

C2

Malignes Mesotheliom

C2.1 Definition und Basisinformation

Mesotheliome sind primäre Malignome der Serosa mit schlechter Prognose. In den meisten Fällen besteht ein Zusammenhang mit einer beruflichen Asbestexposition, 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 zurzeit noch bei zirka 10–15/100 000 pro Jahr, wird jedoch ihren Gipfel zwischen 2010 und 2030 haben. Das Verhältnis pleuraler zu peritonealer Mesotheliome beträgt, ebenso wie die Geschlechterverteilung (m/w), zirka 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.

C2.2 Pleuramesotheliom

Diagnostik

Bei 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. Ein 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.

Histologie

Man unterscheidet den epithelialen, den sarkomatösen und den gemischtförmigen Typ.

Klassifikation/Stadieneinteilung

■ TNM-Klassifikation nach IMIG/IASLC (1996)

- T Primärtumor
- T1
 - T1A Tumor begrenzt auf ipsilaterale parietale ± mediastinale ± diaphragmatische Pleura; keine Beteiligung der viszeralen Pleura
 - T1B Tumor lokalisiert an ipsilateraler parietaler ± mediastinaler ± diaphragmatischer Pleura mit Beteiligung der viszeralen 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 potenziell 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 Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Ipsilaterale bronchopulmonale oder hiläre Lymphknotenmetastasen
- N2 Subkarinale oder ipsilaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen inklusive der Mammaria-interna-Lymphknoten
- N3 Kontralaterale mediastinale, kontralaterale Mammaria-interna-, ipsi- oder kontralaterale supraklavikuläre 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

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 sechs und 18 Monaten, wobei die Streubreite der Einzelverläufe groß ist. Dies 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 fünf bis acht Monate, für Patienten mit günstigen prognostischen Parametern zehn bis 18 Monate.

Therapie

■ Chemotherapie

Das Pleuramesotheliom ist nur mäßig chemosensibel. 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 verträglicher Zytostatika wie Pemetrexed, Gemcitabin, Vinorelbin und Oxaliplatin erweitert.

Zwar liegen die Ansprechraten in der Monotherapie (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 (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 (21), sodass sie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand zurzeit die Standardtherapie darstellt.

In Phase-II-Studien lag die Ansprechraten für die Kombinations-Chemotherapie Gemcitabin + Cisplatin zwischen 16% und 48% (medianes Überleben in beiden Studien zehn 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) (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 zurzeit nur im 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 (21)
 - Pemetrexed 500 mg/m² Tag 1
 - Cisplatin 75 mg/m² Tag 1
 - Wiederholung Tag 22
 - (Wichtig: Vitamin B12- und Folsäure-Supplementation)

oder alternativ

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

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

- Vinorelbin (16)
 - Vinorelbin 30 mg/m² wöchentlich

oder alternativ

- Pemetrexed (15)
 - Pemetrexed 500 mg/m² Tag 1
 - Wiederholung Tag 22
 - (Wichtig: Vitamin B12- und Folsäure-Supplementation)

oder

- Gemcitabin (1, 10)
 - Gemcitabin 1000 mg/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

potenziell kurativen Ansatz. Im Stadium I und II kann bei jüngeren Patienten, die in gutem Allgemeinzustand und funktionell operabel sind, eine extrapleurale Pleuropneumonektomie mit Perikard- und Zwerchfellresektion durchgeführt werden (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 Pleuraergüssen oder ein Tumorbulking bei nicht anders beherrschbaren tumorbedingten Schmerzen (9).

■ Strahlentherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie ist meist limitiert durch das große Strahlenfeld und die begrenzte Strahlentoleranz des umgebenden Gewebes. 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 (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 (3).

Bei nicht anders beherrschbaren Schmerzen, bedingt durch Tumorinfiltration der Thoraxwand, kann eine perkutane Strahlentherapie indiziert sein (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 potenziell 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% (19). Zytostatikakombinationen wie Gemcitabin und Cisplatin oder Pemetrexed und Cisplatin werden auch neoadjuvant eingesetzt (22). Da es zurzeit 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 Talkumpouddrage) (5).

■ Supportive Therapie

Bei Schmerzen sollte gemäß dem WHO-Stufenschema eine Analgetikatherapie erfolgen. 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 zurzeit 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.

Nachsorge

Es gibt keine standardisierte Nachsorge. Zu empfehlen sind alle zwei bis drei Monate Evaluation der tumorassoziierten Beschwerden, körperliche Untersuchung sowie eine symptomorientierte Diagnostik.

C2.3 Peritoneales Mesotheliom

Histologie

Siehe oben.

Stadieneinteilung

Es existiert keine einheitliche Stadieneinteilung.

Diagnostik

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

■ Prognostische Faktoren

Folgende Faktoren konnten als prognostisch ungünstig identifiziert werden:

- Alter über 65 Jahre
- Keine „Debulking“-Operation mehr möglich
- Tiefe Gewebeanvasion von mehr als 0,5 mm ab Mesotheloberfläche
- Residuelle Erkrankung von > 1 cm nach „Debulking“-Operation
- Sarkomatöser Gewebetyp

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 (11, 14), häufig auch in Kombination mit anderen Zytostatika, wie Doxorubicin, Mitomycin C, Etoposid, 5-Fluorouracil oder 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 (20).

Nachsorge

Siehe oben.

Literatur

- 1 Bischoff HG, Manegold C, Knopp K et al (1998) Gemcitabine may reduce tumor load and tumor associated symptoms in malignant pleural mesothelioma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: abstr. 1784
- 2 Bissett D, Macbeth FR, Cram I (1991) The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 3: 315–317
- 3 Boutin C, Rey F, Viallat JR (1995) Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 108: 754–758
- 4 Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW et al (1999) Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 17: 25–30
- 5 Charvat JC, Brutsche M, Frey JG et al (1998) Value of thoracoscopy and talc pleurodesis in diagnosis and palliative treatment of malignant pleural mesothelioma. *Schweiz Rundsch Med Prax* 87: 336–340

- 6 Curran D, Sahmoud T, Therasse P et al (1998) Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 16: 145–152
- 7 de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W et al (1999) 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* 43: 511–516
- 8 Van Haarst JMW, Baas P, Manegold C et al (2002) Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 86: 342–345
- 9 Jaklitsch MT, Grondin SC, Sugarbaker DJ (2001) Treatment of malignant mesothelioma. *World J Surg* 25: 210–217
- 10 Kindler HL, Van Meereck JP (2002) The role of gemcitabine in the treatment of malignant mesothelioma. *Semin Oncol* 29: 70–76
- 11 Markman M, Kelsen D (1992) Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 118: 547–550
- 12 Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC (1991) The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102: 1–9
- 13 Schütte W, Blankenburg T, Lauerwald K et al (2003) A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Oncol Cancer* 4: 294–297
- 14 Sebbag G, Yan H, Shmookler BM et al (2000) Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg* 87: 1587–1593
- 15 Shin DM, Scagliotti GV, Kindler HL et al (2002) 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* 21: 294
- 16 Steele JP, Shamash J, Evans MT et al (2000) Phase II study of vinorelbine in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 18: 3912–3917
- 17 Steele JP, Shamash J, Evans MT et al (2001) Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin (VO) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 335
- 18 Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG et al (1996) Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 224: 288–294
- 19 Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al (1999) 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: 54–63
- 20 Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F et al (2003) A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am* 12: 605–621
- 21 Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al (2003) Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 14: 2636–2644
- 22 Weder W, Kestenholz P, Taverna C et al (2004) Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 22: 3451–3457

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die DGHO.

Autoren: Heinz-Eckart Laack, Hamburg; Jochen Schütte, Düsseldorf; Rainer Dierkesmann, Gerlingen (DGP (Pneumologie))

Leitlinienkoordinator: Hermann Heimpel, Ulm

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGIM, DGHO, DGPT, DGP (Pathologie), DGP (Palliativ), DEGRO, DRG, DGCh, GPOH
- AEK-P, AIO, ARO, ARNS, CAO, ASO
- ADT