

Malignes Pleuramesotheliom

Epidemiologie, Klinik, Diagnostik, Behandlung

Für Patienten mit Pleuramesotheliom bieten sich heute Behandlungsmöglichkeiten an, welche die Lebensqualität und das Überleben verbessern. Damit diese Männer und Frauen bestmöglich beraten und behandelt werden können, ist eine multidisziplinäre Beurteilung unter Einbezug von Spezialisten mit grosser Erfahrung aus den Fachgebieten Pneumologie, Radiologie, medizinische Onkologie, Radioonkologie und Thoraxchirurgie unerlässlich.

ROLF A. STAHEL, WALTER WEDER

Zwei Faktoren tragen zur vermehrten Bekanntheit des Pleuramesothelioms bei:

- ▲ Über 85% der Erkrankungen sind auf eine Asbestexposition zurückzuführen, (Abbildung 1).
- ▲ Die Erkrankungshäufigkeit nimmt zu.

Die berufliche Asbestexposition als nachgewiesene Krankheitsursache lässt immer Fragen nach Verantwortlichkeit und Kompensation aufkommen. Auch nach dem Rückgang der Asbestexposition, insbesondere seit dem Verbot des industriellen Gebrauchs dieses Materials, wird sich die Häufigkeit des Pleuramesothelioms wegen der langen Latenzzeit bis in die Jahre 2015 bis 2020 noch verdoppeln (1). Diese Schätzungen gehen von einer bis anhin vermuteten Latenzzeit von 30 bis 40 Jahren aus; kürzlich erschienene Daten aus dem Mesotheliomregister von Norditalien zeigten eine noch längere Latenzzeit von durchschnittlich 44 Jahren (2). In der Schweiz rechnen wir mit über 140 neuen Erkrankungen pro Jahr.

Klinik und Diagnostik

Patienten bemerken meist zuerst Atemnot bei Anstrengung. Im Röntgenbild zeigt sich ein einseitiger Pleuraerguss oder eine pleurale Verdickung. Thoraxschmerzen deuten auf eine Infiltration des Tumors in die Brustwand hin (Abbildung 2). Fernmetastasen sind selten und werden meist nur bei langem Krankheitsverlauf beobachtet. Häufiger sind die Ausdehnung der Erkrankung ins Peritoneum oder die kontralaterale Pleura.

Zur eindeutigen Sicherung der Diagnose wird eine thorakoskopische Pleurabiopsie benötigt. Die Diagnostik hat mit den Möglichkeiten der Immunhistochemie grosse Fortschritte erreicht, insbesondere was die Unterscheidung des Pleuramesothelioms vom Adenokarzinom der Lunge betrifft. Calretinin,

D2-40, Zyktokeratin 5/6, WT1 und Podoplanin sind beim Mesotheliom häufig exprimiert; CEA, EMA (= epithelial membrane antigen) und TTF-1 (= thyroid transcription factor 1) sind dagegen beim Bronchialkarzinom häufig exprimiert (3).

Behandlung

Bis vor Kurzem gab es keine allgemein akzeptierte Standardbehandlung des malignen Mesothelioms der Pleura; viele Ärzte beschränkten sich auf eine symptomatische Therapie. Durch eine moderne Kombinationschemotherapie ist eine Verbesserung der Lebensqualität und eine lebensverlängernde Wirkung heute nachgewiesen. Noch immer bleiben aber viele Fragen bezüglich einer optimalen Behandlung unbeantwortet, insbesondere was den Einsatz der Chirurgie und der Radiotherapie betrifft.

Chirurgie und multimodale Therapie

Die Rolle der Chirurgie in der Behandlung des Pleuramesothelioms wird unterschiedlich betrachtet. Chirurgische Eingriffe sind

- ▲ die thorakoskopische Pleurodese
- ▲ die Pleurektomie und Dekortikation sowie
- ▲ die extrapleurale Pneumonektomie.

Eine *Pleurektomie und Dekortikation* hat den Vorteil, dass die betroffene Lunge erhalten bleiben kann, sie ist aber keine radikale Chirurgie, und es ist damit zu rechnen, dass Tumorgewebe zurückbleibt. Dieses Prozedere wird bei Patienten mit kompromittierter Lunge oder Herzfunktion oder auch bei fortgeschrittenem Alter erwogen, wenn die Tumorausdehnung nicht zu gross ist. Zwei retrospektive Studien aus England zeigten eine geringere Morbidität nach thorakoskopischer Pleurektomie und Dekortikation, verglichen mit extrapleuraler Pneumonektomie bei älteren Patienten und Patienten mit ipsilateralem Lymphkno-

tenbefall. Die mediane Überlebenszeit betrug 14 bis 16 Monate (4, 5).

Eine *extrapleurale Pneumonektomie* umfasst die En-bloc-Resektion der Pleura und der Lunge mit dem ipsilateralen Zwerchfell und Perikard (Abbildung 3). Für ausgewählte Patienten mit keiner oder nur lokalisierter Thoraxwandinfiltration bietet eine solche Operation die einzige Chance für ein Langzeitüberleben. Da aus anatomischen Gründen der Tumor nicht mit einem Sicherheitsabstand entfernt werden kann, wird diese Operation im Allgemeinen mit einer Chemo- und allenfalls Radiotherapie verbunden. Die grösste Serie von extrapleuraler Pneumonektomie, mit nachfolgender adjuvanter Chemotherapie und Radiotherapie stammt aus Boston/Massachusetts (6): Hier wurden 183 Patienten operiert. Die mediane Überlebenszeit der 176 Patienten, welche 30 Tage nach der Operation noch am Leben waren, betrug 19 Monate. Die häufige Beobachtung eines Lokalrezidivs in dieser Serie hat andere Zentren dazu veranlasst, den Effekt einer postoperativen hoch dosierten Radiotherapie und einer Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) zu untersuchen (7, 8). Es konnte damit die lokale Rückfallrate reduziert werden, allerdings auf Kosten einer teilweise hohen Behandlungstoxizität, welche auf die Exposition der gesunden Lunge auf tiefe Strahlendosen bei der IMRT zurückzuführen ist. Das mediane Überleben in diesen Studien betrug 17 und 14,5 Monate.

Wegen der guten Erfahrungen mit einer neoadjuvanten (präoperativen) Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Bronchialkarzinom sowie der Schwierigkeit, nach einer extrapleuralen Pneumonektomie innert 4 bis 6 Wochen eine Chemotherapie zu beginnen und adäquat durchzuführen, haben wir im Jahr 1999 – in einem gemeinsamen Pilotprojekt zwischen der Klinik für Thoraxchirurgie und der Klinik und Poliklinik für Onkologie am Universitätsspital Zürich – die Untersuchung der Machbarkeit und Wirkung der *neoadjuvanten Chemotherapie mit nachfolgender extrapleuraler Pneumonektomie* gestartet. 19 Patienten mit malignem Pleuramesotheliom mit einer Ausdehnung, welche eine radikale Chirurgie erlaubte, wurden mit drei Zyklen Chemo-

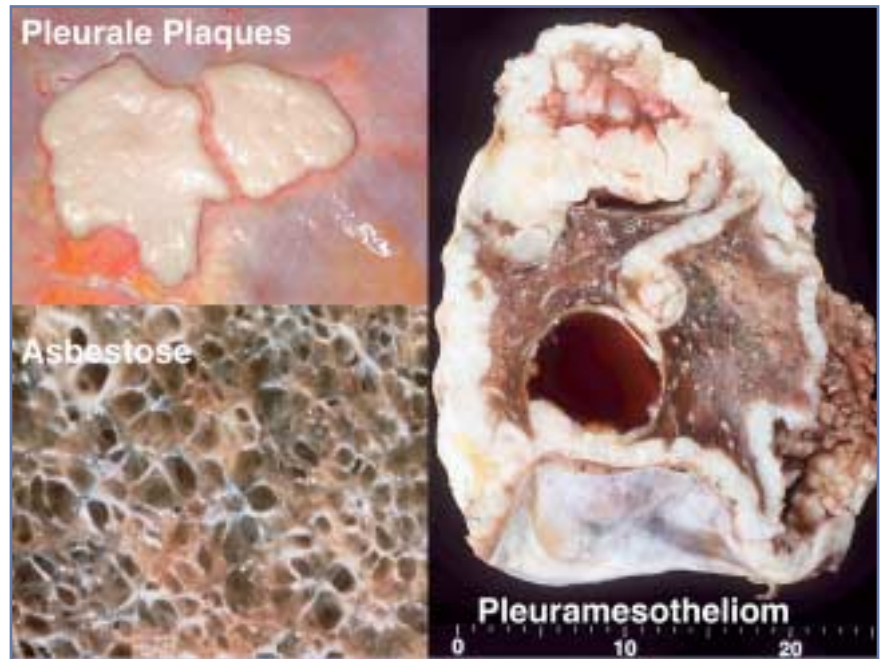


Abbildung 1: Folgen der Asbestexposition sind:

- ▲ pleurale Plaques, die meist radiologisch als Verkalkungen nachgewiesen werden, aber nicht spezifisch sind
- ▲ eine Asbestose der Lunge, welche seltener auftritt, und
- ▲ das Pleuramesotheliom.



Abbildung 2: Präsentation des Pleuramesothelioms: die häufigsten Beschwerden und der Röntgenbefund

- ▲ Atemnot (80%)
- ▲ Husten (60%)
- ▲ Brustschmerzen (40%)
- ▲ Gewichtsabnahme (10%)

therapie mit Cisplatin und Gemcitabin behandelt (9). Bei 16 Patienten konnte der Tumor mittels extrapleuraler Pneumonektomie reseziert werden. Das mediane Überleben der Patienten betrug 23 Monate. Postoperative Komplikationen traten bei 6 Patienten auf; alle konnten erfolgreich behandelt werden, und kein Patient verstarb als Folge der Operation. Diese Resultate wurden in einer kürzlich publizierten prospektiven Multi-zenterstudie bestätigt (10): Hier wurden 61 Patienten neoadjuvant mit Cisplatin und Gemcitabin behandelt. Eine extrapleurale Pneumonektomie konnte bei 45 der Patienten durchgeführt werden. Die perioperative Mortalität betrug 2,2%.

Das mediane Überleben nach Behandlungsintension betrug 19,8 Monate, das mediane Überleben nach extrapleuraler Pneumonektomie betrug 23 Monate (Abbildung 4). Die Befragungen zur Lebensqualität ergaben, dass Patienten sich unter dieser intensiven Behandlung längerfristig nicht beeinträchtigt fühlten. Im internationalen Vergleich liegen unsere Behandlungsergebnisse mit einer neoadjuvanten Chemotherapie und extrapleuraler Pneumonektomie an der Spitze. Die Chemotherapie wird heute mit Cisplatin und Pemetrexed durchgeführt. Unsere Erfahrung mit über 100 behandelten Patienten zeigt eine bessere Verträglichkeit der Pemetrexed-ge-

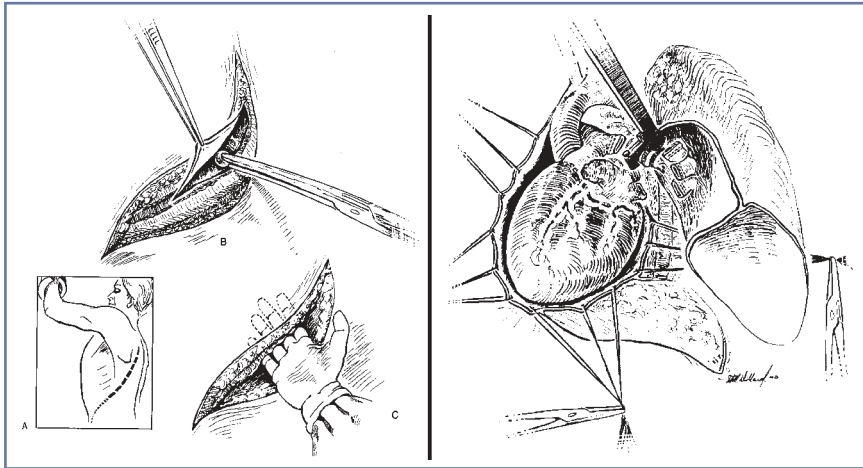


Abbildung 3: Extrapleurale Pneumonektomie mit En-bloc-Resektion der Pleura und der Lunge mit dem ipsilateralen Zwerchfell und Perikard

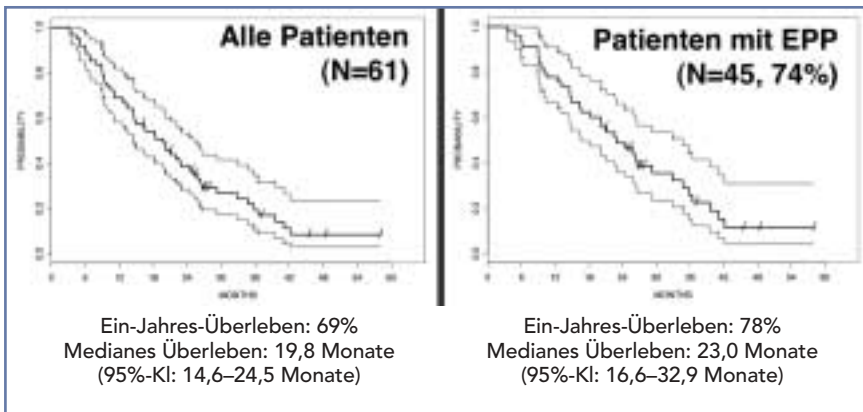


Abbildung 4: Überlebenskurve der Patienten, behandelt mit neoadjuvanter Chemotherapie und extrapleuraler Pneumonektomie (alle Patienten und Patienten mit extrapleuraler Pneumonektomie)

genüber der Gemcitabin-Kombination und weiterhin ein medianes Überleben von 23 Monaten. Im Rahmen einer randomisierten Multizenterstudie (SAKK 17/04) untersuchen wir gegenwärtig den Stellenwert einer postoperativen Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemo-

therapie und extrapleuraler Pneumonektomie.

Wir empfehlen, Patienten mit Pleuramesotheliom zur Abklärung bezüglich einer multimodalen Behandlung frühzeitig einem auf dem Gebiet der Thoraxonkologie spezialisierten Zentrum zuzuweisen,

damit die besten chirurgischen Optionen im Behandlungsplan mit angewandt werden können.

Chemotherapie

Eine *Kombinationstherapie* mit Pemetrexed und Cisplatin ist heute die bevorzugte Behandlung beim fortgeschrittenen Pleuramesotheliom. Dies basiert auf einer grossen prospektiven Studie, welche die Überlegenheit dieser Kombination gegenüber Cisplatin allein gezeigt hat. Es wurden eine Remissionsrate von 17% (vs. 47%) und eine mediane Überlebenszeit von 9,3 Monaten (vs. 12,1 Monate) erreicht (11). Phase-II-Studien mit Pemetrexed und Carboplatin anstelle von Cisplatin zeigen ähnliche Resultate und sehr wenig Behandlungstoxizität. Diese Kombination sollte insbesondere bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder Komorbiditäten erwogen werden (12, 13).

Ob abwarten oder ein früher Beginn einer Chemotherapie vorteilhafter ist, wurde in einer kleinen englischen Studie untersucht (14). Hier zeigte sich, dass der Zeitraum bis zur Progression der Symptomatik nach einer frühen Behandlung signifikant verlängert war. Daher und auch wegen der sehr geringen Behandlungstoxizität unter der heutigen Chemotherapie empfehlen wir, mit dem Patienten frühzeitig über die Möglichkeiten einer Chemotherapie zu sprechen. Ungeklärt ist gegenwärtig der Einsatz einer Zweitlinienchemotherapie nach Pemetrexed und Platin. Ausserhalb von Studien verwenden wir vorzugsweise Vinorelbin. Wir offerieren gegenwärtig Patienten die Teilnahme an einer vergleichenden Studie zwischen Vinorelbin und dem oralen Tyrosinkinase-Inhibitor Vandetanib. ▲

Merkpunkte: Pleuramesotheliom

- ▲ Die Erkrankungshäufigkeit nimmt weiterhin zu.
- ▲ Häufigste Präsentationen sind Anstrengungsdyspnoe, Thoraxschmerzen, einseitiger Pleuraerguss oder pleurale Verdickung.
- ▲ Asbestexposition ist in der Anamnese zu finden.
- ▲ Diagnose erfolgt mittels thorakoskopischer Biopsie und Immunhistochemie.
- ▲ Abklärung muss im Zentrum bezüglich operativer Optionen erfolgen.
- ▲ Bestes Überleben besteht nach neoadjuvanter Chemotherapie und extrapleuraler Pneumonektomie; Stellenwert der Strahlentherapie wird untersucht.
- ▲ Palliative Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin ist Standard.



Prof. Dr. med. Rolf A. Stahel
Leitender Arzt
Klinik und Poliklinik
für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
E-Mail: rolf.stahel@usz.ch

und



Prof. Dr. med. Walter Weder
Direktor
Klinik für Thoraxchirurgie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
E-Mail: walter.weder@usz.ch

Quellen:

1. Peto J, Decarli A, et al.: The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666–672.
2. Marinaccio A, Binazzi A, et al.: Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register. *Eur J Cancer* 2007; 43(18): 2722–8.
3. Ordonez NG.: Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(11): 1407–14.
4. Nakas A, Martin Ucar AE, et al.: The role of video assisted thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(1): 83–8.
5. Martin-Ucar AE, Nakas A, et al.: Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(5): 765–70; discussion 770–1.
6. Sugarbaker DJ, Flores RM, 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(1): 54–63; discussion 63–5.
7. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al.: A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(4): 788–95.
8. Rice DC, Stevens CW, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(5): 1685–92; discussion 1692–3.
9. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al.: Neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22(17): 3451–7.
10. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al.: Multi-center trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1196–202.
11. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al.: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin vs cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 2636–2644.
12. Ceresoli GL, Zucali PA, et al.: Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24(9): 1443–8.
13. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al.: Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008; 19(2): 370–3.
14. O'Brien ME, Watkins D, et al.: A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2005.