80,81}.

Das neue Platinanalogon ZD0473 wurde von Giaccone et al. in einer Phase II-Studie an Patienten überprüft, die zuvor einen Rückfall unter platinhaltiger Chemotherapie erlitten hatten. 20% der Patienten sprachen auf die Therapie an und in 50% der Fälle stabilisierte sich die Erkrankung. Allerdings erfasste die Studie nur 10 Patienten²⁸.

Steele et al. verabreichten 64 Patienten das Vinca-Alkaloid Vinorelbine und beobachteten eine Ansprechrates von 21%. Bei 63% der Versuchspersonen stabilisierte sich die Erkrankung. Die Lebensqualitätsrate wurde anhand von

Krankheitssymptomen und allgemeinem Wohlbefinden erhoben und konnte durch die Behandlung gesteigert werden⁷⁴.

Auch für das Antifolat Pemetrexet zeigte Scagliotti in einer Phase II-Studie an 62 Patienten moderate Aktivität. 14,5% der Patienten hatten eine Krankheitsremission und überlebten im Median 10,7 Monate⁷¹.

Bischoff et al. berichteten 1998 für das Nukleosid-Analogon Gemcitabine ermutigende Resultate. 31% der Patienten sprachen auf die Therapie an. Ein Großteil der Patienten erfuhren Schmerzlinderung und eine Verbesserung der Atemnot⁹.

Diese Studie war jedoch mit 16 beteiligten Patienten sehr klein und die Ergebnisse wurden von einer weiteren Studie, die Kindler et al. veröffentlichten, nicht bestätigt⁴³.

Kombinationen unter Beteiligung der genannten Substanzen – vorwiegend mit etablierten Wirkstoffen – waren in einigen Studien wirksamer. So zeigte eine Multi-Center Phase II-Studie an 53 Patienten für das Duplet Gemcitabine-Cisplatin eine Ansprechrates von 33%. Die mediane Überlebenszeit betrug 11,2 Monate. Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, erfuhren eine signifikante Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und der Lungenfunktion⁵⁶.

Nakano et al. untersuchten die Kombination Irinotecan-Cisplatin und zeigten eine Ansprechrates von 26%. Die Patienten lebten im Median 6,5 Monate und litten nur unter milden Toxizitäten. Leider wurden nur 15 Patienten in die Studie eingeschlossen⁵⁵.

Einen Kontrast zu den bisher genannten Studien bildet eine 1999 von Vogelzang et al. initiierte Phase III-Studie zur Kombination Pemetrexed-Cisplatin versus der alleinigen Verwendung von Cisplatin. Diese einfach verblindete Untersuchung randomisierte insgesamt 456 Patienten auf die beiden Studienarme und ist damit die bisher größte zum Pleuramesotheliom durchgeführte Studie. Die Ansprechrates betrug 41,3% für die Kombination Pemetrexed-Cisplatin gegenüber 16,7% im Kontrollarm. Beide Studienarme unterschieden sich signifikant im Hinblick auf progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit zugunsten der Wirkstoffkombination (5,7 Monate zu 3,9 Monaten

bzw. 12,1 Monate zu 9,3 Monaten). Auch hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion und der subjektiven Lebensqualität war die Kombination Pemetrexed-Cisplatin überlegen⁸³.

Für Strahlentherapien als monotherapeutische Ansätze wurde bisher keine Wirkung beim Pleuramesotheliom beschrieben. Ball et al. konnten in einer Studie jedoch gute palliative Effekte zeigen²³.

Einen festen Stellenwert hat die Strahlentherapie in multimodalen Therapiekonzepten, sowohl in Form transthorakaler Radiatio wie auch als Brachytherapie mit radioaktiven Kolloiden zur Kontrolle lokaler Rezidive.

Lokale Bestrahlung nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen verhindert eine Streuung der Krebszellen^{1,3,11}.

Obwohl das maligne Mesotheliom als weitgehend resistent gegen die Zerstörungsmechanismen des Immunsystems gilt, nahm man an, diese Resistenz mit der Gabe von Zytokinen überwinden zu können. Klinische Studien wurden zur Wirkung von Interleukin-2, Interferon- α , Interferon- β und Interferon- γ durchgeführt.

Interferon- α gilt wegen seiner hohen Toxizität als ungeeignet und zeigte auch bei systemischer Gabe keine Wirkung⁸⁴. Interferon- β hat bei subkutaner Gabe eine Ansprechrates von 12% erzielt und wurde gut vertragen⁴.

Interleukin-2 führte in einer von Astoul et al. durchgeführten Phase II-Studie bei intrapleuraler Gabe zu einer Ansprechrates von 54%. Die Zwei- und Dreijahresüberlebensraten betrugen 41% beziehungsweise 32%. Die mediane Überlebenszeit betrug 18 Monate und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die auf die Therapie ansprachen, und solchen, die keine objektivierbare Tumorremission zeigten. Alle Nebenwirkungen waren gut zu kontrollieren⁵. Eine italienische Studie untersuchte eine kombinierte systemische und intrapleurale Gabe. 22,5% der Patienten sprachen auf diese Therapie an. Die Nebenwirkungen waren mild¹⁸. Wirksam war auch Interferon- γ . Eine Studie an 89 Patienten brachte bei einer Gesamtansprechrates von 20% acht komplette Remissionen hervor. Die Therapie wurde gut vertragen¹⁰.

Chirurgische Therapieoptionen sind zum einen die Pleurektomie oder auch Dekortikation genannte Operation und zum anderen eine als extrapleurale Pneumektomie oder Pleuropneumektomie bekannte Technik. Zu beiden Verfahren wurden einige Untersuchungen publiziert; in jüngerer Zeit jedoch nur noch in Verbindung mit anderen Verfahren als multimodale Therapiekonzepte^{34,41,76}.

1996 veröffentlichten Rusch et al. eine Reihe von 131 Thorakotomien, bei denen in 101 Fällen eine Resektion durchgeführt worden war. Eine Pleuropneumektomie wurde bei 50 Patienten durchgeführt. 51 Patienten hatten eine Pleurektomie. Im Vergleich traten bei den Pleurektomien häufiger Lokalrezidive auf, während es bei den Pleuropneumektomien häufiger zu Fernmetastasierungen kam. Die mediane Überlebenszeit betrug bei der Pleuropneumektomie 9,9 Monate und bei der Pleurektomie 18,7 Monate⁷⁰.

Sugarbaker et al. publizierten 1999 die Daten von 183 Patienten, die eine multimodale Therapie erhalten hatten. Die Therapie bestand aus Pleuropneumektomie, adjuvanter Radiotherapie und Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Die perioperative Mortalität betrug 3,8% bei einer Morbiditätsrate von 24%. Die Gesamtüberlebensraten waren 36% und 14% nach zwei beziehungsweise fünf Jahren. Das gesamte Kollektiv überlebte im Median 17 Monate.

Epitheliale Tumordifferenzierung, tumorfreie extrapleurale Lymphknoten und tumorfreie Resektionsränder führten jeweils zu höheren Überlebensraten. Dementsprechend waren die Überlebensraten bei biphasischer und sarkomatöser Tumordifferenzierung, Tumorbefall extrapleuraler Lymphknoten und positiven Resektionsrändern reduziert.

31 Patienten, die sowohl eine epitheliale Tumordifferenzierung als auch tumorfreie extrapleurale Lymphknoten und tumorfreie Resektionsränder aufwiesen, überlebten im Median 51 Monate. Zweijahres- und Fünfjahresüberlebensraten für diese Gruppe betrugen 68% beziehungsweise 46%.

Stratifiziert nach Krankheitsstadien ergaben sich als mediane Überlebenszeit jeweils 25, 17 und 11 Monate für die Stadien I, II und III⁷⁵.

Trotz einiger ermutigender Studienergebnisse in der Literaturübersicht, besonders im Hinblick auf Ansprechraten und Überlebensraten, ist es kaum möglich, einen Therapiestandard abzuleiten. So ist die chirurgische Behandlung, eingebettet in ein multimodales Konzept, nicht mit den konservativen Therapieansätzen zu vergleichen, da ihr streng nach günstigen Prognosekriterien ausgewählte Patientenkollektive zugrunde liegen. Bedingt durch die Operationstechniken können nur Patienten im Krankheitsstadium I sinnvoll behandelt werden^{34,41,70,75,76}. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist die Krankheit jedoch meistens weiter fortgeschritten.

Die Studienprotokolle zu Chemotherapien variieren in dieser Hinsicht ebenfalls, vorwiegend bedingt durch sehr kleine Studienkollektive. Insgesamt werden aber weniger Patienten aufgrund negativer Prognosefaktoren ausgeschlossen^{6,9,28,31,42,50,57,62,71,73,74,80,81}. Dahingehend wurden in der hier vorliegenden Arbeit für die Ganzkörperhyperthermie plus ICE-Chemotherapie Kontingenzanalysen durchgeführt, die den Einfluss günstiger Prognosefaktoren auf das Therapieansprechen quantifizieren sollten. Eine derartige Beeinflussung wurde für die vorliegende Studie jedoch nicht festgestellt.

Dennoch ist eine kritische Betrachtung angezeigt. So sind hohe Ansprechraten, wie sie in der von Vogelzang et al. 2003 veröffentlichten Studie zur Kombination von Pemetrexed und Cisplatin erreicht wurden, noch kein Anlass, einen neuen Therapiestandard auszurufen. Die dort erzielten Überlebenszeiten liegen gleichauf mit den Ergebnissen, die für rein supportive Therapie dokumentiert wurden⁹.

Nur vereinzelt überbieten neuere Substanzen die Ansprechraten der herkömmlichen aktiven Wirkstoffe, oft gepaart mit geringeren Überlebenszeiten^{9,42,74}.

Bemerkenswert erscheinen auch die Erfolge der Immuntherapie, die auf dem präklinischen Verständnis der durch Asbestfasern und durch das Pleuramesotheliom hervorgerufenen Veränderungen körpereigener immunologischer Prozesse beruhen. Zum Teil hohe Ansprechraten gingen mit einigen kompletten Remissionen einher und führten zu langen Überlebenszeiten

mit milden Toxizitäten. Eine Eingehendere Betrachtung zeigte jedoch, dass nur Patienten in frühen Krankheitsstadien und mit zum Teil prognostisch günstigem Tumorzelltyp von der Therapie profitierten^{31,82}.

Im Vergleich zu Chemotherapien kann zur Zeit eine Einordnung der Ergebnisse wegen der geringen Anzahl von Phase II- und Phase III-Studien noch nicht vorgenommen werden.

Für die alleinige Radiotherapie ist mittlerweile evident, dass, zumindest mit den heute bekannten Techniken, eine Behandlung des Pleuramesothelioms in kurativer Absicht nicht möglich ist. In abweichender Dosierung wurden palliative Effekte erzielt⁴³.

Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit ICE-Polychemotherapie hat anhand der erzielten Ansprechrate Wirkung gegen das Pleuramesotheliom demonstriert. Eindrucksvoller sind aber die erzielten Überlebenszeiten, die länger sind als die anderer nichtoperativer Therapieregimes⁷.

Es muss angenommen werden, dass diese längeren Überlebenszeiten auf die Effekte der Ganzkörperhyperthermie zurückzuführen ist:

Hyperthermie hat die Wirkung von Chemotherapien und Radiotherapien in präklinischen Modellen verstärkt. Für Carboplatin zeigte sich eine Vergrößerung des therapeutischen Index durch verstärkte DNA-Addukt-Bildung bei gleichzeitig abgeschwächter Myelosuppression. Dies folgt aus der Hemmung der NAD⁺ Synthese, dem Substrat, das die Rate der enzymatischen DNA-Reparaturvorgänge durch Poli-(ADP/Ribose)-Polymerase beschränkt und der hyperthermiebedingten Ausschüttung knochenmarkschützender Faktoren wie Interleukin-6, Il-3, Il-8, G-CSF, GM-CSF und TNF-alpha^{19,20,39,67,78}. Der therapeutische Index von Ifosfamid wird durch Hyperthermie ebenfalls gesteigert.

Die Wirksamkeit von Carboplatin und Ifosfamid auf das Pleuramesotheliom ist präklinisch und klinisch gesichert⁷⁸.

Laboruntersuchungen zeigten außerdem, dass Etoposid, nach der Hyperthermie gegeben und in Kombination mit Ifosfamid und Carboplatin, die zytotoxische

Wirkung zusätzlich verstärkt. Dies basiert auf einer durch die Hyperthermie induzierten Down-Regulation des Glucose-Related-Stress-Protein 78 (GRP-78), das für die Resistenz gegen Etoposid verantwortlich zeichnet³⁶.

Da Heilungen, bis auf eine geringe Zahl von Patienten, die für multimodale Konzepte inklusive Chirurgie in Frage kamen, und einige Einzelfälle bei anderen Therapieansätzen, nicht erzielt wurden, muss dennoch kritisch auf die Therapierisiken und -nebenwirkungen geachtet werden.

Konzepte, die Pleurektomien und Pleuropneumektomien einschließen, sind naturgemäß mit einer sehr hohen Invasivität verbunden. Trotz mittlerweile gesenkter Mortalitäts- und Morbiditätsraten, sollte von einer außerordentlich hohen Belastung für die betroffenen Patienten ausgegangen werden, die nur durch gute Heilungschancen oder herausragende Überlebenszeiten toleriert werden kann. Patienten, die aufgrund ihres allgemeinen Gesundheitszustandes für eine chirurgische Therapie geeignet sind und günstige Prognosefaktoren für den Krankheitsverlauf aufweisen, sollten diesen Therapien zugeführt werden. Frühere Diagnosestellung und strenge Stratifizierung nach den genannten Faktoren können die Zahl der so behandelten Patienten erhöhen und Heilungen oder Langzeitüberleben ermöglichen.

Der überwiegende Teil der Patienten, die für eine chirurgische Therapie nicht geeignet sind, muss konservativ behandelt werden.

Alle wirksamen Kombinationschemotherapien gehen mit hohen Toxizitäten einher. Surrogatparameter, wie zum Beispiel die Ansprechraten, legitimieren diese Belastung für die Patienten nicht. Überlebenszeiten, die deutlich über denen liegen, die für „best supportive care“ allein ermittelt wurden, oder eine Verbesserung der Lebensqualität stellen geeignete Voraussetzungen für eine derartige Behandlung dar. Aufgrund der Aggressivität der Therapieregimes in den betrachteten Studien erscheint es verwunderlich, dass man strukturierte Erhebungen der Lebensqualität selten findet. Immerhin ist eine Fokussierung auf Surrogatparameter - wie Ansprechraten - bereits einer etwas weiter gefassten Bewertung der Therapieeffekte anhand von Überlebenszeiten und -raten gewichen^{17,54,74,85,88}. Gelegentlich werden deskriptiv Veränderungen von

Krankheitssymptomen, wie Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Gewichtsabnahme, oder von allgemeinen Begleitumständen, wie das psychische Zustandsbild, dargestellt⁴³.

Den subjektiven Einschätzung der Patienten oder der behandelnden Ärzte werden mitunter Messwerte, z.B. der Lungenfunktion, an die Seite gestellt, die wohl einer Objektivierung dienen sollen⁵⁴.

Die wenigen Arbeiten zur Therapie des Pleuramesothelioms, die eine strukturierte Auswertung der Lebensqualität mit einem geeigneten Instrument beinhalten, verwenden den EORTC-QLQ-C30 und die für Lungenkrebs spezifische Ergänzung EORTC-LC13.

Der QLQ-C30 wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer für die Anwendung bei Krebspatienten entwickelt⁵⁹.

Ein Modulsystem erlaubt die Verbindung des krankheitsübergreifenden Teils (core questionnaire) mit einem krankheitsspezifischen Teil (supplement).

Der Hauptfragebogen beschreibt sechs Komponenten der Lebensqualität, die physische Verfassung, das Rollenverhalten, die kognitive, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit sowie die globale Lebensqualität, mit Hilfe von vierstufigen Antwortskalen (überhaupt nicht bis sehr) beziehungsweise Ja-Nein-Antworten und zwei numerischen Ratingskalen. Körperliche Symptome wie Müdigkeit, Nausea, Erbrechen und Schmerz werden in Subskalen erfasst, Schlafstörungen, Appetitverlust, Kurzatmigkeit und finanzielle Probleme in Einzelskalen.

Da für das Pleuramesotheliom keine Standardtherapie existiert, müssen neue Therapiestudien auch immer unter palliativen Gesichtspunkten betrachtet werden. Eine standardisierte Bewertung der Lebensqualität ist daher wichtig. Eine direkte Antwort auf die Frage, ob bei einem Auseinanderdriften von Anti-Tumorwirkung und Lebensqualität während der Therapie das untersuchte Protokoll empfohlen werden kann, bleiben jedoch auch Instrumente wie der EORTC-QLQ-C30 schuldig.

Der in der hier vorliegenden Arbeit weiterentwickelte Modifizierte Brunner-Score erlaubt eine differenziertere Aussage¹³. Er integriert die Anti-Tumorwirkung der

Therapie genauso wie objektivierbare Veränderungen des Patientenzustandes, therapieassoziierte Toxizität und die Patientenselbsteinschätzung zur Lebensqualität und schafft so eine umfassende Bewertung der Therapie. Folglich ist auch bei guter Tumorremission ein negativer Score möglich – also die Therapie nicht zu empfehlen –, wie auch bei unzureichender Wirkung auf den Tumor ein positiver Score resultieren kann – durch geringe Toxizitäten, Verbesserung des Allgemeinzustandes oder hoher subjektiver Lebensqualität. Obwohl der ursprüngliche Brunner-Score zum Vergleich palliativer Chemotherapieregimes entwickelt wurde¹², zeigt er sich in der hier verwendeten modifizierter Form zur Bewertung des Therapieeffektes einer einzelnen Therapiestudie geeignet.

Der positive Wert des Modifizierten Brunner-Score in der zugrundeliegenden Phase II-Studie deutet auf eine gute palliative Wirkung von Ganzkörperhyperthermie plus ICE-Polychemotherapie hin. Trotz der Belastung während der Thermo-Chemotherapie verbesserte sich die subjektive Lebensqualität bei der überwiegenden Zahl der Patienten. Ebenso verbesserte sich der Allgemeinzustand oder er blieb konstant.

Diese Therapieeffekte bleiben bei ausschließlicher Betrachtung der Tumorremission unerkannt. Herkömmliche Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität führen leicht zu einer zu geringen Gewichtung dieses Bewertungsparameters.

Der Modifizierte Brunner-Score sollte in weiteren nicht-vergleichenden Studien eingesetzt und überprüft werden. Für die Ganzkörperhyperthermie plus ICE-Polychemotherapie hat er Wirksamkeit als palliatives Therapieregime gezeigt.

Mit dieser Phase II-Studie konnte durch die Analyse präklinischer Daten und den Vergleich mit den klinischen Daten eine optimierte Zieltemperatur und Chemotherapiedosis ermittelt werden²⁵.

Die im Verlauf der Studie vorgenommene Optimierung und Vereinheitlichung von radiologischen Parametern und Remissionskriterien führten zu höheren Übereinstimmungen der Befunde verschiedener Untersucher beim Staging.

Auch die Zahl nicht auswertbarer Aufnahmen und unklarer Darstellungen konnte reduziert werden.

Die Ergebnisse dieser Phase II-Studie werden in einer Phase III-Studie überprüft.

In dieser bereits angelaufenen Studie ist es noch zu keinem nebenwirkungsbedingten Therapieabbruch gekommen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das diffuse maligne Pleuramesotheliom ist der häufigste primäre Pleuratumor. Wegen der charakteristisch Jahrzehnte langen Latenzzeit muss mit einer weltweiten Zunahme der Mesotheliominzidenz weit über das Jahr 2000 hinaus gerechnet werden. Eine Standardtherapie für die Erkrankten existiert nicht. Präklinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Hyperthermie die Wirkung klinisch wichtiger Zytostatika um ein Vielfaches verstärkt. Vorangegangene klinische Studien zur Ganzkörperhyperthermie kombiniert mit Polychemotherapie erzielten vielversprechende Resultate.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Patienten mit einem Pleuramesotheliom von einer Kombinations-Thermo-Chemotherapie profitieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war auch, zu prüfen, ob Tumorhistologie, Krankheitsstadium und Patientenalter prognostische Faktoren für das Therapieansprechen darstellen.

Optimierungsmöglichkeiten von Diagnostik, Therapieschema und Auswertung sollten ermittelt und für die nachfolgende Phase III-Studie umgesetzt werden.

Neben der Messung der Ansprechraten sowie der Überlebenszeiten und -raten wurde der Modifizierte Brunner-Score (MBS) entwickelt und genutzt. Dieser Score integriert progressionsfreie Zeit, Veränderung des WHO-Index während der Therapie, eine subjektive Einschätzung der Patienten zur Lebensqualität sowie die therapieassoziierte Toxizität.

Zur Überprüfung von Korrelationen zwischen den demographischen Parametern Tumorhistologie, Krankheitsstadium und Patientenalter und dem jeweiligen Therapieansprechen dienten Kontingenzanalysen.

Die Zieltemperatur der Ganzkörperhyperthermie wurde durch den Vergleich präklinischer Daten zur Abhängigkeit von Temperatur und Antitumorwirkung mit klinisch ermittelten temperaturabhängigen Nebenwirkungen optimiert.

Entsprechend diente ein Vergleich der Zytostatikadosis und der zytostikaabhängigen Nebenwirkungen einer Dosisoptimierung.

Daten von 25 der 27 nicht vorbehandelten Patienten konnten ausgewertet werden, von 21 Patienten auch für die Untersuchung der Lebensqualität. Das Gesamtansprechen lag bei 20% (5 partielle Remissionen; 95% CI 8,9%-39,1%). Die mediane Überlebenszeit für alle Patienten, gemessen vom Behandlungsbeginn, betrug 76 Wochen (95% CI 65,4 Wo.-87,8 Wo.), die progressionsfreie Zeit 29,6 Wochen (95% CI 24,4 Wo.-34,7 Wo.). Die Ein- und Zweijahresüberlebensraten beliefen sich auf 68% bzw. 20%. Die Haupttoxizitäten umfassten Grad 3/4 Neutropenie und Thrombozytopenien in 74% bzw. 33% der Behandlungszyklen. Ein Patient verstarb an einer Sepsis. Der mittlere Zustandsindex (WHO°) betrug 0,38. Nach Auswertung des MBS ergab sich ein Score von 4,94 Punkten [13,88 bis -7,07] für die gesamte Studienpopulation. 15 der 21 auswertbaren Patienten erreichten einen positiven Score.

Statistisch signifikante Korrelationen von Tumorhistologie, Krankheitsstadium und Patientenalter mit dem Therapieansprechen wurden nicht festgestellt.

Die Zieltemperatur der Ganzkörperhyperthermie wurde anhand der Untersuchungsergebnisse zum Temperaturoptimum für die nachfolgende Phase III-Studie auf 41 °C verringert. Die Zytostatikadosis wurde um 10% reduziert.

Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit ICE-Polychemotherapie hat anhand der erzielten Ansprechrate Wirksamkeit beim Pleuramesotheliom demonstriert. Eindrucksvoller sind aber die erzielten Überlebenszeiten, die länger sind als die anderer nichtoperativer Therapieregimes. Es muss angenommen werden, dass

dies auf die Effekte der Ganzkörperhyperthermie zurückzuführen ist. Da Heilungen, außer bei einer geringen Zahl von Patienten, die mit einem multimodalen Konzept inklusive Chirurgie behandelt wurden, und bei einigen weiteren Einzelfällen, nicht erzielt wurden, sollte kritisch auf die Therapierisiken und -nebenwirkungen geachtet werden.

Der MBS ist ein geeignetes Instrument um den therapeutischen Gewinn besonders von experimentellen Therapien zu ermitteln.

Für diese Studie zeigte der MBS einen therapeutischen Gewinn für die Mehrzahl der ausgewerteten Patienten.

Die Ergebnisse dieser Phase II-Studie werden in einer Phase III-Studie überprüft.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ Aisner J, Wiernik PH: Chemotherapy in the treatment of malignant mesothelioma. *Semin Oncol* 8: 335-343, 1981
- ² Aisner J: Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 107: 332-334, 1995
- ³ Antman KH, Pass HI, Li FP: Benign and malignant mesothelioma. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed., 1489-1508, JB Lippincott, Philadelphia, PA, 1993
- ⁴ Ardizoni A, Pennucci MC, Castagneto B: Recombinant interferon alpha-2b in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 17: 80-82, 1994
- ⁵ Astoul P, Picat-Joossen D, Viallat JR: Intralpleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Cancer* 83: 2099-2104, 1999
- ⁶ Baas P: Caelyx in malignant mesothelioma: a phase II EORTC study. *Ann Oncol* 11: 697-700, 2000
- ⁷ Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, Robins HI, Eberhardt K, Demedts A, Kaukel E, Koschel G, Gatzemeier U, Kohlmann Th, Dalhoff K, Ehlers EM, Gruber Y, Zumschlinge R, Hegewisch-Becker S, Peters SO, Wiedemann GJ: Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 °C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 39: 339-345, 2003
- ⁸ Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y: Chemotherapy for malignant mesothelioma: a quantitative and qualitative overview of the literature. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 18, 481a (abstract # 1858), 1999
- ⁹ Bischoff HG, Manegold C, Knopp M, Blatter J, Drings P: Gemcitabine (Gemzar®) may reduce tumor load and tumor associated symptoms in malignant pleural mesothelioma. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 17: A1784, 1998
- ¹⁰ Boutin C, Nussbaum E, Monnet I: Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early-stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 74: 2460-2467, 1994
- ¹¹ Boutin C, Rey F, Viallat JR: Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma: a randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 108: 754-758, 1995
- ¹² Brunner KW. Evaluation criteria in comparative clinical trials in advanced breast cancer: A proposal for improvement. In Cavalli F (ed): *Endocrine Treatment of Breast Cancer II: Current Developments and New Methodologies*. European School of Oncology Monograph Series. Berlin, Germany: Springer 1987; pp. 47-51.
- ¹³ Bruns I, Kohlmann Th, Wiedemann GJ, Bakhshandeh A: Evaluation of the Therapeutic Benefit of 41,8 °C Whole Body Hyperthermia plus Ifosfamide, Carboplatine, and Etoposide (ICE) for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Using the Modified Brunner-Score (MBS). *Pneumologie* 58: 210-216, 2004

- ¹⁴ Bull JM, Lees D, Schuette W, Wang-Peng J, Smith R, Shawker TH, DeVita VT: Whole body hyperthermia. A phase I trial of potential adjuvant chemotherapy. *Ann Int Med* 90: 317-323, 1979
- ¹⁵ Busch W: Über den Einfluss, welchen heftigere Erysipele auf organisierte Neubildungen ausüben. *Verh Naturh Preuss Rhein Westphal* 23: 28-30, 1866
- ¹⁶ Butz M: Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 1997 anerkannten Berufskrankheiten. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. 7. Aufl., HVBG, St. Augustin, 1999
- ¹⁷ Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al.: Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 17: 25-30, 1999
- ¹⁸ Castagneto B, Degiovanni D, Mutt L: Intracavitary and systemic rIL-2 in the treatment of malignant pleural mesothelioma. Paper presented at the International Mesothelioma Interest Group Conference, Philadelphia, PA, 1997
- ¹⁹ Chatterjee S., Cheng M., Berger S., Berger N.: Induction of glucose-regulated stress protein in poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase- and nicotinamide adenine dinucleotide deficient cell lines in relation to resistance to the topoisomerase II inhibitor etoposide. *Cancer Res.* 54: 4405-4411, 1994.
- ²⁰ Cohen JD, Robins HI, Schmitt CL: Tumoricidal interactions of hyperthermia with carboplatin, cisplatin and etoposide. *Cancer Lett* 44: 205-210, 1989
- ²¹ Colbert N, Vannetzel JM, Izrael V, Schlienger M, Milleron B, Blanchon F, Herman D, Akoun G, Roland J, Chatelet F: A prospective study of detorubicin in malignant mesothelioma. *Cancer* 56: 2170-2174, 1985
- ²² Coley W: The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. *Amer J med Sci* 105: 487-511, 1893
- ²³ Davis SR, Tan L, Ball DL: Radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. *Australas Radiol* 38: 212-214, 1994
- ²⁴ Dickson JA, Calderwood SK: In vivo hyperthermia of Yoshida tumor induces entry of non-proliferating cells into cycle. *Nature* 263: 772-774, 1976
- ²⁵ Ehlers EM, Kuhnel W, Wiedemann GJ. Hyperthermia and mafosfamide in a human-derived malignant pleural mesothelioma cell line. *J Cancer Res Clin Oncol* 128: 65-72, 2002
- ²⁶ Eisenhauer EA, Evans WK, Raghavan D, Desmeules MJ, Murray NR, Harris R, Wilson KS: Phase II study of mitoxantrone in patients with mesothelioma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Study. *Cancer Treat Rep* 70: 1029-1030, 1986
- ²⁷ Flentje M, Eble M, Haner U, Trinh S, Wannenmacher M: Additive effects of cisplatin and radiation in human tumor cells under oxic conditions. *Radiother Oncol.* 24: 60-3, 1992.
- ²⁸ Giaccone G, O'Brien M, Byrne MJ, Van Steenkiste, Cosaert J: Phase II trial of ZD0473 in patients with mesothelioma relapsing after one prior chemotherapy regime. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 20: A2781, 257b, 2001

- ²⁹ Giovanella BC, Stehlin JS, Shepard RC, Williams LJ : Hyperthermic treatment of human tumors heterotransplanted in nude mice. *Cancer Res.* 39: 2236-41, 1979
- ³⁰ HEI-AR, Asbestos in public and commercial buildings: A literature review and synthesis of current knowledge, ed. H.E.I.-A Cambridge, Massachusetts: Research 1991
- ³¹ Henss H, Fiebig HH, Schildge J, Arnold H, Hasse J: Phase-II study of the combination of cisplatin and doxorubicin in advanced malignant mesothelioma of the pleura. *Onkologie* 11: 118-120, 1988
- ³² Horsman MR, Overgaard J: Can mild hyperthermia improve tumor oxygenation? *International Journal Hyperthermia* 13: 141-157, 1997
- ³³ Hugander A, Robins HI, Martin P, Schmitt C: Temperature distribution during radiant heat whole-body hyperthermia: experimental studies in the dog. *Int J Hyperthermia* 3: 199-208, 1987
- ³⁴ Huncharek M, Kelsey K, Mark EJ: Treatment and survival in diffuse malignant pleural mesothelioma: a study of 83 cases from the Massachusetts General Hospital. *Anticancer Res* 16: 1265-1268, 1996
- ³⁵ Iwata K, Shakil A, Hur WJ, Makepeace CM, Griffin RJ, Song CW: Tumor pO₂ can be increased markedly by mild hyperthermia. *Br J Cancer Suppl* 27: 217-221, 1996
- ³⁶ Katschinski DM, Jacobsen EL, Wiedemann GJ, Robins HI: Modulation of VP 16 cytotoxicity by the combination of carboplatin and 41.8 °C hyperthermia through NAD⁺ mediated downregulation of glucose regulated stress protein 78. *Cancer Res*, in press
- ³⁷ Katschinski DM, Jacobson EL, Wiedemann GJ, Robins HI. Modulation of VP-16 cytotoxicity by carboplatin and 41.8 degrees C hyperthermia. *J Cancer Res Clin Oncol* 127: 425-432, 2001
- ³⁸ Katschinski DM, Robins HI, Schad M, Frede Stilla, Fandrey J: Role of tumor necrosis factor α in hyperthermia-induced apoptosis of human leukemia cells. *Cancer Research* 59: 3404-3410, 1999
- ³⁹ Katschinski DM, Wiedemann GJ, Longo W, d'Oleire FR, Spriggs D, Robins HI. Whole body hyperthermia cytokine induction: a review, and unifying hypothesis for myeloprotection in the setting of cytotoxic therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 10: 93-97, 1999
- ⁴⁰ Kaukel E, Koschel G, Gatzemeyer U, Salewski E: A phase II study of pirarubicin in malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 66: 651-654, 1990
- ⁴¹ Keller SM: Adjuvant therapy for malignant pleural mesothelioma. *Chest Surg Clin North Am* 4: 127-135, 1994
- ⁴² Kindler HL, Herndon JE, Vogelzang NJ, Green MR: CPT-11 in Malignant Mesothelioma: A phase II Trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 27: A1978, 505a, 2000
- ⁴³ Kindler HL, Millard F, Herndon II JE, Vogelzang NJ, Suzuki Y, Green MR: Gemcitabine for malignant mesothelioma. A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung Cancer* 16: 311-317, 2001
- ⁴⁴ Konietzko N: Asbestassozierte Erkrankungen der Pleura. In: Rühle KH: *Pleuraerkrankungen. Diagnostik und Therapie*, 147-151, Kohlhammer, Stuttgart, 1997

- ⁴⁵ Koschel G, Calavrezos A, Kaukel E: Die Therapie des diffusen malignen Pleuramesothelioms. Eine Analyse von 490 Patienten. *Pneumologie* 51, Nr 10: 1007, 1997
- ⁴⁶ Kutz ME, Mulkerin DL, Wiedemann GJ, Katschinski DM, Robins HI: In vitro studies of hyperthermic enhancement of activated ifosfamide (4-hydroxyperoxy-ifosfamide) and glucose isophosphoramidate mustard. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 40: 167-171, 1997
- ⁴⁷ Larkin JM: A clinical investigation of total body hyperthermia as cancer therapy. *Cancer Res* 39: 2252-2254, 1979
- ⁴⁸ Linden CJ, Mercke C, Albrechtsson U, Johannsson L, Ewers SB: Effects of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas. A nonrandomised phase III study. *Eur Respir J* 9: 2565-2672, 1996
- ⁴⁹ Magri MD, Veronesi A, Foladore S, De Giovanni D, Serra C, Crismancich F, Tuveri G, Nicotra M, Tommasi M, Morassut S: Epirubicin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II cooperative study. The North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE)-Mesothelioma Committee. *Tumori* 77: 49-51, 1991
- ⁵⁰ Maksymiuk AW: Phase II trial of topotecan for the treatment of mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 21: 610-613, 1998
- ⁵¹ Mattson K, Giaccone G, Kirkpatrick A, Evrard D, Tammilehto L, van Breukelen FJ, Planteydt HT, van Zandwijk N: Epirubicin in malignant mesothelioma: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 10: 824-828, 1992
- ⁵² Mbidde EK, Harland SJ, Calvert AH, Smith IE: Phase II trial of carboplatin (JM8) in treatment of patients with malignant mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 18: 284-285, 1986
- ⁵³ Mentzel M, Wiedemann GJ, Mendoza AS: The effect of ifosfamide on tumor oxygenation at different tumor temperatures. *Adv Exp Med Biol* XV: 509-515, 1994
- ⁵⁴ Mikulski SM, Costanzi JJ, Vogelzang NJ, et al.: Phase II trial of single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 20: 274-281, 2001
- ⁵⁵ Nakano T: Cisplatin in combination with irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a pilot phase II clinical trial and pharmacokinetic profile. *Cancer* 85: 2375-2384, 1999
- ⁵⁶ Novak A, Byrne M, Williamson R: Multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 87: 496, 2002
- ⁵⁷ Oh Y: Phase II study of intravenous Doxil in malignant pleural mesothelioma. *Invest New Drugs* 18: 243-245, 2000
- ⁵⁸ Overgaard J, Grau C, Lindegaard JC, Horsman MR: The potential of using hyperthermia to eliminate radioresistant hypoxic cells. *Radiother Oncol* 20 Suppl 1: 113-116, 1991
- ⁵⁹ Parra HS, Tixi L, Latteri F: Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and • - 2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer* 92: 650-656, 2001

- ⁶⁰ Peto J, Decarli A, La Vecchia C: The European Mesothelioma Epidemic. *Br J Cancer* 79: 666-672, 1999
- ⁶¹ Pettigrew RT, Galt JM, Ludgate CM, Smith AN: Clinical effects of wholebody hyperthermia in advanced malignancy. *Brit Med J* 4: 679-682, 1974
- ⁶² Raghavan D, Gianoutsos P, Bishop J, Lee J, Young I, Corte P, Bye P, McCaughan B: Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 8: 151-154, 1990
- ⁶³ Robins HI, Cohen JD, Neville AJ: Whole body hyperthermia Biological and Clinical Aspects. Springer, Berlin, 1992
- ⁶⁴ Robins HI, Cohen JD, Schmitt CL, Tutsch KD, Feyerabend C, Arzoomanian RZ, Alberti D, d'Oleire F, Longo W, Heiss C, Rushing D, Spriggs D: Phase I clinical trial of carboplatin and 41.8 °C whole body hyperthermia in cancer patients. *J Clin Oncol* 11: 1787-1794, 1993.
- ⁶⁵ Robins HI, Dennis WH, Neville AJ, Shecterle LM, Martin PA, Grossman J, Davis TE, Neville SR, Gillis WK, Rusy BF: A nontoxic system for 41.8 degrees C whole-body hyperthermia: results of a Phase I study using a radiant heat device. *Cancer Res* 45: 3937-3944, 1985
- ⁶⁶ Robins HI, Grossman J, Davis TE, AuBuchon JP, Dennis W: Preclinical trial of a radiant heat device for whole-body hyperthermia using a porcine model. *Cancer Res* 43: 2018-2022, 1983
- ⁶⁷ Robins HI, Jonsson GG, Jacobson EL, Schmitt CL, Cohen JD, Jacobson MK: Effect of hyperthermia *in vitro* and *in vivo* on adenine and pyridine nucleotide pools in human peripheral lymphocytes. *Cancer* 67: 2096-2102, 1991
- ⁶⁸ Robins HI, Woods JP, Schmitt CL, Cohen JD: A new technological approach to radiant heat whole body hyperthermia. *Cancer Lett* 79: 137-145, 1994
- ⁶⁹ Rödelberger K, Woitowitz HJ, Patzich R: Asbestfasern und ferroginoes bodies in der menschlichen Lunge. *Staub Reinhaltung Luft* 50: 73-80, 1991
- ⁷⁰ Rusch VW: Pleurectomy/decortication and adjuvant therapy for malignant mesothelioma. *Chest* 103 (suppl): 382-384, 1993
- ⁷¹ Scagliotti G, Shin D, Kindler H, Johnson D, Keppler U: Phase II study of ALIMTA (pemetrexed disodium, MTA) single agent in patients with malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 37: 20, 2000
- ⁷² Sridhar KS, Hussein AM, Feun LG, Zubrod CG: Activity of pirarubicin (4'-O-tetrahydropyranyladriamycin) in malignant mesothelioma. *Cancer* 81: 1084-1091, 1989
- ⁷³ Steele JP: Phase II trial of liposomal daunorubicin in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 12: 497-499, 2001
- ⁷⁴ Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM: Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 18: 3912-3917, 2000
- ⁷⁵ Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT: Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 54-65, 1999
- ⁷⁶ Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Liptay MJ: Mesothelioma and radical multimodality therapy: who benefits? *Chest* 107 (suppl): 345-350, 1995

- ⁷⁷ Takasu T, Lyons JC, Park, HJ, Song CW: Apoptosis and perturbation of cell cycle progression in an acidic environment after hyperthermia. *Cancer Res* 58: 2504-2508, 1998
- ⁷⁸ Tapazoglu E, Cohen JD, Khatana A, Schmitt CL, Sapareto CL, Robins HI: Whole body hyperthermia and carboplatin: cytotoxicity for murine leukemia and normal marrow. *Brit J Cancer* 64: 528-530, 1991
- ⁷⁹ Van Breukelen FJ, Mattson K, Giaccone G, van Zandwijk N, Planteydt HT, Kirkpatrick A, Dalesio O: Mitoxantrone in malignant pleural mesothelioma: a study by the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 27: 1627-1629, 1991
- ⁸⁰ Van Meerbeek J: Paclitaxel for malignant pleural mesothelioma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 74: 961-963, 1996
- ⁸¹ Vogelzang NJ: High-dose paclitaxel plus G-CSF for malignant mesothelioma: CALBG phase II study 9234. *Ann Oncol* 10: 597-600, 1999
- ⁸² Vogelzang NJ, Goutsou M, Corson JM, Suzuki Y, Graziano S, Aisner J, Cooper MR, Coughlin KM, Green MR: Carboplatin in malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer Chemother Pharmacol* 27: 239-242, 1990
- ⁸³ Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 14: 2636-2644, 2003
- ⁸⁴ Von Hoff DD, Metch B, Lucas JG: Phase II evaluation of recombinant interferon-beta (IFN-beta ser) in patients with diffuse mesothelioma. A Southwest Oncology Group study. *J Interferon Res* 10: 531-534, 1990
- ⁸⁵ Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E, et al.: A systemic hyperthermia oncologic working group trial: ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma. *Oncology* 64:312-21, 2003
- ⁸⁶ Wiedemann GJ, d'Oleire F, Eleftheriadis S, Bucsky P, Knop E, Feddersen S, Klouche M, Geisler J, Mentzel M, Schmucker P, Weiss C, Wagner T: Ifosfamide and carboplatin combined with 41.8 °C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma. *Cancer Res.* 54: 5346-5350, 1994
- ⁸⁷ Wiedemann GJ, Katschinski DM, Mentzel M, Mulkerin D, Robins HI: Extracorporeal whole body hyperthermia: toxicity assessment. *Int J Hyperthermia* 13: 249-250, 1997
- ⁸⁸ Wiedemann GJ, Robins HI, Gutsche S, Katschinski DM, Mentzel M, Deeken M, Eleftheriadis S, Crahe R, Weiss C, Storer B, Wagner T: Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) combined with 41.8 °C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma: A phase II study. *Eur J Cancer* 32A: 888-892, 1996
- ⁸⁹ Wiedemann GJ, Robins HI, Katschinski DM, Mentzel M, van Heek R, Bucsky P, Gillis W, Feyerabend T, d'Oleire F, Freund C, Eleftheriadis S, Weiss C, Wagner T: Klinische Studien zur Kombination von Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) mit 41,8 °C Ganzkörperhyperthermie. *Med Klin* 91: 279-283, 1996

- ⁹⁰ Wiedemann GJ, Roszinski S, Biersack A, Menzel M, Weiss C, Wagner T: Treatment efficacy, intratumoral pO₂, and pH during thermochemotherapy in xenotransplanted human tumors growing on nude mice. *Contrib Oncol* 42: 556-565, 1992
- ⁹¹ Wiedemann GJ, Roszinski S, Biersack A, Weiss C, Wagner T: Local hyperthermia enhances cyclophosphamide, ifosfamide and cisdiaminodichloroplatinum (II) cytotoxicity on human-derived breast carcinoma and sarcoma xenografts in nude mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 118: 129-135, 1992
- ⁹² Wiedemann GJ, Siemens A, Mentzel M, Biersack A, Wösmann W, Knocks D, Weiss C, Wagner T: Effects of temperature on the therapeutic efficacy and pharmacokinetics of ifosfamide. *Cancer Res* 53: 4268-4272, 1993
- ⁹³ Wiedemann GJ: Temperaturabhängigkeit der Zytostatikawirkung. *Fortschr Med* 113: 166, 1995
- ⁹⁴ Woitowitz HJ: Risiko- und Einflussfaktoren des diffusen malignen Mesothelioms (DMM). In: Forschungsreihe „Arbeit und Technik“ Fb 698 der Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1993
- ⁹⁵ Wösmann W, Siemens HJ, Beck B, Jansen B, Wiedemann GJ, Wagner T: Influence of induction of HSP 70 on the cytotoxicity of oxazaphosphorine compounds and cisplatin. *Int J Oncol*: 305-312, 1996

7 ANHANG

7.1 Geräte, Medikamente und Verbrauchsmaterialien

- Wärmestrahler „Radiant-Heat Device“ Aquatherm, Cancer Research Institute NY, NY USA
- Isolierdecken
- Isolierhaube
- Isolierstiefel
- Temperatursonden
- Dynamap[®], Hersteller Dynamap
- EKG Siemens
- Arrow-Howes[™] Multi-Lumen Central Venous Catheterization Set with Blue FlexTip[®]-Catheter, Hersteller Arrow Deutschland GmbH
- Blasenkatheter
- Sauerstoffsonden
- Wasserschloss
- Infusomat[®] fm ,Hersteller BBraun Melsungen AG
- Perfusor[®] Secura FT, Hersteller BBraun Melsungen AG
- Original Infusomat-Leitung Standard 145/250 cm, Hersteller BBraun Melsungen AG
- Original Perfusor-Leitung PE 200 cm, Hersteller BBraun Melsungen AG
- Original Perfusor-Spritze OPS 50 ml, Hersteller BBraun Melsungen AG
- Spritzen BD Discardit[™] II 2ml, 5ml, 10ml, 20ml, Hersteller Beckton Dickinson
- BD Vacutainer[®] LH PST, K2E, SST, Hersteller Beckton Dickinson
- Elthion Perma-Hand[®] Seide, schwarz geflochten 2/0, Hersteller Johnson&Johnson
- Holoxan[®], Wirkstoff Ifosfamid, Hersteller Asta Medica
- Uromitexan[®], Wirkstoff Mesna, Hersteller Asta Medica
- Carboplat[®], Wirkstoff Carboplatin, Hersteller Bristol

- Vepesid[®], Wirkstoff Etoposid, Hersteller Bristol
- Zofran[®] 8mg Injektionslösung, Wirkstoff Ondansetron, Hersteller GlaxoSmithKline
- Navoban[®] 5mg Injektionslösung, Wirkstoff Tropisetron, Hersteller Novartis Pharma
- Neupogen[®] 30(48) Mio E. Injektionslösung, Wirkstoff Filgrastim, Hersteller Amgen
- Thiopental „Nycomed“ 1,0g Trockensubstanz, Wirkstoff Thiopentalnatrium, Hersteller Nycomed Pharma
- Lidocain Braun 1% Injektionslösung, Wirkstoff Lidocain, Hersteller B Braun
- Midazolam-ratiopharm 15mg/3ml Injektionslösung, Wirkstoff Midazolam, Hersteller Ratiopharm
- Fentanyl-Janssen 0,5mg Injektionslösung, Wirkstoff Fentanyl, Hersteller Janssen-Cilag
- Diazepam-ratiopharm 10 Injektionslösung, Wirkstoff Diazepam, Hersteller Ratiopharm
- Hydrocortison 10mg Jenapharm Tabletten, Wirkstoff Hydrocortison, Hersteller Jenapharm
- Glykopyrroniumbromid
- Glucose 10 Braun Infusionslösung, Wirkstoff Glucose, Hersteller B Braun
- Natriumchlorid Infusionslösung 154 Berlin-Chemie, Wirkstoff Natriumchlorid, Hersteller Berlin-Chemie
- Natriumchlorid 0,45%
- Kaliumchlorid 7,45% Braun Lösung als Infusionszusatz, Wirkstoff Kaliumchlorid, Hersteller B Braun

7.2 Software

GraphPad Prism Version 3.0 für Windows, GraphPad Software

GraphPad Instat Version 3.0 für Windows, GraphPad Software

7.3 TNM-Klassifizierung und Stadieneinteilung für das Pleuramesotheliom nach der International Mesothelioma Interest Group

T:	Größe und Ausbreitung des Primärtumors
T1a:	Tumor begrenzt auf die ipsilaterale parietale und/oder mediastinale und/oder diaphragmatische Pleura § Keine Beteiligung der viszerale Pleura
T1b:	Tumor begrenzt auf die ipsilaterale parietale und/oder mediastinale diaphragmatische Pleura § Befall der viszerale Pleura durch einzelne Tumorherde
T2:	Tumorbefall aller ipsilateralen Oberflächen (parietale, mediastinale, diaphragmatische Pleura) mit zusätzlicher Beteiligung einer der folgenden Strukturen: § Zwerchfell § Ipsilaterale Lunge (ausgehend von viszeraler Pleura)
T3:	Tumor lokal fortgeschritten, aber noch potentiell resektabel. Tumorbefall aller ipsilateralen Oberflächen (parietale, mediastinale, diaphragmatische Pleura) mit zusätzlicher Beteiligung einer der folgenden Strukturen: § Thorakale Faszie § Mediastinales Fettgewebe § Nichttransmuraler Perikardbefall § Ipsilateraler Brustwandbefall in Form einzelner, komplett resezierbarer Herde
T4:	Tumor lokal fortgeschritten und technisch inoperabel. Tumorbefall aller ipsilateralen Oberflächen (parietale, mediastinale, diaphragmatische Pleura) mit zusätzlicher Beteiligung einer der folgenden Strukturen: § Diffuse Ausbreitung oder multifokale Tumormassen in der Brustwand § Direkte Ausbreitung des Tumors durch das Zwerchfell in das Peritoneum § Direkte Ausbreitung des Tumors in die kontralaterale Pleura § Direkte Ausbreitung des Tumors in ein oder mehrere mediastinale Organe § Direkte Ausbreitung des Tumors in die Wirbelsäule

N:	Lymphknotenbefall
N0:	keine regionären Lymphknoten
N1:	Lymphknotenmetastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließlich Befall durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
N2:	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3:	Metastasen in kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

M:	Fernmetastasen
M0:	keine Fernmetastasen
M1:	Fernmetastasen

Stadium I:

Ia:	T1a N0 M0
Ib:	T1b N0 M0

Stadium II:

T2 N0 M0

Stadium III:

Alle T3 M0
Alle N1 M0
Alle N2 M0

Stadium IV:

Alle T4
Alle N3
Alle M1

7.4 Fragebogen zur Einschätzung der subjektiven Lebensqualität

Lebensqualität

Ermittlung des BRUNNER-SCORE:

Befindlichkeitsbogen für die Patientin / den Patienten

Initialen des Patienten: _____

Wie fühlen Sie sich?

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die derzeitige Systembehandlung soll insbesondere auch Ihr Befinden verbessern. Um Auskunft hierüber von Ihnen persönlich zu erhalten, füllen Sie bitte diesen Bogen zu den angegebenen Terminen aus und übergeben diesen Ihrem behandelnden Arzt.

Anleitung zum Ausfüllen:

Bitte markieren Sie mit einem X das Kästchen +4 bis -4, welches Ihren heutigen Zustand am besten beschreibt.

	J								L
Wie geht es Ihnen?	J	J						L	L
	J	J	J				L	L	L
	J	J	J	J	K	L	L	L	L
Seelisches Befinden									
Seelische Belastbarkeit									
Körperliches Befinden									
Körperliche Belastbarkeit									
Appetit									
Berufliche/häusliche Aktivität									
Kontakt zu Bekannten/Freunden									
Gesamtsituation (seelisch & körperlich & sozial)									
Punkte	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	3	-4

Datum

Unterschrift des Patienten

7.5 Ethikvotum

Gegen die vorliegende Phase II-Studie sind von der öffentlich-rechtlichen Ethikkommission der Universität Lübeck keine Einwände erhoben worden (Aktenzeichen 98-120 vom 19. November 1998).

8 DANKSAGUNG

Meinen herzlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. G.J. Wiedemann für die Überlassung des Themas aussprechen. Er hat mich während der Arbeit stets sehr gut betreut und mir den Zugang zur wissenschaftlichen Medizin eröffnet.

Sehr danken möchte ich auch Frau Dr. A. Bakhshandeh-Bath für die hervorragende Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Th. Kohlmann danke ich für die kritische Durchsicht der statistischen Planung der Arbeit und hilfreiche Ratschläge.

Frau C. Eilers danke ich für die Hilfe bei der Erstellung des Layouts der Arbeit.

Frau S. Koke danke ich für die Hilfe bei der Formatierung der Arbeit.

Zudem möchte ich mich auch bei dem Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften für das Interesse an dem Thema bedanken und für die finanzielle Unterstützung, durch die diese Arbeit erst möglich wurde; vor allem danke ich hier Herrn Blume und Herrn Abel.

9 LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

Name: Ingmar Bruns
Anschrift: Kirchfeldstrasse 87
40215 Düsseldorf
Geburtsdatum/-ort: 29.08.74 in Bremen
Familienstand: ledig



Studium und berufliche Tätigkeit

Seit 11/03	Arzt, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Universität Düsseldorf
06/03	Drittes Staatsexamen, Ergebnis: gut
03/01	Zweites Staatsexamen, Ergebnis: sehr gut
03/99	Erstes Staatsexamen, Ergebnis: gut
Ab 02/99	Promotion, Abteilung für Onkologie, Medizinische Klinik I, Medizinische Universität zu Lübeck Thema: „Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit ICE- Polychemotherapie bei Patienten mit bösartigen Pleuramesotheliomen: eine klinische Phase II-Studie“
10/98-03/01	Klinisches Studium, Medizinische Universität zu Lübeck
02/98-08/98	Klinisches Studium, Universität Wien, Österreich
10/97-02/98	Klinisches Studium, Medizinische Universität zu Lübeck
09/97	Physikum, Ergebnis: befriedigend
10/95-07/97	Vorklinisches Studium, Medizinische Universität zu Lübeck

Zusatzstudium

Seit 10/99	Studium der Betriebswirtschaftslehre, Fernuniversität Hagen
------------	---

Famulaturen/Praktika

11/02-02/03	Universitätsklinik Lübeck Drittes Tertial des Praktischen Jahres in der Abteilung für Anästhesiologie
-------------	---

08/02-11/02	Inselspital, Universität Bern, Schweiz Zweites Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Rheumatologie, Allergologie und Klinische Immunologie
05/02-07/02	Westküstenklinikum Heide Zweites Tertial des Praktischen Jahres in der Medizinischen Klinik
11/01-05/02	Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, Südafrika Erstes Tertial des Praktischen Jahres in der Abteilung für Plastische und Rekonstruktive Chirurgie und Freie Mitarbeit an und zeitweise Leitung einer Feasibility Study für eine biotechnologische Produktionsanlage in Nordafrika
09/01-11/01	Accenture GmbH, Sulzbach/Taunus Praktikum im Bereich Health Care, Center for Strategy and Business Architecture
04/01-09/01	KPMG Consulting GmbH, Frankfurt Praktikum im Bereich Consumer and Industrial Markets, Competence Center R&D Pharma
06/00-10/00	Medizinische Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik I, Famulatur in der onkologischen Poliklinik
03/00-04/00	Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, Südafrika Famulatur in der Abteilung für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
09/99-11/99	Lorn&Islands District General Hospital, Oban, Schottland Famulatur in der Abteilung für Chirurgie
07/98-08/98	Allgemeines Krankenhaus Wien, Österreich 1. Medizinische Klinik, Intensivstation 13i2
07/98	Allgemeines Krankenhaus Wien, Österreich Kinderklinik

Schul Ausbildung

09/87-07/94 Graf Anton Günther Schule, Gymnasium, Oldenburg
Abschluss: Allgemeines Hochschulreife

Zivildienst

10/94-10/95 Johanniter-Unfall-Hilfe, Regionalverband Weser-Ems,
Oldenburg
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Publikationen

Bakhshandeh A, Bruns I, Eberhardt K, Wiedemann GJ: Chemotherapie in Kombination mit Ganzkörperhyperthermie bei fortgeschrittenen malignen Pleuramesotheliomen. Deutsche Medizinische Wochenschrift 125: 317-319, 2000

Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, Robins HI, Eberhardt K, Demedts A, Kaukel E, Koschel G, Gatzemeier U, Kohlmann Th, Dalhoff K, Ehlers EM, Gruber Y, Zumschlinge R, Hegewisch-Becker S, Peters SO, Wiedemann GJ: Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 °C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 39: 339-345, 2003

Bruns I, Kohlmann Th, Wiedemann GJ, Bakhshandeh A: Evaluation of the Therapeutic Benefit of 41.8 °C Whole Body Hyperthermia plus Ifosfamide, Carboplatine, and Etoposide (ICE) for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Using the Modified Brunner-Score (MBS). Pneumologie 58: 210-216, 2004

Steidl U, Fenk R, Bruns I, Neumann F, Kondakci M, Hoyer B, Gräf T, Rohr UP, Bork S, Kronenwett R, Haas R, and Kobbe G: Successful Transplantation of Peripheral Blood Stem Cells Mobilized by Chemotherapy and a Single Dose of Pegylated G-CSF in Patients with Multiple Myeloma. Bone Marrow Transplantation 35: 33-6, 2005

Rohr UP, Rehfeld N, Geddert H, Pflugfelder L, Bruns I, Neukirch J, Rohrbeck A, Grote HJ, Steidl U, Fenk R, Opalka B, Gabbert HE, Kronenwett R, Haas R: Prognostic relevance of fragile histidine triad protein expression in patients with small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 11: 180-5, 2005

Bruns I, Fox F, Reinecke P, Kobbe G, Kronenwett R, Jung G, Haas R. Complete remission in a patient with relapsed angioimmunoblastic T-cell lymphoma following treatment with bevacizumab. *Leukemia* 19:1993-5, 2005

Rehfeld N, Geddert H, Atamna A, Rohrbeck A, Garcia G, Kliszewski S, Neukirchen J, Bruns I, Steidl U, Fenk R, Gabbert HE, Kronenwett R, Haas R, Rohr UP. The influence of the pituitary tumor transforming gene-1 (PTTG-1) on survival of patients with small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. *J Carcinog.* 5:4, 2006

Bruns I, Steidl U, Kronenwett R, Fenk R, Graef T, Rohr U-P, Neumann F, Fischer J, Scheid C, Hübel K, Haas R, and Kobbe G: A Single Dose of 6 or 12 mg Pegfilgrastim for Stem Cell Mobilization Results in Similar Yields of CD34+ Progenitors in Patients with Multiple Myeloma. *Transfusion* 46:180-5, 2006

