

Das maligne Pleuramesotheliom – Diagnostik, Staging und Therapie

Isabelle Opitz, Walter Weder

UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- Die Behandlung des malignen Pleuramesothelioms bleibt eine Herausforderung. Ein internationaler Konsens besteht, dass eine makroskopische komplette Resektion (MCR) – in Form einer erweiterten Pleurektomie/Dekortikation oder einer extrapleurales Pneumonektomie – im Rahmen einer multimodalen Therapie angestrebt werden sollte.
- Das Konzept einer Induktions-Chemotherapie, gefolgt von einer MCR, hat zwei Vorteile: Die Resektabilität wird allenfalls erhöht durch ein mögliches Downstaging, und die Compliance zur Durchführung beider Modalitäten ist höher.
- Bei beiden Ansätzen – adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie – sind die perioperative Morbidität und Mortalität vergleichbar, ebenso die Überlebensdaten.
- Die Komplexität der Erkrankung erfordert eine Behandlung an einem spezialisierten Zentrum.

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist ein lokal aggressiv wachsender Tumor mit schlechter Prognose. Eine Asbest-Exposition ist der bekannteste Risikofaktor [1]. Die durchschnittliche Latenzzeit vom Asbestkontakt bis zum Ausbruch der Krankheit beträgt 44,6 Jahre, was die weiterhin ansteigenden Inzidenzen weltweit erklärt [2]. Nach neuen Erkenntnissen ist eine Keimbahnmutation im BRCA1-assoziierten Protein-1 (BAP1) eine Prädisposition zur Mesotheliom-Entwicklung [3].

Klinik, Diagnose und Staging

Eine klinische Diagnose eines MPM ist nicht konklusiv möglich, da die auftretenden Symptome wie Thoraxschmerzen und Atemnot sehr unspezifisch sind. Die definitive Diagnose wird anhand histopathologischer Untersuchungen gestellt. Es gibt drei histologische Subtypen nach WHO-Klassifikation: epitheloider Subtyp, sarkomatöser Subtyp und biphasischer Subtyp – eine Mischung der beiden anderen Subtypen [4]. Gemäss Richtlinien der *European Respiratory Society* (ERS) und der *European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS) [5] wird eine thorakoskopische oder offene Biopsie empfohlen; eine zytologische Beurteilung des häufig auftretenden Pleurergusses ist zumeist weder sensitiv noch spezifisch genug. Für eine spätere Operation ist eine Inzision auf Höhe der Thorakotomie hilfreich, da die Zugänge später rezeziert werden bei häufig auftretenden «port site meta-

stases». Die Durchführung einer Talkpleurodese zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird kontrovers diskutiert, da eine spätere Pleurektomie/Dekortikation (P/D) erschwert sein kann. Für epitheloide MPM und die Differenzierung von einem Karzinom wird die Verwendung von einem Panel mit 4–6 Markern empfohlen: Calretinin, WT1, CK5/6, D2-40 (Podoplanin), Mesothelin (für MPM) sowie TTF-1, Berep4 und CEA (für Adenokarzinom).

Das am weitesten verbreitete Stagingssystem ist die TNM-Klassifikation von der *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) [6]. Es basiert auf pathologischen Kriterien. Im Gegensatz zum soliden Karzinom, wo das klinische Staging recht gut mit dem pathologischen Staging korreliert, ist dies für das Mesotheliom weniger übereinstimmend.

Für das klinische Staging des MPM kommen verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz. An erster Stelle steht die Computertomographie mit Kontrastmittel i.v., die typischerweise eine noduläre Verdickung der Pleura zeigt. Ein PET/CT wird in erster Linie zum Ausschluss extrathorakaler Metastasen durchgeführt respektive um Lymphknotenmetastasen zu detektieren. Zu beachten ist eine falsch positive Anreicherung von Fluorodesoxyglucose in der Pleura von Patienten, bei denen vorab eine Talkpleurodese durchgeführt wurde. Insgesamt hat sich gezeigt, dass beim klinischen Staging vor allem das T-Stadium zumeist unterschätzt wird [7]. Neuere Techniken wie PET/MRI, die gerade in Zürich prospektiv evaluiert werden, können die Einschätzung von Thoraxwand- oder mediastinaler Infiltration allenfalls verbessern (Abb. 1 ) und somit das klinische Staging optimieren. Eine Video-

Abkürzungsliste

EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPP	Extrapleurale Pneumonektomie
FGD	Fluorodesoxyglucose
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IMIG	International Mesothelioma Interest Group
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy
MCR	Macroscopic complete resection
MPM	Malignes Pleuramesotheliom
OAS	Overall survival
P/D	Pleurektomie/Dekortikation
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie
PET/MRI	Positronen-Emissions-Tomographie / Magnetresonanztomographie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RT	Radiotherapie
SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
TNM-Klassifikation	Tumorklassifikation mit Tumor (T), Lymphknotenmetastasen (N), Fernmetastasen (M)



Isabelle Opitz

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

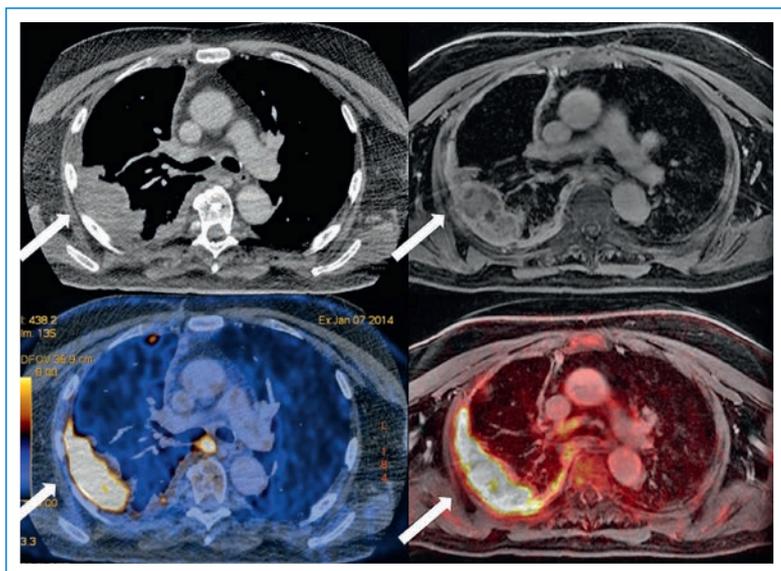


Abbildung 1

Obere Reihe: CT mit Kontrastmittel i.v., MR mit Kontrastmittel i.v.

Untere Reihe: PET/CT und PET/MR.

Es wird deutlich, dass durch die MR-Untersuchungen die Thoraxwandschichten besser dargestellt werden im Vergleich zum CT.

mediastinoskopie zum invasiven mediastinalen Lymphknoten-Staging wird aktuell empfohlen, allenfalls könnten wie beim Lungenkarzinom auch hier in Zukunft endoskopische Verfahren wie der endobronchiale Ultraschall (EBUS) zur Anwendung kommen. Bei Verdacht auf kontralaterale oder intraabdominelle Metastasen sollte zur Sicherung eine kontralaterale Thorakoskopie respektive Laparoskopie durchgeführt werden.

Therapieoptionen

Eine weltweit akzeptierte, standardisierte und stadium-adaptierte Richtlinie für die Behandlung des MPM gibt es nach wie vor nicht – als allgemein akzeptiert gilt jedoch die Tatsache, dass eine Monotherapie alleine für diesen aggressiven Tumor nicht ausreichend ist. Nach der letzten Konferenz der IMIG 2012 wurde eine makroskopische komplette Zytoreduktion (*Macroscopic complete resection*, MCR) in einem multimodalen Behandlungskonzept als Konsensus publiziert [8].

Die meisten Zentren kombinieren aktuell eine MCR mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie. Der Goldstandard der First-line-Chemotherapie ist die Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed, da hiermit die besten Überlebenschancen (durchschnittlich zwölf Monate mit einer Ansprechquote von 40%) und die beste Lebensqualität erreicht werden konnte [9]. Gemcitabine hat eine vergleichbare Aktivität, ist aber weniger gut verträglich.

Pleurektomie/Dekortikation oder extrapleurale Pneumonektomie

Eine MCR kann mit einer lungenerhaltenden, erweiterten Pleurektomie/Dekortikation (P/D) oder einer extrapleurale Pneumonektomie (EPP) erreicht werden. Vorerst gibt es keine wissenschaftlich fundierte Antwort auf die

Frage, ob EPP oder P/D das geeignetere chirurgische Verfahren für das MPM ist. Die chirurgische Technik der EPP ist weitgehend standardisiert mit einer En-bloc-Resektion der parietalen und viszeralen Pleura samt der ipsilateralen Lunge, dem Perikard und dem Diaphragma [10]. Die Technik der P/D hingegen ist nicht in allen Zentren vereinheitlicht, wie bei einem internationalen Stagingprojekt der IMIG und der *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) gezeigt werden konnte [11]. Es sollte in der Terminologie unterschieden werden zwischen einer erweiterten P/D (parietale und viszerale Pleurektomie zur Entfernung des gesamten Tumors + Resektion des Diaphragmas und/oder des Perikards), einer P/D (parietale und viszerale Pleurektomie zur Entfernung des gesamten Tumors ohne Resektion des Diaphragmas und des Perikards) und einer partiellen Pleurektomie (teilweise Entfernung der parietalen und/oder viszeralen Pleura unter Zurücklassung eines Grossteils des Tumors).

Nach der Veröffentlichung der Ergebnisse von MARS, einer britischen multizentrischen randomisiert kontrollierten Studie zur Evaluation, ob MPM-Patienten für eine EPP oder keine Operation randomisiert werden können, wurde die EPP vielfach als zu komplikationsreiches operatives Verfahren diskutiert [12]. Leider wurde bei dieser kleinen Studie bei hohen Morbiditäts- und Mortalitätszahlen und einem medianen Overall Survival (OAS) von 14,4 Monaten von den Autoren geschlossen, dass eine «EPP in einer trimodalen Therapie keinen Nutzen bringt und dem Patienten sogar schaden kann», obwohl das Design der Studie mit einer Fallzahl von nur 16 operierten Patienten bei weitem nicht auf die Beantwortung dieser Frage angelegt war [13]. Deutlich bessere Überlebensdaten bis hin zu 48 Monaten medianen Überlebens von trimodal behandelten Patienten wurden in einigen Phase-II-Studien gezeigt [14]. Auch können die hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten nach einer EPP in spezialisierten Zentren nicht bestätigt werden. Bei Betrachtung aller Studien, die zwischen 1985 und 2010 publiziert wurden, beträgt die Mortalität 0 bis maximal 11,8% [15]; in erfahrenen Zentren konnte die Mortalität bis auf 0–5% reduziert werden. Die Morbidität bleibt hoch (22–82%), scheint aber hinsichtlich der Lebensqualität innerhalb von drei Monaten postoperativ keine Einschränkung mehr darzustellen [14]. Ähnlich vielversprechend sind die Ergebnisse nach P/D in multimodalen Behandlungskonzepten mit Morbiditätsraten von 13–43% [11].

Wahl des chirurgischen Verfahrens

Klare Empfehlungen für die Wahl des chirurgischen Verfahrens fehlen nach wie vor. Ein lungenerhaltendes Verfahren (P/D) ist vielversprechend, wenn hiermit eine MCR erreicht werden kann; dies scheint jedoch eher in den früheren Stadien möglich zu sein. In Fällen eines ausgedehnten, infiltrativen Wachstums in das Lungengparenchym, vor allem von den Fissuren aus, erscheint eine MCR nur in Form einer EPP möglich zu sein. Eindeutig ist die Situation allerdings bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Lungenfunktion, reduziertem Performance-Status oder relevanten Komorbiditäten. Hier ist die P/D sicherlich die geeignetere Operation,

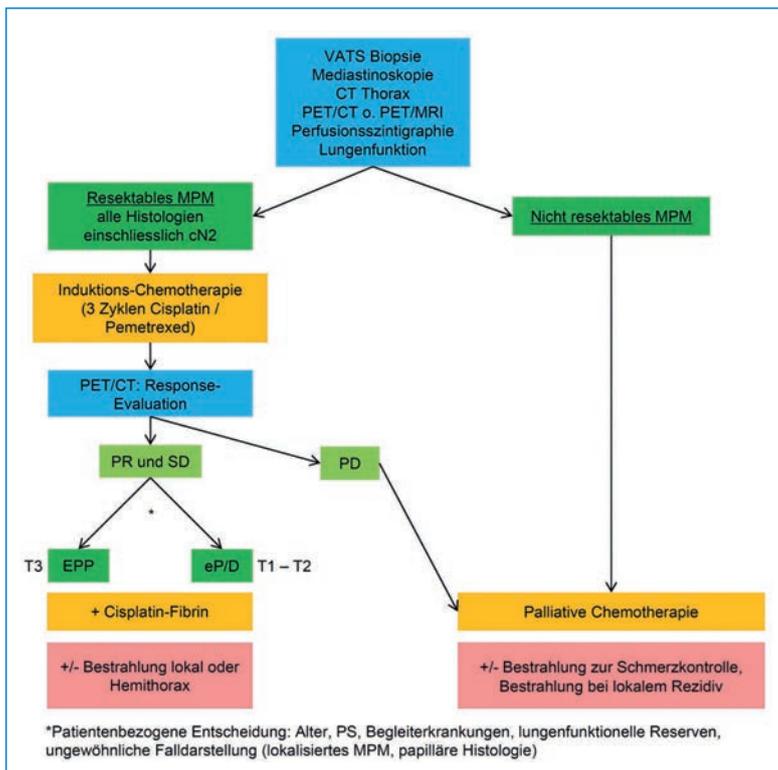


Abbildung 2

Behandlungsalgorithmus des UniversitätsSpitals Zürich.

PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease.

vor allem in frühen Krankheitsstadien, um die Lungenfunktion zu erhalten. Eine lungenparenchymerhaltende P/D sollte auch in den Fällen durchgeführt werden, wenn klar ist, dass nicht die ganze Tumormasse makroskopisch entfernt werden kann, respektive im Stadium IV. Abgesehen von diesen eindeutigen Situationen sollte die Entscheidung für eine P/D oder EPP in den Stadien I, II und III individuell nach Tumolvolumen und Zustand des Patienten gefällt werden, idealerweise im Rahmen eines Studienprotokolls.

Induktions-Chemotherapie und adjuvante Chemotherapie

In unserem Zentrum empfehlen wir Mesotheliom-Patienten mit resektablem Tumormass und ausreichender funktioneller Reserve eine Induktions-Chemotherapie mit anschliessender Resektion in Form einer EPP oder erweiterten P/D, wenn im Re-Staging (CT des Thorax nach Chemotherapie) eine partielle Remission oder eine «stable disease» gemäss RECIST-Kriterien vorliegt (Abb. 2 [📄](#)). Insgesamt liegen die Response-Raten bei Induktions-Chemotherapie bei 30–40%, die Resektabilität liegt bei ca 70% [16, 17]. Die Erhebung der Chemotherapie-Response gemäss modifizierten RECIST-Kriterien hat jedoch leider eine hohe Inter-Observer-Variabilität und geringe Reproduzierbarkeit [7]; neuere Verfahren, wie die Messung des Tumolvolumens, sind deutlich zuverlässiger. Bis heute gibt es noch keinen prädiktiven biologischen Marker, der das Ansprechen auf die Chemotherapie vorhersagen könnte.

In Frühstadien ohne Hinweis einer fissurübergreifenden Tumor-Infiltration in das Lungenparenchym führen wir

eine erweiterte P/D mit oder ohne Entfernung des Perikards und des Zwerchfells durch. Ebenso führen wir eine erweiterte P/D durch, sollte eine EPP funktionell oder wegen Komorbiditäten nicht möglich oder vom Patienten nicht erwünscht sein. Beide Eingriffe – EPP und P/D – dauern 5–8 Stunden und sind sehr anspruchsvolle Operationen, die nur an Zentren mit entsprechender Erfahrung und Expertise für das gesamte peri- und postoperative Management durchgeführt werden sollten. Ein adjuvantes Chemotherapie-Konzept wird ebenfalls von vielen Gruppen angewendet und die Überlebensdaten sind vergleichbar [14]. Insgesamt erscheint jedoch die Compliance bei einem Induktionskonzept höher. Die Morbidität ist bei beiden Verfahren gleich, wobei die postoperativen Komplikationen in den verschiedenen Studien sehr heterogen definiert werden.

Radiotherapie

Auch die Radiotherapie (RT) als lokale Massnahme spielt bei der multimodalen Behandlung des MPM eine Rolle. Eine adjuvante RT nach einer EPP hat den Vorteil, dass die strahlensensible Lunge entfernt wurde. Andere kritische Organe wie Herz, Leber, Nieren und Rückenmark sowie die kontralaterale Lunge sind jedoch nach wie vor gefährdet. Die definitive Rolle der kurativen postoperativen Hemithorax-RT nach neoadjuvanter Chemotherapie und EPP wurde in einem randomisierten Protokoll der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) multizentrisch in der Schweiz untersucht (NCT00334594); die Auswertung der Studie wird noch in diesem Jahr erwartet. Die EORTC hat ebenfalls die Machbarkeit einer Trimodalitäts-Therapie beim MPM in einem multizentrischen Protokoll untersucht (EORTC 08031). Der primäre Endpunkt der Studie bestand darin, ob der Patient nach Abschluss aller drei Modalitäten (Induktions-Chemotherapie, EPP und adjuvante Radiotherapie) innerhalb von 90 Tagen keinen Tumorfortschritt oder eine Grad-3- resp. -4-Toxizität präsentierte. Da nur 24 Patienten (42,1%) diesen primären Endpunkt erfüllten, konnte die Machbarkeit des Protokolls zwar gezeigt werden, jedoch nicht innerhalb dieses strikten Zeitrahmens von 90 Tagen.

Vierversprechende neuere Techniken wie die *Intensity-modulated radiotherapy* (IMRT) wurden entwickelt, um die Präzision zu erhöhen und die Toxizität zu senken. Auch nach P/D wird mittlerweile die IMRT angewendet. Die *Memorial Sloan Kettering Group* kann erste erfolgsversprechende Resultate mit einem medianen Überleben von 26 Monaten bei der Anwendung dieser Therapie-kombination vorweisen, aber mit einer erheblichen Toxizitätsrate von 20% Strahlenpneumonitiden [18]. In einer kleinen Machbarkeitsstudie in Kanada wurden mit einer Induktions-Radiotherapie vor einer EPP günstige Resultate erzielt; diese müssen jedoch noch bestätigt werden [19].

Die prophylaktische RT zur Verhinderung einer Tumorzellaussaat entlang von Drainage- oder Trokarkanälen zeigte keine signifikante Reduktion des relativen Risikos von Trokarmetastasen, wie in einer Metaanalyse festgestellt wurde [20]. Bei fortgeschrittener Mesotheliomerkrankung besteht die Möglichkeit der lokalen Radiotherapie zur Schmerzbekämpfung.

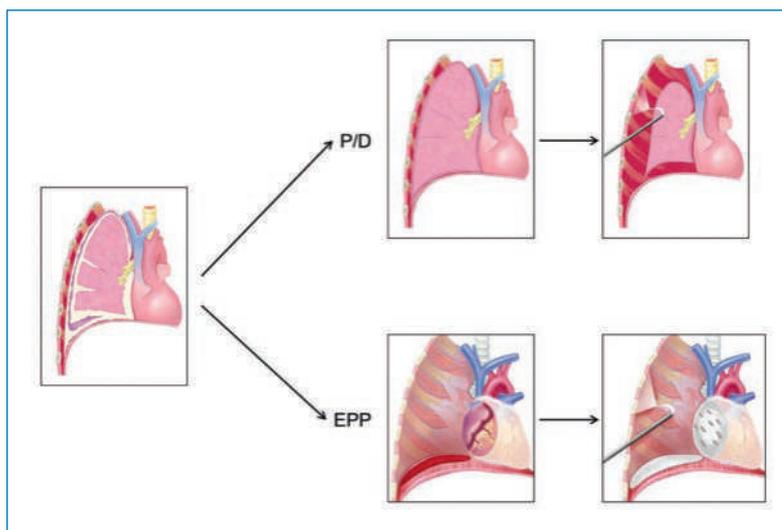


Abbildung 3

Makroskopisch komplette Resektion (MCR) eines malignen Pleuramesothelioms mittels P/D oder EPP mit anschliessender intrakavitärer Chemotherapie mit Cisplatin, gekoppelt an einen Fibrinkleber (INFLuenCe-Meso).

Lokalisierte intrakavitäre Therapie

Ein relevantes Problem der Behandlung des MPM ist die hohe Rate an Lokalrezidiven: Diese beträgt nach EPP 13–62%, nach P/D sogar 90% [21]. Die lokalisierte intrakavitäre Therapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle ist in diesem Zusammenhang ein attraktiver Ansatz. Es laufen verschiedene Studien mit dem Ziel, vorhandene, bewährte Protokolle zu verbessern, wie zum Beispiel intrakavitäre hypertherme Chemotherapie [22, 23], photodynamische Therapie [24] oder Gentherapie [25]. Diese spezifischen Therapien haben zum Ziel, residuelle Zellen nach einer makroskopisch kompletten Resektion zu attackieren. Wir prüfen nach vielversprechenden präklinischen Versuchen mit Demonstration deutlicher pharmakokinetischer Vorteile und guter Tumorkontrolle [26–29] aktuell in einer Phase-I-Studie (Influence Meso) die Sicherheit und die Wirksamkeit einer intrakavitären Chemotherapie mit Cisplatin, gekoppelt an einen Fibrinkleber nach P/D oder EPP (NCT01644994) (Abb. 3 .

Ausblick

Trotz steigenden Wissens über die Tumorbilogie des Mesothelioms und der Tatsache, dass viele neue phar-

makologische Substanzen verschiedene Stufen der Entwicklung erreicht haben, hat sich die Anzahl der neuen Behandlungen, die für Patienten zugelassen wurden, nicht erhöht. Da das Mesotheliom eine seltene Erkrankung ist mit sehr unterschiedlichem biologischem Verhalten, ist die Interpretation von Studien limitiert. Hier sind innovative Versuchsanordnungen (wie Multi-Arm- und Multi-Stage-Versuche) unter Nutzung kooperativer Plattformen der beste Weg in die Zukunft, um weniger effektive Behandlungen zu eliminieren. Neue oder verbesserte Konzepte zur Bekämpfung des lokalen Tumorzidivs sind hierbei gefragt. In zukünftigen Protokollen sollten in einem angepassten Stagingssystem, das wichtige Prognosefaktoren wie das Tumolvolumen miteinbezieht, präzise Selektionskriterien für den jeweiligen Eingriff definiert werden.

Verdankung

Wir danken PD Dr. Thomas Frauenfelder für die Röntgenbilder und Dr. Chloé Spichiger-Häusermann für das Editieren des Artikels.

Korrespondenz:

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

Empfohlene Literatur

- Cao C, Tian D, Manganas C, Matthews P, Yan TD. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1:428–37.
- Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1304–12.
- Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston. *Mass J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:909–10.
- Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010;35:479–95.
- Van Schil P, Opitz I, Weder W, De Laet C, Domen A, Lauwers P, et al. Multimodal management of malignant pleural mesothelioma: where are we today? *Eur Resp J.* 2014 Feb 13 (Epub ahead of print).

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.