

Malignes Mesotheliom

Autoren: E. Laack, J.Schütte, R. Dierkesmann,

1. Definition und Basisinformation

Mesotheliome sind primäre Malignome der Serosa mit schlechtem Prognose, wobei die Latenzzeit seit Expositionsbeginn meistens 30 Jahre (Spannbreite 20 – 50 Jahre) beträgt. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor scheint das Simian Virus 40 (SV 40) zu sein, wobei ein sich gegenseitig potenzierender Effekt von Asbest und Virus beschrieben worden ist. Die Inzidenz liegt zur Zeit noch bei ca. 10-15/100.000/Jahr, wird jedoch ihren Gipfel zwischen 2010 und 2030 haben. Das Verhältnis pleuraler zu peritonealer Mesotheliome beträgt, ebenso wie die Geschlechtsverteilung (m/w), ca. 4-5:1. In den Tumorzellen liegen häufig Deletionen der Chromosomenregionen 1p, 3p, 9p und 6q sowie ein Verlust des Chromosoms 22 vor.

Es muss immer das Vorliegen einer Berufskrankheit nach Ziffer 4105 überprüft werden.

2. Pleuramesotheliom

2.1 Diagnostik

Die klinischem und diagnostischem Verdacht ist die Thorakoskopie mit Biopsie die wichtigste Maßnahme zum Diagnosebeweis. Die Bestimmung der Ausdehnung des Mesothelioms erfolgt mittels CT, bei geplanter Resektion mittels zusätzlicher MRT. Präoperativ ist eine Lungenfunktionsanalyse, bei vergrößerten mediastinalen Lymphknoten eine histologische oder zytologische Verifizierung mittels Mediastinoskopie oder endosonographischer Punktion notwendig. Eine CT des Abdomens sollte mit der Frage nach abdomineller – speziell peritonealer – Beteiligung erfolgen. Eine Knochenszintigraphie ist nur bei Beschwerdesymptomatik und/oder Hyperkalzämie und/oder erhöhter alkalischer Phosphatase indiziert.

2.2 Histologie

Histopathologisch unterscheidet man den epithelialen, den sarkomatösen und den gemischtförmigen Typ.

2.3 Klassifikation/Stadieneinteilung

TNM-Klassifikation nach IMIG/IASLC (1996):

T - Primärtumor

T1

T1A Tumor begrenzt auf ipsilaterale parietale ± mediastinale ± diaphragmatische Pleura; keine Beteiligung der viszerale Pleura.

T1B Tumor lokalisiert an ipsilateraler parietaler ± mediastinaler ± diaphragmatischer Pleura mit Beteiligung der viszerale Pleura.

T2 Tumor mit ipsilateralem Pleurabefall parietal, viszeral, mediastinal und diaphragmal mit Ausbreitung in Zwerchfellmuskulatur und/oder Ausdehnung von viszeraler Pleura in darunterliegendes Lungenparenchym

- T3** Lokal fortgeschrittener aber potentiell resektabler Tumor mit Beteiligung der ipsilateralen Pleura (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmal) und mindestens einer der folgenden Ausdehnungen:
- endothorakale Faszie
 - mediastinales Fettgewebe
 - solitäre, resektable Manifestation in Thoraxwandweichteilen
 - nicht-transmurale Perikardbeteiligung
- T4** Lokal fortgeschrittener, technisch inoperabler Tumorbefall der ipsilateralen Pleura (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmal) und mindestens einer der folgenden Ausdehnungen:
- diffuse oder multifokale Thoraxwandinfiltration +/- Rippendestruktion
 - transdiaphragmale Ausdehnung ins Peritoneum
 - direkte Ausdehnung auf kontralaterale Pleura
 - direkte Infiltration von Mediastinalorganen
 - Wirbelsäulenbeteiligung
 - transmurale Perikardinfiltration +/- Perikarderguß und/oder Myokardinfiltration

N - Lymphknoten

- Nx** regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1 ipsilaterale bronchopulmonale oder hiläre Lymphknotenmetastasen
N2 subkarinale oder ipsilaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen inkl. der Mammaria interna-Lymphknoten
N3 kontralaterale mediastinale, kontralaterale Mammaria interna-, ipsi- oder kontralaterale supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen

M - Fernmetastasen

- Mx** Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0 kein Nachweis von Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen

Stadieneinteilung nach IMIG/IASLC (1996):

Stadium I

IA T1A N0 M0

IB T1B N0 M0

Stadium II T2 N0 M0

Stadium III jedes T3 jedes N1-2 M0

Stadium IV jedes T4 jedes N3 jedes M1

2.4 Krankheitsverlauf und Prognose

Pleuramesotheliome werden meistens erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt, wenn unspezifische Symptome, wie z.B. Dyspnoe, Husten, thorakale Schmerzen oder persistierende Pleurergüsse zur Diagnose führen. Die Therapie ist in den meisten Fällen palliativ mit den Zielen Lebenszeitverlängerung und Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität.

Nur bei einer Minderheit der Patienten kommt eine chirurgische Resektion in kurativer Intention in Frage. Auch bei diesem Patientenkollektiv liegt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 15%.

Die Spontanverläufe variieren erheblich mit mittleren Überlebenszeiten zwischen 6 und 18 Monaten, wobei die Streubreite der Einzelverläufe groß ist. Dieses macht den Therapiezeitpunkt und die Abschätzung des Nutzens der verschiedenen Therapiemaßnahmen äußerst schwierig. Ob es überhaupt sinnvoll ist, eine Therapie einzuleiten und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt, muss individuell bei jedem einzelnen Patienten unter Berücksichtigung der Prognoseparameter entschieden werden.

Sowohl die „Cancer and Leukemia Group B“ (CALGB) als auch die „European Organization for Research and Cancer Treatment“ (EORTC) haben Prognose-Score-Systeme für Patienten mit Pleuramesotheliom etabliert.

Nach Zusammenfassung beider Systeme sind folgende Faktoren prognostisch ungünstig:

- nicht-epithelialer Zelltyp
- schlechter Allgemeinzustand
- männliches Geschlecht
- hohe Leukozytenzahl
- niedriger Hämoglobinwert

Für Patienten mit ungünstigen prognostischen Parametern beträgt die mediane Überlebenszeit 5 - 8 Monate, für Patienten mit günstigen prognostischen Parametern 10 – 18 Monate.

2.5 Therapie

Chemotherapie

Das Pleuramesotheliom ist durch eine nur mäßige Chemosensibilität gekennzeichnet. Mit älteren Zytostatika, wie Cisplatin oder Adriblastin wurden meistens Ansprechraten von unter 20% erreicht.

Die chemotherapeutischen Optionen haben sich in den letzten Jahren jedoch durch den Einsatz neuerer, besser verträglicherer Zytostatika, wie Pemetrexed, Gemcitabin, Vinorelbin und Oxaliplatin erweitert.

Zwar liegen die Ansprechraten in der Monochemotherapie (Pemetrexed 14%; Gemcitabin 0-31%; Vinorelbin 24% (zusätzlich 55% stable disease sowie bei 41% der Patienten Symptomverbesserung)) nicht signifikant höher als bei den älteren Zytostatika, doch waren alle neueren Zytostatika besser verträglich (**Empfehlungsgrad B; 1, 10, 15, 16**).

In einer randomisierten Phase III-Studie an 456 Patienten war die Kombination von Pemetrexed und Cisplatin einer alleinigen Cisplatin-Therapie hinsichtlich Ansprechraten (41,3% versus 16,7%) und Gesamtüberleben (median 12,1 versus 9,3 Monate; 1-Jahres-Überlebensrate 50,3% versus 38,0%) signifikant überlegen (**Empfehlungsgrad A; 21**), so dass sie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand zur Zeit die Standardtherapie darstellt.

In Phase II-Studien lag die Ansprechraten für die Kombinationschemotherapie Gemcitabin + Cisplatin zwischen 16% und 48% (medianes Überleben in beiden Studien 10 Monate), für die Kombination Gemcitabin und Oxaliplatin bei 40% (medianes Überleben 13 Monate) und für die Kombination Vinorelbin und Oxaliplatin bei 23% (medianes Überleben 8,8 Monate) (**Empfehlungsgrad B; 4, 8, 13, 17**). In der Studie mit Gemcitabin und Cisplatin, in der eine Ansprechraten von 48% nachgewiesen wurde, konnte eine Symptomverbesserung bei 90% der Patienten, die auf die Chemotherapie ansprachen und bei 33% der Patienten, die nicht auf die Chemotherapie ansprachen, beobachtet werden.

Indikationen für eine Chemotherapie in palliativer Therapiesituation sind z.B. eine rasche Tumorprogression und/oder eine den Patienten beeinträchtigende Symptomatik bei Vorliegen günstiger prognostischer Parameter.

Eine neoadjuvante, adjuvante oder additive Chemotherapie im Rahmen multimodaler Konzepte sollte zur Zeit nur in Rahmen von Studien erfolgen.

Bei der Wahl der Chemotherapie müssen Komorbiditäten des Patienten sowie das Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Zytostatika berücksichtigt werden.

Mögliche Therapieschemata:

Für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie in Frage kommen:

- Pemetrexed/Cisplatin (**Empfehlungsgrad A; 21**)
Pemetrexed 500mg/m² Tag 1
Cisplatin 75mg/m² Tag 1
Wiederholung Tag 22
(Wichtig: Vitamin B12 u. Folsäure-Supplementation)

oder alternativ:

- **Gemcitabin/Cisplatin (Empfehlungsgrad B; 4, 8)**
Gemcitabin 1000mg/m² Tag 1,8
Cisplatin 75mg/m² Tag 1
Wiederholung Tag 22

Für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht in Frage kommen:

- **Vinorelbin (Empfehlungsgrad B; 16)**
Vinorelbin 30mg/m² wöchentlich

oder alternativ:
- **Pemetrexed (Empfehlungsgrad B; 15)**
Pemetrexed 500mg/m² Tag 1
Wiederholung Tag 22
(Wichtig: Vitamin B12 u. Folsäure-Supplementation)

oder
- **Gemcitabin (Empfehlungsgrad B; 1, 10)**
Gemcitabin 1000mg/m² Tag 1,8,15
Wiederholung Tag 29

Chirurgische Therapie

Aufgrund der häufig multifokalen und diffusen Ausdehnung des Pleuramesothelioms haben nur ausgedehnte chirurgische Eingriffe einen potentiell kurativen Ansatz. Im Stadium I und II kann bei jüngeren Patienten, die im guten Allgemeinzustand und funktionell operabel sind, eine **extrapleurale Pleuropneumonektomie mit Perikard- und Zwerchfellresektion** durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad B; 12, 18, 19**). Die perioperative Mortalität konnte in den letzten Jahren durch modernere Operationstechniken sowie durch die Behandlung in spezialisierten Zentren auf unter 10% gesenkt werden. Multimodale Konzepte sind der alleinigen Operation vorzuziehen.

Indikationen für eine palliative Therapie sind eine partielle **Pleurektomie oder Dekortikation** bei rezidivierenden, anders nicht zu beherrschenden Pleurarergüssen oder ein **Tumorebulking** bei nicht anders beherrschbaren Tumor-bedingten Schmerzen (**Empfehlungsgrad B; 9**).

Strahlentherapie

Die Indikation der Strahlentherapie ist meist limitiert durch das große Strahlenfeld und die begrenzte Strahlentoleranz des umgebenden Gewebe. Eine alleinige Strahlentherapie stellt in den allermeisten Fällen keinen kurativen Therapieansatz dar. Bei lokalisierten Tumormanifestationen bzw. postoperativen Tumorresiduen konnte bei einigen Patienten durch eine kleinvolumige Bestrahlung eine längerfristige Tumorfreiheit oder ein mehrjähriges progressionsfreies Intervall sowie eine verbesserte lokale Kontrolle erreicht werden (**Empfehlungsgrad B; 2, 7**).

In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Bestrahlung der Punktions- bzw. Drainagestellen zu empfehlen ist, da dadurch ein Einwachsen des Mesothelioms in den Stichkanal in den meisten Fällen verhindert werden kann (**Empfehlungsgrad A; 3**).

Bei nicht anders beherrschbaren Schmerzen bedingt durch Tumorinfiltration der Thoraxwand kann eine perkutane Strahlentherapie indiziert sein (**Empfehlungsgrad B; 2, 7**).

Neue Methoden wie die „intensity modulated radiotherapy“ (IMRT) scheinen die Behandlungserfolge zu verbessern, müssen jedoch weiter in randomisierten Studien evaluiert werden.

Multimodale Therapie

Durch den kombinierten Einsatz von Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie wird versucht, die Therapie in potentiell kurativer Situation zu optimieren. Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einem Tumorstadium I - III (in Einzelfällen auch Stadium IV, jedoch nur bis T4,N2,M0) kommen für diesen Therapieansatz in Frage. In einigen retrospektiven Untersuchungen wurden mittels multimodaler Therapie höhere mediane Überlebenszeiten als bei historischen Kontrollgruppen oder Patienten, die eine weniger intensive Therapieintensität erhielten, beobachtet. Die beobachteten Unterschiede können jedoch auf unterschiedlicher Patientenselektion beruhen. Bei 176 Patienten, die im Rahmen einer Studie mit der Abfolge extrapleurale Pneumonektomie, adjuvante Chemotherapie und Strahlentherapie behandelt wurden, lag die mediane Überlebenszeit bei 19 Monaten, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 38% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 15% (**Empfehlungsgrad B; 19**). Zytostatikakombinationen wie Gemcitabin und Cisplatin oder Pemetrexed und Cisplatin werden auch neoadjuvant eingesetzt (**Empfehlungsgrad B; 22**). Da es zur Zeit noch keine Ergebnisse randomisierter Studien gibt, sollten multimodale Therapiekonzepte vor allem im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Im Einzelfall kann solch eine intensive Therapie bei jüngeren Patienten auch außerhalb von Studien in einem hierfür erfahrenen Zentrum erfolgen.

Pleurodese

Zur Kontrolle symptomatischer Pleuraergüsse sollte eine Pleurodese erfolgen. Unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Kosten wird eine Talkum-Pleurodese empfohlen (z.B. thorakoskopische Pleurodese mittels Talkumpoudrage) (**Empfehlungsgrad B; 5**).

Supportive Therapie

Bei Schmerzen sollte gemäss dem WHO-Stufenschema eine Analgetikatherapie erfolgen (siehe **B 26.1**). Bei Dyspnoe in Ruhe oder bei geringer Belastung besteht die Indikation für die Ausstattung mit einem Heim-Sauerstoffkonzentrator.

Innovative Therapieansätze

Neue Therapieansätze, wie Hemmung der Tumorangiogenese, Hemmung der Signaltransduktion der Tumorzellen, gentherapeutische Vakzinierungsstrategien und Einsatz von Immunotoxinen werden zur Zeit in klinischen Studien geprüft.

Monotherapien mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib und Imatinib zeigten bisher keine zytoreduktiven Effekte. Ergebnisse randomisierter Studien mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab bleiben abzuwarten.

2.6 Nachsorge

Es gibt keine standardisierte Nachsorge. Zu empfehlen sind alle 2-3 Monate Evaluation der Tumor-assoziierten Beschwerden, körperliche Untersuchung sowie eine Symptom-orientierte Diagnostik.

3. Peritoneales Mesotheliom

3.1 Histologie

s.o.

3.2 Stadieneinteilung

Es existiert keine einheitliche Stadieneinteilung.

3.3 Diagnostik

Der Diagnosebeweis wird durch Laparoskopie oder Laparotomie mit Biopsie geführt. Eine CT oder MRT des Abdomens, des Beckens und des Thorax erfolgt zur Bestimmung der Krankheitsausdehnung.

Prognostische Faktoren

Folgende Faktoren konnten als prognostisch ungünstig identifiziert werden:

- Alter > 65 Jahre
- keine „Debulking“-Operation mehr möglich
- tiefe Gewebsinvasion von > 0.5mm ab Mesotheloberfläche
- residuelle Erkrankung von > 1cm nach „Debulking“-Operation
- sarkomatöser Gewebetyp

3.4 Therapie

Die Therapie erfolgt multimodal und sollte in hierfür spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Wichtigste Bestandteile der multimodalen Konzepte sind ein chirurgisches „Debulking“ zur maximalen Tumorreduktion mit anschliessender intraoperativ verabfolgter oder früher postoperativer, intraperitonealer Chemotherapie. Die intraperitoneale Chemotherapie wird meistens mit Cisplatin (**Empfehlungsgrad B; 11, 14**), häufig auch in Kombination mit anderen Zytostatika, wie Doxorubicin, Mitomycin C, Etoposid, 5-Fluorouracil, Paclitaxel durchgeführt. Weitere Optionen sind die postoperative systemische Chemotherapie sowie eine Bestrahlung des gesamten Abdomens. Mit der multimodalen Therapie kann eine zeitweise Verbesserung der Lebensqualität mit medianen Überlebenszeiten bis zu 67 Monaten erreicht werden (**Empfehlungsgrad B; 20**).

3.5 Nachsorge

s.o.

4. Literatur:

1. Bischoff HG, Manegold C, Knopp K et al. Gemcitabine may reduce tumor load and tumor associated symptoms in malignant pleural mesothelioma. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: abstr. 1784
2. Bissett D, Macbeth FR, Cram I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1991; 3: 315-7.
3. 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 1995; 108: 754-8.
4. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant pleural mesothelioma: a phase II study. J Clin Oncol 1999; 17: 25-30.
5. Charvat JC, Brutsche M, Frey JG et al. Value of thoracoscopy and talc pleurodesis in diagnosis and palliative treatment of malignant pleural mesothelioma. Schweiz Rundsch Med Prax 1998; 87: 336-40
6. Curran D, Sahnoud T, Therasse P et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. J Clin Oncol 1998; 16: 145-52
7. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W et al. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 511-6
8. Van Haarst JMW, Baas P, Manegold C et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant mesothelioma. Br J Cancer 2002; 86: 342-5.
9. Jaklitsch MT, Grondin SC, Sugarbaker DJ. Treatment of malignant mesothelioma. World J Surg 2001; 25: 210-7
10. Kindler HL, Van Meereck JP. The role of gemcitabine in the treatment of malignant mesothelioma. Semin Oncol 2002; 29: 70-6
11. Markman M, Kelsen D Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant peritoneal mesothelioma. J Cancer Res Clin Oncol 1992; 118: 547-50
12. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102: 1-9
13. Schütte W, Blankenburg T, Lauerwald K et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. Clin Oncol Cancer 2003; 4: 294-7
14. Sebbag G, Yan H, Shmookler BM et al. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. Br J Surg 2000; 87: 1587-93
15. Shin DM, Scagliotti GV, Kindler HL et al. A phase II trial of pemetrexed in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Clinical outcome, role of vitamin

- supplementation, respiratory symptoms and lung function. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 294
16. Steele JP, Shamash J, Evans MT et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant mesothelioma. J Clin Oncol 2000; 18: 3912-7
 17. Steele JP, Shamash J, Evans MT et al. Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin (VO) in malignant pleural mesothelioma (MPM). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 335
 18. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. Ann Surg 1996; 224: 288-94
 19. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al. 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 1999; 117: 54-63
 20. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F et al. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. Surg Oncol Clin N Am 2003; 12: 605-21
 21. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 14: 2636-44
 22. Weder W, Kestenholz P, Taverna C et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2004; 22: 3451-7

5. Anschriften der Verfasser

PD Dr. med. Eckart Laack (Korr.)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Medizinische Klinik II
(Onkologie, Hämatologie, KMT und Pneumologie)
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
e-mail: laack@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. Jochen Schütte
Marien-Hospital Düsseldorf
Onkologie/Hämatologie
Rochusstr. 2
D - 40479 Düsseldorf
e-mail: jochen.schuette@marien-hospital.de

Prof. Dr. med. R. Dierkesmann
Klinik Schillerhöhe der LVA
Zentrum Pneumologie u. Thoraxchir.
Solitudestr. 18
D - 70839 Gerlingen
e-mail: rainer@dierkesmann.de