

Malignes Pleuramesotheliom – ein ganzheitlicher Forschungsansatz zur Verbesserung der Prognose

Isabelle Opitz

Klinik für Thoraxchirurgie, UniversitätsSpital Zürich

Hintergrund

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist ein aggressiver Tumor, ausgehend von der Pleura. Unbehandelt führt der Tumor innerhalb weniger Monate zum Tod. Etwa 80% der Fälle können mit Asbestkontakt in Verbindung gebracht werden. Obwohl der Asbesteinsatz in der Schweiz seit den neunziger Jahren verboten ist, rechnet man damit, dass der Höhepunkt an neuen MPM-Fällen erst in etwa zehn Jahren erreicht wird, da vom Asbestkontakt bis zum Ausbruch der Krankheit 40 Jahre vergehen. Für andere Länder, wo Asbest zum Teil noch immer zum Einsatz kommt, stehen die Prognosen noch schlechter. Darüber hinaus wurde vor kurzem eine genetische Prädisposition für das MPM entdeckt [1].

Mit einer multimodalen Therapie werden bei diesem aggressiven Tumor aktuell die besten Resultate erzielt. In Zürich wurde das Konzept einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von einem radikal-chirurgischen Eingriff in Form einer extrapleurales Pneumonektomie (EPP) und einer optionalen Strahlentherapie, entwickelt [2], und in einer multizentrischen Studie in der Schweiz wird aktuell die Rolle einer zusätzlichen adjuvanten Radiotherapie evaluiert (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00334594). Trotz allem übersteigt das mediane Überleben nach einer multimodalen Behandlung zwei Jahre nicht. Dies liegt in den meisten Fällen an einem Wiederauftreten des Tumors am ursprünglichen Ort (Lokalrezidiv). Aus diesem Grund arbeiten wir daran, die Entstehung des MPM besser zu verstehen und das Lokalrezidiv zu bekämpfen.

Eine lokalisierte, intrakavitäre Behandlung ist ein attraktiver Behandlungsansatz, um die lokale Tumorkontrolle zu erhöhen. Die grosse Oberfläche der Pleurahöhle ist einfach zu erreichen, so dass eine applizierte Substanz LOKAL unmittelbar vor Ort wirken kann und systemische Effekte reduziert werden können. Eine intrakavitäre Chemotherapie mit Cisplatin-Lösung wird bereits bei MPM-Patienten nach Resektion durchgeführt [3], es wird jedoch von relevanten Nebenwirkungen aufgrund einer raschen Absorption berichtet. Wir konnten in präklinischen Versuchen einen eindeutigen pharmakokinetischen Vorteil bei gleicher Effizienz demonstrieren, wenn Cisplatin an Fibrin gebunden intrakavitär appliziert wird [4, 5]. Wir stehen nun davor, Cisplatin-Fibrin bei Mesotheliompatienten in die Klinik einzuführen.


Die Erforschung des Mesotheliom-Lokalrezidivs führen wir auch auf experimenteller Ebene kontinuierlich weiter. In Kollaboration mit dem Labor für Molekularonkologie wurde eine erhöhte Aktivität einer Stammzell-

Signalkaskade beim MPM festgestellt [6]. Dies könnte eine Rolle beim Wiederauftreten des MPM nach Operation und Chemotherapie spielen. Die Aktivität dieser Signalkaskade kann mit neuen Substanzen antagonisiert werden. Unser Labor hat mit einer syngenen Mesotheliom-Zelllinie (etabliert am MD Anderson Cancer Center in Texas) ein orthotopes Kleintier-Mesotheliomrezidiv-Modell etabliert [5]. Dieses Modell möchten wir für unsere weiteren Studien neuer Substanzen nutzen. Mit der Unterstützung des Schweizer Nationalfonds und unserer *Task Force Mesothelioma* – einer Forschungsgruppe bestehend aus Thoraxchirurgen, Onkologen, Pathologen, Biologen und Statistikern am Standort Universität Zürich – haben wir das folgende Forschungsprojekt aufgestellt.

Zielsetzung und Hypothese

Unsere neu entwickelte intrakavitäre Chemotherapie mit Cisplatin, gebunden an einen Fibrinträger, möchten wir in die Klinik einführen. Sicherheit, Toleranz und später auch die Effizienz dieser Therapie nach einer Pleurektomie/Dekortikation sollen untersucht werden. Weitere tierexperimentelle Studien zur Kombination des Fibrinträgers mit neueren Substanzen werden durchgeführt, um das Auftreten des Mesotheliom-Rezidivs zu bekämpfen.

Methodik

Die klinische «First-in-man»-Anwendung unserer intrakavitären Cisplatin-Fibrin-Therapie haben wir im Oktober 2012 im Rahmen einer Phase-I-Studie gestartet (*INFLUenCe-Meso*, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01644994). Das Protokoll hat ein Design, in dem drei Dosisstufen von Cisplatin-Fibrin in aufsteigender Konzentration nach einer Pleurektomie/Dekortikation appliziert werden (Abb. 1 ). Sollte keine dosislimitierende Toxizität bis zum höchsten Level beobachtet werden, wird eine Phase-IIa-Studie angeschlossen. Neue Substanzen, so zum Beispiel Antagonisten der Stammzell-Kaskade, gebunden an den Fibrinträger, werden zunächst *in vitro* untersucht. Im nächsten Schritt werden wir diese Substanzen in intrakavitärer Anwendung, gebunden an Fibrin, in unserem zu diesem Zweck etablierten Kleintier-Mesotheliomrezidiv-Modell *in vivo* untersuchen.

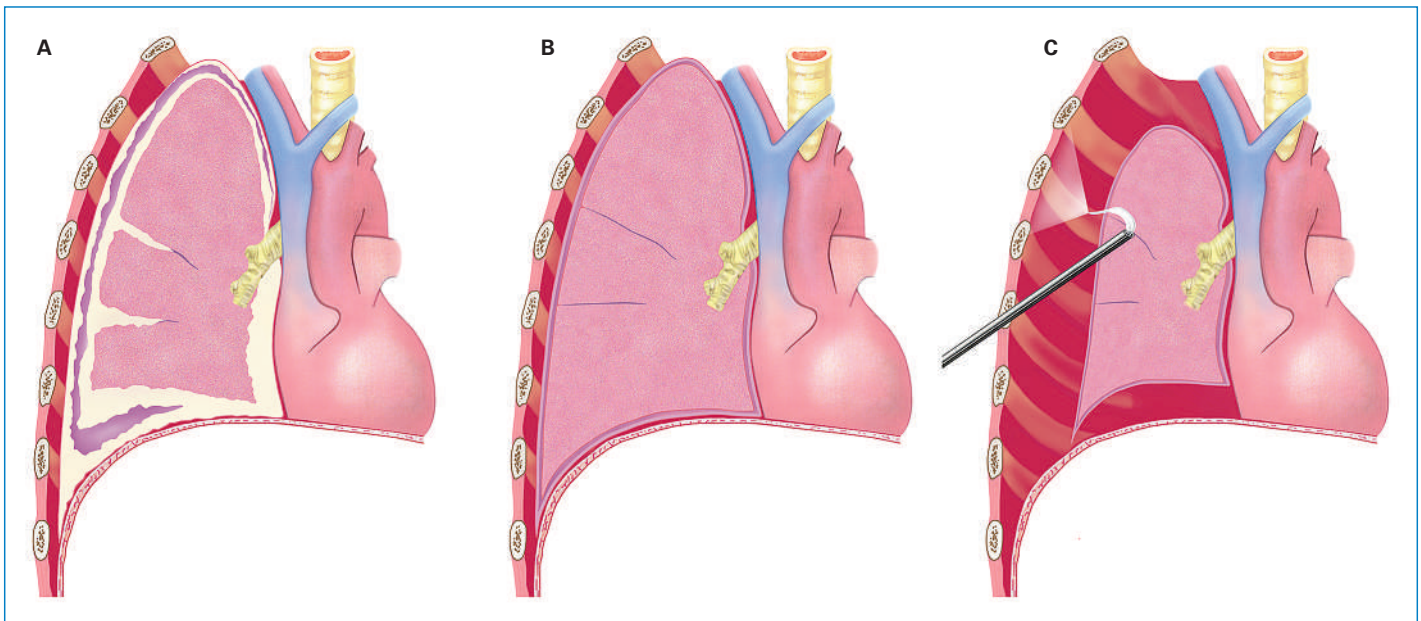


Abbildung 1
Malignes Pleuramesotheliom (A), nach Pleurektomie/Dekortikation (B), plus intrakavitäre Cisplatin-Fibrin-Applikation (C).

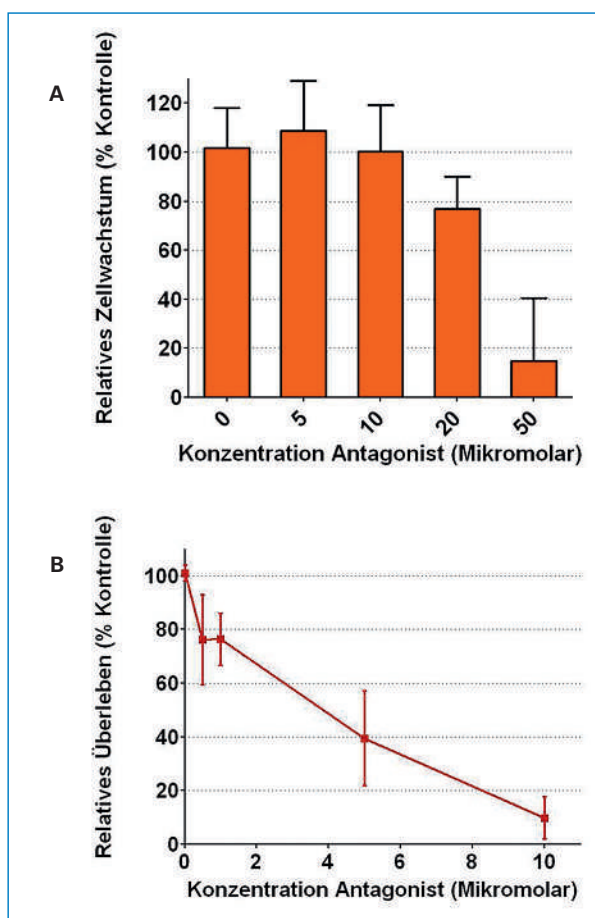


Abbildung 2
Mesotheliom-Zelllinien sind sensitiv gegenüber dem Antagonisten der Stammzell-Signalkaskade. Sowohl MTT-Assay (A) wie auch Koloniebildungs-Assay (B) zeigen eine dosisabhängige Wachstums-suppression durch den Antagonisten.

Wichtigste Ergebnisse

Das von uns verfasste Studienprotokoll zur Etablierung einer Phase-I- und Phase-IIa-Studie zur Evaluation der Sicherheit einer intrakavitären Cisplatin-Fibrin-Chemotherapie nach Pleurektomie/Dekortikation zur Behandlung von Patienten mit einem MPM wurde von der kantonalen Ethikkommission Zürich und der Swissmedic bewilligt, so dass wir im Oktober mit der Studie starten werden. Neben der Sicherheit und der Effizienz im Sinne eines Einflusses auf die Lebensqualität, das Überleben der Patienten sowie das Auftreten von Lokalrezidiven werden wir in dieser Studie auch genaue pharmakokinetische Daten gewinnen über die lokale und systemische Konzentration von Cisplatin, wenn es an Fibrin gebunden intrakavitär appliziert wird. Darüber hinaus sind auch translationale Projekte durch Untersuchung der gewonnenen Gewebeproben vorgesehen. Die Mesotheliom-Zelllinie, mit der wir unser Kleintier-Rezidivmodell etabliert haben, wurde in vitro getestet. Die Zellen exprimieren wichtige Moleküle der untersuchten Stammzell-Signalkaskade. Der Antagonist kann das Wachstum der genannten Mesotheliom-Zelllinie dosisabhängig unterdrücken (unveröffentlichte Resultate) (Abb. 2 [📄](#)).

Schlussfolgerungen und Ausblick

Nach mehrjährigen präklinischen Versuchen in Zellkulturen, Klein- und Grosstiermodellen starten wir nun mit einer klinischen Phase-I-Studie zur intrakavitären Anwendung von Cisplatin-Fibrin nach Pleurektomie/Dekortikation von Mesotheliom-Patienten (INFLuenCe-Meso *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01644994*). Sollten wir

mit der Phase-I-Studie eine gute Tolerabilität und Sicherheit zeigen können, möchten wir in Phase II auch die Effizienz überprüfen (Gesamt- und vor allem rezidivfreies Überleben, Lebensqualität). Wir hoffen, mit diesem neuen Ansatz die Lebensqualität von Mesotheliom-Patienten zu verbessern, das Wiederauftreten des Tumors zu unterdrücken und somit das durchschnittliche Überleben zu verlängern.

Verdankung:

SNF-FP, Krebsliga Zürich, Matching Fund Universität Zürich
 Forschungs-Grant-Nr.: PP00P3_133657 (SNF-FP)
 Forschungsgruppe *Task Force Mesothelioma*: Klinik für Thoraxchirurgie (Prof. Dr. W. Weder, Dr. M. Friess, Msc. C. Bommeli, Dr. M. Meerang, Dr. B. Bitanhirwe, Dr. C. Spichiger), Klinik für Onkologie (Prof. Dr. R. Stahel, PD Dr. E. Felley-Bosco), Institut für klinische Pathologie (PD Dr. A. Soltermann; Prof. Dr. H. Moch)

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Isabelle Opitz
 UniversitätsSpital
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
[isabelle.schmitt-opitz\[at\]jusz.ch](mailto:isabelle.schmitt-opitz[at]jusz.ch)

Literatur

- 1 Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet.* 2011;43(10):1022–5.
- 2 Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, Stahel RA. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Extrapleural Pneumonectomy in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3451–7.
- 3 Tilleman TR, Richards W, Zellos L, Johnson BE, Jaklitsch MT, Mueller J, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: A phase II prospective study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009; 138:405–11.
- 4 Opitz I, Erne BV, Demirbas S, Jetter A, Seifert B, Stahel R, Weder W. Optimized intrapleural cisplatin chemotherapy with a fibrin carrier after extrapleural pneumonectomy: a preclinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:65–71.
- 5 Opitz I, Lardinois D, Arni S, Hillinger S, Vogt P, Odermatt B, et al. Local recurrence model of malignant pleural mesothelioma for investigation of intrapleural treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:773–8.
- 6 Shi Y, Moura U, Opitz I, Soltermann A, Rehrauer H, Thies S, et al. Role of Hedgehog Signaling in Malignant Pleural Mesothelioma *Clin Cancer Res.* 2012;18(17):4646–56.