

Die aktuelle Therapie des asbestassoziierten malignen Pleuramesothelioms – Ein Experten-Konsensuspapier

The Current Therapy of Asbestos-Associated Malignant Pleural Mesothelioma – An Expert Consensus Paper



Autoren

C. Aigner¹, T. Brüning², W. E. E. Eberhardt³, M. Härter⁴, H.-P. Kaelberlah⁵, M. Metzenmacher³, R. Shah⁶, C. Taube⁷, M. Thomas⁶

Institute

- 1 Klinik für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie, Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik
- 2 Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) – Institut der Ruhr-Universität Bochum
- 3 Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen
- 4 Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie und Institut für Psychotherapie (IfP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 5 Strahlentherapie, MVZ an der Lungenklinik Hemer
- 6 Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik – Universitätsklinikum Heidelberg, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC-H), Member of the German Center for Lung Research (DZL)
- 7 Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik

eingereicht 5.11.2020

akzeptiert 26.2.2021

online publiziert 4.5.2021

Bibliografie

Pneumologie 2021; 75: 776–794

DOI 10.1055/a-1404-1562

ISSN 0934-8387

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Brüning, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Deutschland
thomas.bruening@ipa.ruhr-uni-bochum.de

ZUSAMMENFASSUNG

Asbestverursachte maligne Mesotheliome gehören in Deutschland mit etwa 1000 jährlichen Neuerkrankungen zu den häufigen arbeitsbedingten Krebserkrankungen. Die Prognose ist oftmals schlecht, da die Erkrankung lange symptomlos bleibt und deshalb meist erst als Zufallsbefund in bereits fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird.

Die deutsche gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) hat in den letzten Jahren erhebliche Anstrengungen unternommen, eine Vorverlagerung des Diagnosezeitpunkts zu erreichen, um die Erkrankung möglichst in Frühstadien zu detektieren. Die aus diesen Bestrebungen resultierenden neuen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse zeigen, dass die Kombination der Biomarker Calretinin und Mesothelin in einer Hochrisikogruppe die Vorverlegung der Diagnose um bis zu 12 Monaten ermöglicht.

Die Diagnose eines Mesothelioms im Frühstadium wird idealerweise von der individuell bestmöglichen Therapie gefolgt. Die Standardtherapie basiert auf operativer Entfernung des Tumors und Chemotherapie, ergänzt um Strahlentherapie und Psychoonkologie. In den letzten Jahren wurden einige neue Therapieansätze entwickelt. Die Übersicht stellt den aktuellen Stand der Therapie des Mesothelioms, basierend auf den internationalen Leitlinien und neuen Studien, dar.

ABSTRACT

Asbestos-related mesotheliomas belong to the group of the most frequent occupational diseases in Germany, reaching about 1,000 new cases per year. The disease has a dismal prognosis because most tumors remain asymptomatic for a long time and therefore are diagnosed as incidental findings at later stages.

During the last decade the German Social Accident Insurance (DGUV) has made considerable efforts to prepone the diagnosis in order to detect the disease at earliest possible stages. These efforts resulted in new findings showing that, in a high-risk group, a combination of the biomarkers calretinin and mesothelin was able to advance the diagnosis up to 12 months.

Ideally, the diagnosis of a mesothelioma at an early stage has to be accompanied by the best possible individualized therapy. Standard therapeutic strategies are surgery and chemotherapy, added by radiotherapy and psycho-oncolo-

gy. In recent years, several new therapeutic avenues are being explored. This review comprehensively presents both old and new therapeutic options in mesothelioma, based on international Leitlinien and new studies.

Einleitung

Das maligne Mesotheliom ist ein bösartiger Krebs der serösen Häute mit vorwiegend 3 histologischen Subtypen, die sich hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. Der vorherrschend epitheloide Subtyp (Anteil 50–60%) ist prognostisch günstiger als biphasische (Anteil 20–30%) oder sarkomatoide Mesotheliome (Anteil 10–20%), welche die schlechtesten Prognosen aufweisen.

Die Entstehung maligner Mesotheliome ist auf eine frühere – meistens berufliche – Exposition gegenüber Asbest zurückzuführen. So können maligne Mesotheliome seit 1977 als Berufskrankheit nach Nr.4105 der Berufskrankheitenverordnung anerkannt werden [1]. Bis zum Berichtsjahr 2018 war das bei knapp 25 000 Erkrankungen der Fall.

Die Verwendung von Asbest wurde in der Bundesrepublik Deutschland zwar 1993 und in der ehemaligen DDR bereits 10 Jahre zuvor verboten, die von diesem Werkstoff ausgehenden Gefahren wurden durch die Verbote allerdings nicht vollständig gebannt. So ist auch heute noch eine Exposition gegenüber Asbest möglich, bspw. bei Sanierungsarbeiten. In alten Putz-, Spachtel-, Dichtungs- und Fugenmassen können Asbestfasern enthalten sein, die beim Fräsen, Bohren etc. freigesetzt werden und so zu Asbestfaser-Konzentrationen führen können, die deutlich über den am Arbeitsplatz zulässigen Konzentrationen liegen (s. TRGS 910) [2]. Die Toleranzkonzentration für Asbestfasern, also die Konzentration, oberhalb der ein nicht tolerierbares hohes Risiko besteht, liegt bei 100 000 Fasern/m³. Ziel aber ist die Einhaltung der sog. Akzeptanzkonzentration, die derzeit bei 10 000 Fasern/m³ liegt und für die zukünftig eine weitere Absenkung beabsichtigt ist [2]. Trotzdem ist aufgrund der weiterhin möglichen Exposition gegenüber Asbest und der langen Latenzzeiten von bis zu über 50 Jahren auch in den nächsten Jahren von einer größeren Anzahl Mesotheliom-Neuerkrankungen auszugehen.

Mangels geeigneter Früherkennungsuntersuchungen erfolgt die Diagnose eines malignen Mesothelioms aufgrund klinischer Symptome i. d. R. erst in fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Allerdings wurden kürzlich die Ergebnisse der prospektiven MoMar-Studie publiziert [3], in der über einen Zeitraum von über 12 Jahren jährlich u. a. Blutproben von ehemals asbest-exponierten Arbeitern gesammelt wurden. Mittels einer Kombination der zwei Blut-basierten Biomarker Calretinin und Mesothelin konnte in dieser Hochrisikogruppe gezeigt werden, dass die Mesotheliom-Detektion um bis zu 12 Monate vor einer klinischen Diagnose möglich ist. Die Diagnose eines Mesothelioms im Frühstadium kann dann idealerweise von der individuell bestmöglichen Therapie, möglicherweise speziell abgestimmt auf den Subtyp, gefolgt werden.

Um die Therapie-Anforderungen und den aktuellen Stand der Mesotheliom-Therapie in Deutschland erstmalig zu beschreiben, hat die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) in Zusammenarbeit mit der Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik am 16. November 2019 ein „Fachgespräch Mesotheliomtherapie“ veranstaltet, das sich in 3 Themenblöcke gliederte:

1. Vorstellung der Anforderungen an die Therapie des Mesothelioms
2. State of the Art der Mesotheliomtherapie
3. Abschließende Diskussion mit dem Auditorium

Eine aktualisierte Fassung der Vorträge zur Mesotheliomtherapie wird im Folgenden präsentiert, alle weiteren Wortbeiträge des Fachgesprächs sollen auf dem Publikationsserver der DGUV eingestellt werden.

Mesotheliom-Diagnostik und Behandlung kann nie nur von einer Fachdisziplin allein abgebildet werden, sondern Grundvoraussetzung ist ein interdisziplinäres multidisziplinäres Setting, in dem die Expertise von Pneumologie, Thoraxchirurgie, Onkologie, Strahlentherapie, Psychoonkologie und Pathologie vorhanden ist und in dem entsprechend für die Patienten bereits im Stadium der Diagnostik und nicht erst im Stadium der Behandlung die richtigen Entscheidungen gebahnt werden.

Die Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von malignen Pleuramesotheliomen sind nicht in allen Punkten einheitlich. Die aktuellste Leitlinie, welche am ehesten auf die europäischen Gegebenheiten eingeht, ist die ERS/ESTS/EACTS/ESTRO-Leitlinie [8, 9].

1. NCCN-Guideline [4]
2. ESMO-Guideline (2015, Fokus auf Diagnose, Behandlung und Follow-up) [5]
3. ASCO-Guideline (2018), die mit den NCCN-Leitlinien in weiten Strecken übereinstimmt [6]
4. BTS-Guideline (2018) [7]
5. ERS-ETS-Leitlinien (initial 2010, aktualisiert mit EACTS und ESTRO [8, 9].

Diagnostik

Erster Schritt bei vermutetem Mesotheliom ist die diagnostische Aufarbeitung, welche entsprechend der aktuellen EURACAN/IASLC-Empfehlungen erfolgen sollte [10]. Im Folgenden sind die wichtigsten Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien aufgeführt.

Die ASCO-Guideline ist die einzige Leitlinie, die auf die initiale Pleurapunktion bei Ergüssen eingeht. In den übrigen Leitlinien ist Konsens, dass die Diagnose eines Pleuramesothelioms nur anhand eines pathologischen Präparats im Sinne einer Biopsie gestellt werden kann. Hinsichtlich der pathologischen Diagnos-

tik ist Zentrumsexpertise erforderlich, alle Leitlinien sprechen dabei von der Notwendigkeit, die Subtypen des Mesothelioms zumindest in der Differenzierung epitheloid, biphasisch und sarkomatoid anzugeben. I.d.R. werden zwei der Marker, die positiv für das Mesotheliom sind, wie z. B. Calretinin, Zytokeratin 5/6 und WT1, gefordert sowie zwei negative Marker, um die Differenzialdiagnose zum Adenokarzinom treffen zu können. Dies sind z. B. CEA, TTF1, EPCAM, Claudin-4, Ber-EP4 und Ähnliches. Ganz aktuelle Empfehlungen stammen von der EURACAN und der IASLC (2019) [10]. Dort werden mehrere Kriterien festgelegt, wie die pathologische Diagnostik des Mesothelioms weiterentwickelt werden sollte, z. B. beim epitheloiden Mesotheliom ein Grading einzuführen und die interdisziplinären Aspekte der Behandlung in der pathologischen Diagnostik des Pleura-Mesothelioms zu verstärken.

Für die Diagnostik des Mesothelioms ist eine videothorakoskopische Biopsie Standard. Nur wenn diese nicht möglich ist, kann alternativ auch eine Stanzbiopsie versucht werden. Das Biopsat muss eine ausreichende Größe haben und schichten-durchgreifend sein, um eine Invasion des Mesothelioms diagnostizieren zu können. Da die Inzisionslokalisation sehr wichtig ist, soll bereits die Diagnostik in Zentren durchgeführt werden, die eine Expertise in der multimodalen Behandlung des Mesothelioms haben. Die ASCO-Guideline schreibt, dass die Zahl der Inzisionen minimal gehalten werden sollte, also zwei oder weniger [6]. Ideal ist eine einzelne Inzision, die in der Linie geführt ist, in der bei einer eventuellen späteren operativen Sanierung der Zugangsweg komplett exzidiert werden kann, da beim Mesotheliom die Rate der Lokalinfiltration im Bereich des Zugangsweges extrem hoch ist. Die Histologie sollte mit der Immunhistochemie standardisiert mit Subtyp und den entsprechenden positiven und negativen Markern angegeben werden.

Derzeit ist es so, dass in den Leitlinien noch keine Biomarker zur Diagnostik, Prognostik und Nachsorge validiert sind. Ebenso ist das Screening auf Pleuramesotheliom bei asbestexponierten Personen in den Leitlinien derzeit noch nicht verankert. Die Leitlinien sprechen eine klare Empfehlung aus, das Screening in weiteren Studien zu untersuchen, um Möglichkeiten zur früheren Diagnostik und Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten zu erfassen. Dies findet auch in Deutschland statt.

Staging

In der TNM8-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) ist auch das Pleuramesotheliom berücksichtigt [11]. Dies ist die aktuellste Klassifikation, welche einheitlich verwendet werden soll, um die Prognose des Patienten bestmöglich zu erfassen. Im Vergleich zur Vorklassifikation wurden jetzt als „Stadium I“ die ehemaligen Stadien Ia und Ib zusammengefasst und der Lymphknotenstatus aus Gründen der Therapierrelevanz angepasst. Alle ipsilateralen, im Zuge einer makroskopisch radikalen Operation resektablen Lymphknoten werden als N1-Lymphknoten zusammengefasst und nur die kontralateralen, thorakalen oder supraklavikulären Lymphknoten als N2-Lymphknoten definiert. Dementsprechend wurden auch die Stadien festgelegt. Die prognostische Relevanz ist nun besser erfasst.

Die Leitlinien empfehlen unterschiedliche Staginguntersuchungen, sind sich aber dahingehend einig, dass die TNM8-Klassifikation heranzuziehen ist. Hinsichtlich der genauen Empfehlungen, wann welche bildgebenden Untersuchungen erforderlich sind, gibt es Feinheiten, in denen sich die Leitlinien unterscheiden. Als initiale Bildgebung wird einheitlich ein CT-Thorax-Oberbauch oder ein CT-Thorax plus Abdomen empfohlen. Wann immer eine multimodale Therapie mit geplanter Operation vorgesehen ist, sollte ein PET-CT bereits zum initialen Staging der Patienten durchgeführt werden. Die neuen ERS/ESTS/EATCS/ESTRO-Leitlinien empfehlen zusätzlich ein invasives mediastinales Staging mittels EBUS/EUS oder Mediastinoskopie. Die ASCO empfiehlt dies nur bei positivem Lymphknotenbefall im PET-CT [6].

Wann immer fragliche Befunde kontralateral vorliegen, ist vor einer kurativen Operation eine Video-Thorakoskopie oder bei fraglichem abdominellen Befall eine Laparoskopie erforderlich. Eine Magnetresonanztomografie ist nur bei speziellen präoperativen Fragestellungen erforderlich, ist also keine Standarddiagnostik. Ein PET-CT kann zur Evaluation des Therapieansprechens sinnvoll sein. Grundsätzlich wird eine prospektive Datensammlung zur Evaluation der Tumordicke bzw. des Tumorumfanges und dessen prognostischer Signifikanz empfohlen.

Chirurgische Therapie

Kuratives Vorgehen

Es gilt das Konsensus-Statement aus 2013, dass eine chirurgische Zytoreduktion im Sinne einer makroskopisch radikalen Resektion indiziert ist, wenn sie möglich erscheint [12]. Alle Studien zu multimodalen Therapieansätzen mit chirurgischer Zytoreduktion beziehen sich auf den epitheloiden Subtyp. Bei biphasischen und sarkomatoiden Mesotheliomen gibt es keine Daten, welche eine Prognoseverbesserung durch eine makroskopisch radikale Resektion nahelegen. Beim Mesotheliom ist eine echte R0-Resektion mit weitem Sicherheitsabstand – wie bei anderen soliden Tumoren – nicht möglich, weil der Tumor flächig entlang der gesamten Lunge wächst und dies chirurgisch-technisch nicht zu erzielen ist. Es gibt unterschiedliche Techniken der makroskopisch radikalen Resektionen. Durch unterschiedliche Begriffsbestimmungen ist die Vergleichbarkeit früherer Studien erschwert. Die aktuellen Begriffsdefinitionen sind folgende:

Eine partielle Pleurektomie ist eine videothorakoskopische oder offen durchgeführte Teilresektion der Pleura von Tumoranteilen, die nicht im Sinne einer makroskopisch radikalen Resektion zu interpretieren ist und auch keinen kurativen Ansatz verfolgt.

Die Pleurektomie-Dekortikation (P/D) entspricht einer kompletten Entfernung der parietalen und viszeralen Pleura bei Belassung von Perikard und Zwerchfell. Bei manchen Patienten ist es sicherlich möglich, auch bei Erhaltung von Zwerchfell und Perikard eine makroskopisch radikale Resektion zu erzielen. Allerdings gibt es eine sehr große Heterogenität, wie dieser operative Ansatz tatsächlich durchgeführt wird, und dies ist je nach Expertise und Erfahrung der jeweiligen Chirurgen unter-

schiedlich. Daher sind Berichte mit dieser Definition kritisch zu analysieren.

Davon abgegrenzt wird die erweiterte Pleurektomie-Dekortikation (englisch: extended pleurectomy decortication [EPD]). Hier geht es um eine radikale Resektion von parietaler und viszeraler Pleura unter Mitnahme von Zwerchfell und Perikard. Im Grunde genommen wird vergleichbar zur extra-pleuralen Pneumonektomie mit der kompletten extrapleuralen Mobilisierung des gesamten Tumors inklusive Zwerchfell und Perikard begonnen und dann folgt eine komplette viszerale Dekortikation des gesamten Tumorbulks mit der viszeralen Pleura. Damit erreicht man die maximal mögliche makroskopische radikale Resektion unter Erhaltung der Lunge. Zwerchfell und Perikard müssen dann mit einem Patch rekonstruiert werden.

Die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) ist die älteste kurative OP-Technik beim malignen Pleuramesotheliom, wobei en bloc die gesamte Lunge, parietale viszerale Pleura, Zwerchfell und Perikard reseziert und dementsprechend dann das Zwerchfell und das Perikard mittels Patch ersetzt werden.

Die operative Therapie des Mesothelioms sollte nie als alleinige Therapie stattfinden, sondern immer in ein multimodales Therapiekonzept eingebunden werden.

Für die multimodalen Therapiekonzepte gibt es eine große Heterogenität an unterschiedlichen Zugängen. Es gibt nur zwei prospektive Studien, ansonsten retrospektive Daten aus Single-Center-Analysen, multizentrischen Analysen oder Registerdaten.

Der erste Ansatz der chirurgisch-radikalen Mesotheliom-Behandlung war die extra-pleurale Pneumonektomie, die an einzelnen, sehr selektierten Zentren nach wie vor routinemäßig angewandt wird. Grundlage sind Daten der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), die gezeigt haben, dass bei selektierten Patienten mit Stadium I, die chirurgisch behandelt wurden, die Langzeitergebnisse auch mit einer EPP deutlich besser waren als bei Pleurektomie-Dekortikation [13]. Die Gruppe aus Toronto, die nach wie vor an der EPP festhält, hat das SMART-Protokoll mit einer neoadjuvanten Strahlentherapie im Sinne einer IMRT (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie) und einer danach zeitlich relativ eng getakteten extrapleuralen Pneumonektomie entwickelt. Sie hat über sehr gute Langzeitergebnisse bei diesen selektierten Patienten berichtet [14].

Über die Gesamtzahl der Publikationen ist jedoch mehrheitlich das Bild, dass mit einer lungenerhaltenden Operation im Sinne einer Pleurektomie-Dekortikation oder erweiterter Pleurektomie-Dekortikation sowohl die perioperative Mortalitätsrate als auch die Morbiditätsrate rund um die Operation deutlich geringer sind, weshalb parenchymerhaltende Resektionstechniken den Standard darstellen. Limitierender Faktor ist, dass v. a. in den älteren Publikationen zwischen Pleurektomie-Dekortikation und erweiterter Pleurektomie-Dekortikation nicht konsequent unterschieden wird und diese Gruppen oft vermischt werden. Es gibt zu beiden Techniken Publikationen, die jeweils in retrospektiven chirurgischen Serien sehr gute Langzeitergebnisse berichten [15–21].

Es gibt nur zwei prospektiv-randomisierte Studien. Der MARS-Trial [22] zeigte, dass eine prospektiv-randomisierte Studie im Sinne von „Operation“ versus „Nicht-Operation“ bei einer

so schweren Erkrankung nicht machbar ist. Insgesamt wurden 50 Patienten eingeschlossen, von den in der EPP-Gruppe randomisierten wurden aber nur zwei Drittel operiert. Einige Patienten, die in die Nicht-EPP-Gruppe randomisiert wurden, wurden dann gleichwohl außerhalb des Protokolls operiert. Morbidität und Mortalität in der Studie waren nicht das, was man von erfahrenen Zentren mit diesen Operations-Verfahren erwartet hätte. In die Leitlinien der British Thoracic Society sind die Ergebnisse der Studie dennoch eingeflossen. Derzeit läuft die MARS II-Studie, die zwischen einer EPD und nicht operativem Vorgehen unterscheidet (NCT02040272).

Die zweite prospektiv-randomisierte Studie war die „SAKK 17/04“, die nach neoadjuvanter Chemotherapie und EPP zwischen adjuvanter IMRT oder keiner adjuvanten Strahlentherapie randomisiert hatte und im Ergebnis keinen Vorteil für die IMRT zeigte, sodass in vielen beteiligten Zentren die IMRT adjuvant nicht mehr routinemäßig durchgeführt wird [23].

Nach der ASCO-Guideline muss die Chirurgie Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes im Sinne einer makroskopisch radikalen Resektion – entweder durch Pleurektomie-Dekortikation oder EPP – sein [6].

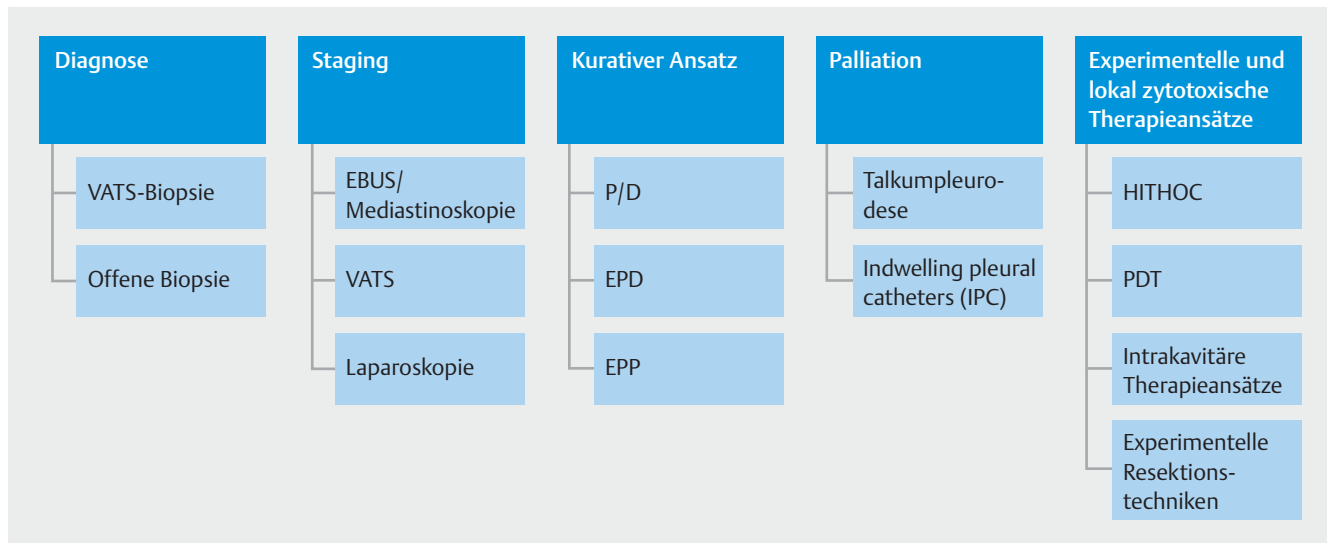
Die ASCO-Guideline empfiehlt auch, dass selektierte Patienten eine chirurgische Zytoreduktion erhalten sollen. Dies ist als Einzelmodalität nicht ausreichend, sondern in einem multidisziplinären Setting durchzuführen. Wenn eine lungenerhaltende Operation möglich ist, sollte diese als Therapie der Wahl durchgeführt werden. Ist dies nicht der Fall, ist auch die EPP bei selektierten Patienten eine Option. Worauf sowohl in den ASCO- als auch in den ERS/ESTS-Leitlinien sehr stark Wert gelegt wird, ist eine Durchführung dieser Operationen nur in Centers of Excellence. Also Zentren, die entsprechende Erfahrung und Fallzahlen aufweisen.

Die britische Guideline ist sehr durch die MARS-Studie geprägt: „Do not offer EPP in MPM and do not offer EPD outside of the clinical trial“ [7]. Letztlich ist dies die gerade im National Health Service (NHS) laufende, oben angesprochene MARS II-Studie. Damit sollen alle Patienten in eine Studie eingeschlossen werden, was grundsätzlich begrüßenswert ist.

Auch die ERS- und ESTS-Leitlinien weisen explizit auf die Durchführung der Operation nur in spezialisierten Zentren und nur als Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes hin [8]. Patienten mit N2-Befall nach aktueller TNM8-Klassifikation oder mit sarkomatoider Histologie sollten routinemäßig nicht operiert werden, wenn doch, dann nur im Zuge einer Studie [9].

Wie kann man das Ganze jetzt in einem Behandlungsalgorithmus kondensieren?

Einen Konsens zu einem allgemeingültigen Behandlungsalgorithmus gibt es nicht. Unser Behandlungsschema sieht derzeit wie folgt aus: Patientinnen und Patienten in einem ausgehend von der Tumormorphologie operablen Stadium werden mittels PET-CT und invasivem mediastinalen Staging untersucht. Bei multimodal behandelbaren Patienten wird routinemäßig eine Chemotherapie neoadjuvant durchgeführt. Hintergrund ist, dass sich in mehreren Untersuchungen gezeigt hat, dass neben dem Tumolvolumen, dem CRP und dem Tumorstadium auch die Response, also das Ansprechen auf die Chemotherapie, ein relevanter prognostischer Faktor ist und dass, wenn



► **Abb. 1** Grafische Darstellung der chirurgischen Ansätze bei Diagnostik und Therapie des malignen Pleuramesothelioms.

Patienten bereits unter Chemotherapie progredient sind, ein multimodales Konzept inklusive einer kurativen Operation wenig erfolgversprechend ist. Re-Staging mittels PET-CT ist für prognostische Informationen und auch um weitere Daten zu sammeln sinnvoll. Bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie ist das Standardvorgehen eine erweiterte Pleurektomie-De-kortikation, die mit Ergänzung einer HITHOC (Hypertherme intrathorakale Chemotherapie) durchgeführt wird. Wenn eine parenchymerhaltende Operation nicht möglich ist, erfolgen eine EPP und ggf. eine IMRT. Wenn die Patienten unter Chemotherapie progredient sind, wird im Einzelfall entschieden, ob auf ein rein medikamentöses Behandlungskonzept gewechselt wird. Bei Patienten im Stadium IV mit sarkomatoider Histologie oder bei inoperablen Patienten wird medikamentös therapiert. Nicht therapiefähige Patienten erhalten best-supportive care mit entsprechenden palliativen Maßnahmen wie einer Pleurodese oder tunnelierten Pleurakathetern.

Palliative Therapie-Optionen

Bez. palliativer Therapie-Optionen geben die Leitlinien unterschiedliche Empfehlungen. Im Wesentlichen sind dies zwei chirurgische Optionen (Pleurodese mittels Talk, tunnelierte Pleurakatheter). Die partielle Pleurektomie zur Pleurodeseerzielung oder zur Symptomkontrolle ist eine Alternative, die in den Leitlinien auch erwähnt wird.

Intrakavitäre Therapien

Auch nach makroskopisch-radikaler Resektion sind noch residuäre Tumorzellen möglich, sodass nach Möglichkeiten für eine verbesserte Lokalkontrolle gesucht wird. Möglich ist, eine intrakavitäre Chemotherapie durchzuführen. Beschrieben wird auch die intraoperative fotodynamische Therapie, die besonders ein Zentrum in den USA propagiert. Weitere Lokalmaßnahmen sind möglich und in monozentrischen Publikationen beschrieben. Der Effekt der einzelnen Maßnahmen ist dabei bisher jedoch nicht gesichert.

Was sagen die Leitlinien dazu? Im Grund genommen fast nichts. Die einzige Leitlinie, in der die intrakavitären Therapien thematisiert werden, sind die ASCO-Leitlinien. Intra-kavitäre Therapien können in Experience Centers of Excellence sicher angewandt werden [6]. Die Rolle bez. des Outcomes ist allerdings unklar, und auch hier ist noch weitere Forschung notwendig. In Deutschland gibt es relativ viele Zentren, die die HITHOC am Ende einer makroskopisch radikalen Operation routinemäßig durchführen [24]. In retrospektiven Studien zeigt sich ein Vorteil im Outcome [25]. Auch für fotodynamische Therapien als alternative Lokalthherapie sind gute Daten beschrieben. Allerdings ist dies ein Bereich, wo sicherlich noch zusätzliche Daten erforderlich sind und es sinnvoll erscheint, systematisch weitere Daten zu erfassen [9] (► **Abb. 1**).

Onkologische Therapie

Eine systemische Behandlung kann im lokalisierten und fortgeschrittenen/metastasiertem Stadium des Pleuramesothelioms relevant und gemäß Leitlinie indiziert sein. Aktuelle Leitlinien stehen auf europäischer Ebene von der ESMO (2015) und der ERS-ETS (2019) zur Verfügung sowie aus den USA von ASCO (2018) und der NCCN (fortlaufend) [4–6, 8, 9].

Erstlinien-Therapie

Sowohl im multimodalen Konzept als auch in der Erstlinien-Therapie mit nicht-operabler Tumorausdehnung ist eine Kombinationstherapie aus Platin/Pemetrexed aktuell noch für alle histologischen Subtypen Behandlungsstandard. Für Mesotheliome mit nicht-epitheloider Histologie ist in der nicht-operablen Krankheitssituation eine Änderung der medikamentösen Erstlinien-Therapie hin zu einer Kombinationstherapie, bestehend aus 2 Checkpointinhibitoren, zu erwarten (s.u.). Seit 2003 (EMPHACIS-Studie) ist der Standard der Erstlinien-Chemotherapie des nicht-operablen fortgeschrittenen Pleuramesothelioms die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed (medianes Ge-

► **Tab. 1** Ergebnisse aus Phase-II/III-Studien zu ICI-freien Therapien.

Studie	n	ORR (%)	mPFS (Mo.)	mOS (Mo.)	AE-Grad III-IV (%)
EMPHACIS					
▪ Cis/Pem vs.	226	41,3	5,7	12,1; HR 0,77	–
▪ Cis	230	16,7	3,9	9,3; p=0,02	–
MAPS					
▪ Cis/Pem/Bev vs.	223	n. a.	9,2; HR 0,61	18,88; HR 0,77	71
▪ Cis/Pem	225	n. a.	7,3; p<0,0001	16,1; p=0,0167	62
RAMES					
Hypertension					
▪ Gem/Ram vs.	80	n. a.	6,2	13,8; HR 0,71	6,3
▪ Gem/Placebo	81	n. a.	3,3	7,5; p=0,057	0
(Retrospektiv)					
▪ Vino vs.	33	n. a.	1,7	5,4	38
▪ Gem	15	n. a.	1,6	4,9	59

n = Anzahl von Patienten, ORR = Ansprechrates, mPFS = medianes progressionsfreies Überleben, mOS = medianes Gesamtüberleben, Mo. = Monate, AE = unerwünschte Nebenwirkung, Cis = Cisplatin, Pem = Pemetrexed, Bev = Bevacizumab, Gem = Gemcitabin, Ram = Ramucirumab, Vino = Vinorelbine, n. a. = not available = nicht verfügbar

samtüberleben (mOS) 12,1 vs. 9,3 Monate im Vergleich zu einer Cisplatin-Monotherapie; p=0,020) (► **Tab. 1**) [26]. Allerdings repräsentiert das hier untersuchte Patientenkollektiv (ECOG ≤ 1; keine kritische Komorbidität) nicht die Breite der Behandlungsrealität. In der Realität des klinischen Alltags müssen zur Therapieplanung das Komorbiditätsspektrum, der Allgemeinzustand und die Patientenpräferenz berücksichtigt werden. Sollte aufgrund von nephrologischen, kardialen oder anderen Komorbiditäten eine Therapie mit Cisplatin nicht durchführbar sein, so kann im Einzelfall eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed angedacht werden, da auch für dieses Therapieregime eine Wirksamkeit in Bezug auf Remissionsrate und Gesamtüberleben beschrieben wird [27–31]. Wegen des Fehlens einer randomisierten Phase-III-Studie, die die Effektivität von Cisplatin und Carboplatin vergleicht, sollte, wenn möglich, Cisplatin für alle histologischen Subtypen bevorzugt werden, da hierfür in einer prospektiven, randomisierten Studie ein Vorteil in der Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte. In einer kürzlich präsentierten randomisierten Phase-III-Studie (Checkmate-743) konnte die Überlegenheit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Platin/Pemetrexed v. a. für Pleuramesotheliome mit einer nicht-epithelialen Histologie und einer PD-L1 Expression von > 1 % gezeigt werden [32]. Die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab bietet in dieser Linie eine gute Behandlungsoption und wird vermutlich zumindest für die nicht-epithelialen Histologien im fortgeschrittenen, nicht-operablen Stadium und bei fehlenden Kontraindikationen durch Komorbiditäten der neue medikamentöse Erstlinien-Standard werden (siehe Kapitel „Immuntherapie beim Pleuramesotheliom“).

Eine denkbare Alternative für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Pemetrexed nicht möglich ist, bietet eine platinbasierte Therapie mit Gemcitabin [33]. Falls eine platinbasierte Kombinationstherapie nicht möglich sein sollte, kann eine Off-Label-Monotherapie mit Pemetrexed oder Vinorelbine angeboten werden [34–36]. Die Kombination Cisplatin und Raltitrexed zeigte im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie ebenfalls eine Verbesserung des Gesamtüberlebens [37]. Hier wurde zwar statistisch ein Überlebensvorteil nachgewiesen, allerdings wurde keine Zulassung bei den entsprechenden Zulassungsbehörden beantragt.

„Erhaltungstherapie“

Auf dem ASCO-Jahreshauptkongress 2019 wurden Daten einer Studie zur Erhaltungstherapie mit Pemetrexed vorgestellt [38]. Darin wurde der primäre Endpunkt, eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, letztendlich nicht erreicht. In einer anderen Studie konnte hingegen für eine Erhaltungstherapie mit Gemcitabin („Switch-Maintenance“) ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben von 3 auf 6 Monate für alle histologischen Subtypen gezeigt werden [39]. Nach einer Erstlinien-Behandlung mit Cisplatin und Pemetrexed erfolgte die Randomisation in einen Studienarm mit Gemcitabin-Erhaltungstherapie (bis zum Progress oder Auftreten von nicht mehr akzeptabler Toxizität) versus Nachsorge und „best supportive care“ [39]. Bei ca. 40% der Patienten im Gemcitabin-Arm musste aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen die Dosierung des Gemcitabin reduziert werden, und die subjektive Lebensqualität war durch Nebenwirkungen reduziert. Ob aus der Verbesserung der progressionsfreien Zeit um 3 Monate ein Überlebensvorteil erwächst, bleibt offen.

Anti-Angiogenese in Ergänzung zur Erstlinienchemotherapie

Sowohl in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Kategorie 1) als auch in der französischen Leitlinie wird für die Erstlinien-Behandlung die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu Cisplatin/Pemetrexed empfohlen, beruhend auf Ergebnissen aus der MAPS-Studie (Cisplatin/Pemetrexed vs. Cisplatin/Pemetrexed/Bevacizumab mit Bevacizumab-Erhaltung) [4,40]. Hier konnte das mOS in der Kombination mit Bevacizumab um 2,7 Monaten verbessert werden (18,8 vs. 16,1 Monaten, HR=0,77; p=0,0167) (► **Tab. 1**). Damit verbunden war eine höhere Prävalenz des Auftretens einer Hypertonie Grad III/IV (23% vs. 0%), Proteinurie Grad III (3,1% vs. 0%) und thrombotischer Ereignisse Grad III/IV (6% vs. 1%). Trotz des positiven Ergebnisses wurde allerdings keine Zulassung für diese Kombination beantragt, weder in den USA noch in Europa.

Zweitlinien-Therapie

Bei Progress unter oder nach der platinbasierten Erstlinien-Behandlung gibt es weiterhin keine zugelassene Therapie. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, die unter der platinbasierten Therapie eine Krankheitskontrolle über 6 Monate erreicht haben, kann bei allen histologischen Subtypen eine Re-Exposition mit Pemetrexed ggf. in Kombination mit Platin erfolgen [41,42]. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit einer Behandlung mit einer Monotherapie, z. B. mit Vinorelbin oder Gemcitabin. Die Empfehlung basiert auf kleinen, retrospektiven Analysen mit einer Ansprechrate von ca. 20% und eines mOS von 6–9 Monaten (► **Tab. 1**) [36,43–47]. Bei fehlender Vortherapie mit Checkpointinhibitoren kann die Beantragung eines „Off-Label-Use“ eines PD-1-Antikörpers als Monotherapie oder in Kombination mit einem CTLA4-Checkpointinhibitor erfolgen (siehe Kapitel Immuntherapie).

Anti-Angiogenese in der Zweitlinien-Therapie

In der RAMES-Studie wurde bei vorbehandelten Patienten die Wirksamkeit von Gemcitabin kombiniert mit Ramucirumab oder Placebo untersucht [48]. Das mOS war signifikant verbessert (13,8 vs. 7,5 Monate, HR=0,71, p=0,057) ohne signifikante Unterschiede (Grad-III/IV-Toxizität) in Bezug auf Thromboembolie, Hypertonie oder Hämatoxizität.

Drittlinien-Therapie

In der Drittlinien-Therapie ist die Behandlung des Pleuramesothelioms aus medizinisch-onkologischer Sicht meistens Erfahrungssache und weniger Gegenstand harter Evidenz. Der Stellenwert der Drittlinien-Therapie und die Empfehlung zu therapeutischen Substanzen sind kaum durch randomisierte Studien belegt. Dennoch kann es aus Gründen der Symptomkontrolle und der Rückbildung der zytokinbedingten Tumorkrankheitsaktivität in Einzelfällen durchaus sinnvoll sein, Monotherapien in einer Drittlinien-Situation durchzuführen (z. B. Vinorelbin Mono, Doxorubicin Mono, Gemcitabin Mono oder Beantragung einer Therapie mit einem Checkpointinhibitor als „Off-Label-Use“ falls noch nicht in den früheren Therapielinien erfolgt). Auch aus diesem Grund ist die Forderung nach einer nationalen

Pleuramesotheliom-Datenbank zu stellen. Eine Pleuramesotheliom-Datenbank, die einen möglichst großen, repräsentativen Anteil von Patienten und Patientinnen erfasst, könnte helfen, bei dieser seltenen Erkrankung sowohl relevante Faktoren für Prognose und Verlauf als auch Qualitätsmerkmale der Versorgung besser zu definieren.

Immuntherapie beim Pleuramesotheliom

Die ersten immuntherapeutischen Ansätze beim MPM wurden bereits vor 25 Jahren durchgeführt [49]. Diverse Studien mit Interleukin-2, Tumornekrosefaktor-Alpha, Interferon-Gamma bis hin zur intrathorakalen Applikation adenoviraler Vektoren brachten jedoch keinen bedeutsamen Fortschritt in der Behandlung des MPM [50]. In den letzten Jahren haben Immuncheckpointinhibitoren (ICI) wie z. B. die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab und die PD-L1-Inhibitoren Durvalumab und Atezolizumab beachtliche Erfolge in verschiedenen Tumorentitäten erzielt. Diese Optionen werden auch beim malignen Pleuramesotheliom (MPM) zunehmend geprüft.

Immuncheckpointinhibitoren (ICI) im frühen Stadium

Bei ausgewählten Patienten mit MPM im frühen Stadium wird häufig ein multimodales Therapiekonzept bestehend aus einer zytoreduktiven Operation, (neo-)adjuvanter Chemotherapie und eventueller Strahlentherapie des Hemithorax verfolgt. Die Rationale hierfür erwächst aus Ergebnissen von kleinen, nicht-randomisierten Studien bzw. retrospektiven Kohortenanalysen.

In jüngerer Zeit wird in Machbarkeitsstudien die Integration von ICI innerhalb solcher multimodaler Therapieansätze geprüft, um die weiterhin hohe Rezidivrate zu verbessern und eine langfristige Krankheitskontrolle zu erreichen. Aktuell werden einige Studien (Phase I und II/III) mit ICI als Bestandteil einer neoadjuvanten Therapie durchgeführt. Solche Studienkonzepte ermöglichen neue Erkenntnisse über die Wirksamkeit der Behandlung am Tumorgewebe zu verstehen, da hier das Tumorsektat untersucht und mit dem therapienaiven Tumorgewebe verglichen werden kann. Dies erleichtert einen prädiktiven oder prognostischen Biomarker zu evaluieren und eine Subgruppe zu identifizieren, die von einer solchen Therapie besonders profitiert. Die NICITA-Studie (Phase-II) untersucht in der additiven Situation nach erweiterter Pleurektomie/Dekortikation zusätzlich zur Chemotherapie den Effekt des PD-1-Inhibitors Nivolumab (► **Tab. 2**) [51]. Die Anfang 2020 initiierte Studie (initiiert aus der Arbeitsgruppe „Young Medical Oncologists“ [YMO] innerhalb der „Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie“ [AIO] der Deutschen Krebsgesellschaft) wird in 12 deutschen Zentren durchgeführt.

ICI im fortgeschrittenen, nicht-operablen Stadium Erstlinien-Therapie

In der Erstlinien-Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms hat sich die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie in jüngster Zeit als ein Therapiestandard etabliert. Auch beim MPM wurde die Wirksamkeit solcher Kombinationen zunächst in Phase-II-Studien untersucht. In der DREAM-Studie

► **Tab. 2** ICI-Therapien im multimodalen Einsatz (aktive Phase-I/II-Studien).

	NCT02707666	NCT03228537	NCT02592551	NCT03918252	NCT04177953 (NICITA)
Neo-Adj. Tx	Pembro	Atezo + CP	Durva +/- Treme; unbehandelt	Nivo +/- Ipi	keine
n	15	28	20 (8 + 8 + 4)	30	92
Histologie	E/B	E/B	alle	E/B	E (B)
Adj. Tx	4 x CP	RTx	keine	keine	CP +/- Nivo
ETx	ja (optional)	ja	keine	keine	Ja

NCT = Studieneintragsnummer, Neo-Adj. Tx = neoadjuvante Therapie, n = Anzahl von Patienten, Adj. Tx = adjuvante Therapie, ETx = Erhaltungstherapie, Pembro = Pembrolizumab, Atezo = Atezolizumab, CP = Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed, Durva = Durvalumab, Treme = Tremelimumab, Nivo = Nivolumab, Ipi = Ipilimumab, E = Epitheloid, B = Biphasisch

► **Tab. 3** ICI +/- Chemo-Kombinationstherapien in der Erstlinien-Therapie (Phase-II/III-Studien).

	NCT02784171	NCT04334759 (DREAM3 R)	NCT03762018 (BEAT-meso)	NCT02899299 (CM-743)
Medikament	CP vs. Pembro/CP (vs. Pembro)	CP vs. Durva/CP	CP + Beva vs. CP + Beva + Atezo	CP vs. Nivo/Ipi
n	520	480	320	606
Histologie	alle	alle	alle	alle
Phase	III	III	III	III
Rando	ja	ja	ja	ja
ETx	ja (2 Jahre Pembro)	ja	ja	ja
EP	OS	OS	PFS/OS	OS

NCT = Studieneintragsnummer, n = Anzahl der Patienten, Rando = Randomisierung, ETx = Erhaltungstherapie, EP = Endpunkt, Pembro = Pembrolizumab, CP = Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed, Durva = Durvalumab, Beva = Bevacizumab, Atezo = Atezolizumab, Nivo = Nivolumab, Ipi = Ipilimumab, PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben

wurden 54 Patienten eingeschlossen (Cisplatin, Pemetrexed und Durvalumab über 6 Zyklen gefolgt von Durvalumab für 12 Monate). Nach 6 Monaten wurde eine Rate der Progressionsfreiheit (PFS6) von 57 % (90 %-KI 45–68 %) erreicht. Dem gegenüber stehen Grad-III/IV-Nebenwirkungen bei 66 % und immunkomprimierte Grad-III/IV-Nebenwirkungen bei 15 % der Patienten [52]. Ähnlich aufgebaut war eine einarmige Phase-II-Studie aus den USA (PrE0505; NCT02899195), die das Gesamtüberleben unter Therapie mit Durvalumab in Kombination mit der Standardchemotherapie bei 55 Patienten geprüft hatte. Jeder histologische Subtyp war eingeschlossen (epitheloid (75 %), biphasisch (11 %), sarkomatoid (13 %) und desmoplastisch (2 %)). Ein aktueller ASCO 2020-Abstract zu dieser Studie gab ein mOS von 21 Monaten an [53].

Die Wirksamkeit der Chemo-Immuntherapie (Platin/Pemetrexed/Durvalumab) wird nun in einer internationalen Phase-III-Studie (DREAM3R; NCT04334759) geprüft (► **Tab. 3**). In dieser offenen, randomisierten Studie werden 480 Patienten mit MPM jeder Histologie eingeschlossen. Der primäre Endpunkt dieser Studie ist das Gesamtüberleben. Eine in Kanada initiierte internationale, randomisierte Phase-II/III-Studie (NCT02784171) un-

tersucht die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Platin/Pemetrexed im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie sowie zur Monotherapie mit Pembrolizumab bei 520 Patienten.

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie in Kombination mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab wurde beim MPM bereits 2016 in der MAPS-Studie gezeigt. Nunmehr wird in einer randomisierten ETOP-Studie (BEAT-meso, Phase III; 320 Patienten) die Kombination aus Platin/Pemetrexed und Bevacizumab-basierter Therapie mit oder ohne den Checkpointinhibitor Atezolizumab geprüft (primäre Endpunkte PFS und OS) (► **Tab. 3**).

ICI-Kombinationstherapie

Die Checkmate-743-Studie (CM-743) ist die erste abgeschlossene, randomisierte Phase-III-Studie, die bei 600 Patienten (Stratifikation nach Geschlecht und Histologie; epitheloid vs. nicht-epitheloid) eine Immuntherapie (Nivolumab/Ipilimumab) im Vergleich zur Chemotherapie (Platin/Pemetrexed) in der Erstlinien-Behandlung des nicht operablen Pleuramesothelioms geprüft hat (► **Tab. 3**). Das mOS war mit der ICI-Kombinationstherapie signifikant verbessert: 18,1 Monate (95 %-KI 16,8–21,4)

► **Tab. 4** Ergebnisse aus Phase-I/II-Studien zu ICI-Monotherapien in fortgeschrittenen Linien.

Studie	NCT02054806 (Keynote-028)	JapicCTI-No.163247 (Merit)	NCT02497508 (NivoMes)	NCT01772004 (JAVELIN)	NCT02399371 (U Chicago)
Medikament	Pembro*	Nivo	Nivo	Ave	Pembro
n	25	34	34	53	64
Phase	I	II	II	Ib	II
ECOG	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Vorthherapie	1	1–2	≥ 1	1	1–2
Histologie	alle	alle	alle	alle	alle
PR (%)	20	29	24	8	19
DCR (%)	72	67	47	58	66
PD (%)	16	26	50	34	n. a.
mPFS (Mo.)	5,4	6,1	2,6	4,1	4,5
mOS (Mo.)	18	17,3	11,8	10,7	11,5

NCT = Studieneintragsnummer, Pembro = Pembrolizumab, Nivo = Nivolumab, Ave = Avelumab, n = Anzahl der Patienten, ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status, PR = partielle Remission, DCR = Krankheitskontrollrate, PD = Progression, mPFS = medianes progressionsfreies Überleben, Mo. = Monate, mOS = medianes Gesamtüberleben, n. a. = nicht vorhanden, * Einschluss nur bei PD-L1 ≥ 1 % möglich

vs. 14,1 Monate (95%-KI 12,4–16,2); HR = 0,74 (0,60–0,91); p = 0,0020 (2-Jahres-Überlebensrate 41 % vs. 27 %). Während bei epitheloider Histologie der Effekt nicht so ausgeprägt war (18,7 vs. 16,5 Monate; HR = 0,86 [0,69–1,08]), wurde bei nicht-epitheloider Histologie ein erheblicher Überlebensvorteil erreicht (18,1 vs. 8,8 Monate; HR = 0,46 [0,31–0,68]). Im Hinblick auf den PD-L1-Status wurde bei fehlender Expression (PD-L1 < 1 %) kein bedeutsamer Vorteil für die ICI-Kombinationstherapie offensichtlich (17,3 vs. 16,5 Monate, HR = 0,94 [0,62–1,4]); bei Nachweis einer Expression (PD-L1 ≥ 1 %) hingegen wurde eine bedeutsame Verbesserung des mOS erreicht (18,0 vs. 13,3 Monate, HR = 0,69 [0,55–0,87]). Bedeutsame Grad-III/IV-Nebenwirkungen traten bei der ICI-Kombination (15 %) häufiger auf als bei der Chemotherapie (6 %) [32].

Therapie in fortgeschrittenen Linien

ICI als Monotherapie

Daten aus 5 kleineren Studien, in denen verschiedene Checkpointinhibitoren als Monotherapie in der Rezidivbehandlung bei 25–64 Patienten untersucht worden sind, finden sich in ► **Tab. 4** [54–59]. In allen Studien wurden Patienten mit ECOG ≤ 1 und histologisch gesichertem MPM (inkl. sarkomatoider Histologie) nach Versagen mindestens einer platinbasierten Standardtherapie eingeschlossen. Das mOS lag in den Studien zwischen 11 und 18 Monaten und das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) zwischen 2,6 und 6,1 Monaten.

In einer randomisierten Phase-III-Studie der ETOP (PROMISE-MESO) wurden mit platinbasierter Erstlinienchemotherapie vorbehandelte Patienten (n = 142) zwischen einer Chemotherapie (Vinorelbin oder Gemcitabin) und Pembrolizumab randomisiert. Der primäre Endpunkt, PFS, konnte hier nicht erreicht werden. Das mPFS und das mOS lag für Pembrolizumab bei 2,5 Mo-

naten (95%-KI 2,1–4,2)/ 10,7 Monaten vs. 3,4 Monaten (95%-KI 2,2–4,3)/ 11,7 Monaten für die Chemotherapie (HR = 1,06 [0,73–1,53], p = 0,76/ HR = 1,05 [0,66–1,67]; p = 0,85). Allerdings war die Rate des Ansprechens auf die Therapie im Vergleich zur Chemotherapie (6 %) mit Pembrolizumab (22 %) signifikant höher (p = 0,004). Die therapieassoziierten Nebenwirkungen (Grad III–IV) waren in beiden Armen vergleichbar (19 % mit Pembrolizumab vs. 24 % mit Chemotherapie) [59]. Die randomisierte CONFIRM-Studie (Phase III) untersuchte den Vorteil von Nivolumab auf das Gesamtüberleben bei 332 Patienten, die mindestens mit einer Therapielinie vorbehandelt waren. Im Kontrollarm erhielten die Patienten Placebo. Der primäre Endpunkt, OS, lag für Nivolumab bei 9,2 Monaten (95%-KI 7,5–10,8) vs. 6,6 Monaten (95%-KI 5,0–7,5) für das Placebo (HR = 0,72 [0,55–0,94], p = 0,018) und wurde somit erreicht. Das mPFS lag für Nivolumab bei 3 Monaten (95%-KI 2,5–3,8) vs. 1,8 Monaten (95%-KI 1,5–2,1) für das Placebo (HR = 0,61 [0,48–0,77], p < 0,001). Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem PD-L1-Status (positiv vs. negativ; „Dako 22C3 tumor proportion score [TPS]“) und dem Gesamtüberleben. Grad-III/IV-Nebenwirkungen traten bei Nivolumab etwas häufiger auf (45 % vs. 42 %) [60].

ICI-Kombinationstherapie

Während in der DETERMINE-Studie [61] (anti-CTLA-4-Antikörper Tremelimumab vs. Placebo) für eine anti-CTLA-4-Monotherapie kein Vorteil gezeigt werden konnte, zeigt die Kombination von anti-CTLA-4 und anti-PD-1 eine vielversprechende Effektivität: Neben den überzeugenden Daten in der Erstlinien-Therapie (Checkmate-743) wurde die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab in der fortgeschrittenen Therapielinie in der MAPS-2-Studie (randomisierte Phase II) geprüft. Hier wurde die Effektivität von Nivolumab als Monotherapie aber auch in

► **Tab. 5** Ergebnisse aus Phase-II-Studien zu ICI-Kombinationstherapien in fortgeschrittenen Linien.

Studie	MAPS-2		NIBIT-Meso-1	INITIATE
Medikament	Nivo	Nivo + Ipi	Durva + Treme	Nivo + Ipi
n	63	62	40	34
PR (%)	19	28	28	29
DCR (%)	40	52	65	68
PD (%)	59	42	35	32
mPFS (Mo.)	4	5,6	8	6,2
mOS (Mo.)	11,9	15,9	16,6	NR (12,7 -NR)

Nivo = Nivolumab, Ipi = Ipilimumab, Durva = Durvalumab, Treme = Tremelimumab, n = Anzahl der Patienten, PR = partielle Remission, DCR = Krankheitskontrollrate, PD = Progression, mPFS = medianes progressionsfreies Überleben, Mo. = Monate, mOS = medianes Gesamtüberleben, NR = nicht erreicht

Kombination mit dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab untersucht: Remissionsraten von 19 % bzw. 28 %, Krankheitskontrollraten von 40 % bzw. 52 % und ein medianes PFS von 4 bzw. 5,6 Monaten wurden berichtet. Dem gegenüber stehen Raten der Grad-III/IV-Toxizitäten von 14 % bzw. 26 % und eine therapieassoziierte Letalität von 5 % im Kombinationsarm [62].

Ein ähnlicher Ansatz wurde auch in der NIBIT-MESO-1-Studie geprüft. Hier wurden die Patienten unter Behandlung mit Durvalumab (PD-L1-Inhibitor) in Kombination mit Tremelimumab (CTLA-4-Inhibitor) untersucht. Die Ansprechrate lag bei 28 %, die Krankheitskontrollrate bei 65 %, das mPFS bei 8 Monaten und das mOS bei 16,6 Monaten [63]. Die Ergebnisse der INITIATE-Studie waren ähnlich. Das mOS wurde hier in dem Beobachtungszeitraum nicht erreicht [64].

Die Resultate der ausgewählten Studien zur Prüfung eines CTLA-4-Inhibitors in Kombination mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor sind in ► **Tab. 5** zusammengefasst.

Zusammenfassung

Aus der onkologischen Perspektive ist wichtig festzustellen: Das „Arbeitspferd“ ist aktuell noch die Platin-basierte Kombinationstherapie mit Pemetrexed. Nach neuesten Ergebnissen ist jedoch die Kombination aus anti-PD-L1 und anti-CTLA-4 der Chemotherapie hinsichtlich des mOS überlegen (Checkmate-743), im Besonderen bei der nicht-epitheloiden Histologie. Damit bietet die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab in der Erstlinien-Therapie des nicht operablen Pleuramesothelioms eine gute Behandlungsoption und kann insbesondere bei der nicht-epitheloiden Histologie als neuer Standard gesehen werden. Die einzige randomisierte Studie bei Progress unter/nach Erstlinien-Chemotherapie (PROMISE-Meso) zeigte im Vergleich zur Chemotherapie keine Überlegenheit der Immuntherapie, jedoch eine höhere Remissionsrate. Des Weiteren ist in der Rezidivsituation eine Therapie mit Nivolumab dem Placebo im Hinblick auf mOS und mPFS überlegen (CONFIRM) und bietet somit eine zusätzliche wirksame Behandlungsoption.

Aktuell werden zahlreiche randomisierte Phase-III-Studien durchgeführt, die in naher Zukunft den breiteren Einsatz von Immuntherapien beim Pleuramesotheliom in der Erstlinien-Behandlung verstetigen können. Zudem wird eine Vielzahl von

Therapiekonzepten in fortgeschrittenen Therapielinien geprüft, so auch die Zelltherapie mit dendritischen Zellen, CAR-T-Zellen, onkolytischen Viren oder Gentherapien. Künftig wird es bedeutsam sein, im Studienkontext neue Erkenntnisse zu möglichen Biomarkern zu gewinnen, um entsprechend stratifizierend Subgruppen mit hohem bzw. niedrigem Benefit zu charakterisieren.

Strahlentherapie

Noch im Jahr 2004 wurde der Strahlentherapie bei der Therapie von Pleuramesotheliomen nur eine sehr limitierte Rolle zugeschrieben. So urteilten Wilfried Eberhard und Georg Stüben im damaligen onkologischen Standardwerk „Therapiekonzepte Onkologie“, dass die Bedeutung der Strahlentherapie des Pleuramesothelioms im Wesentlichen im palliativen Setting liegen würde [65].

Im Mai 2019 präsentierte Marco Trovo, der Direktor der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Udine, auf der ESTRO 38 die Ergebnisse einer von ihm geleiteten Phase-III-Studie, in welcher das 2-Jahres-Überleben nach radikaler Strahlentherapie des Hemithorax mit 58 % mehr als doppelt so hoch wie nach palliativer Strahlentherapie (28 %) lag. Strahlentherapie sollte daher als der neue klinische Therapiestandard in diesem klinischen Setting gewertet werden [66].

Um zu verstehen, wie es zu dieser Entwicklung gekommen ist, muss man die verschiedenen Phasen betrachten, die die Strahlentherapie als medizinische Disziplin im Rahmen ihres fast 120-jährigen Bestehens durchlaufen hat.

Die Frühzeit der Strahlentherapie war geprägt durch ein eher experimentelles Ausloten von Strahlen und ihrem medizinischen Einsatz. So entwickelte sich neben der Nutzung im Bereich der nicht-invasiven Röntgendiagnostik der Versuch, durch Röntgenstrahlung Erkrankungen positiv zu beeinflussen. Die Kenntnis der genaueren Strahlenwirkung war hierbei zunächst limitiert, zumal sich radiogene Nebenwirkungen häufig erst nach vielen Jahren als Spätfolgen manifestierten. So ist es nicht verwunderlich, dass über viele Jahre hinweg gezielt strahlentherapeutische Therapieverfahren zum Einsatz kamen, welche nach Kenntnis der möglichen Spätnebenwirkungen heute so nicht mehr eingesetzt werden dürfen.

Dieses Phänomen trifft selbstverständlich auf fast alle medizinischen Verfahren zu – die chirurgischen Kollegen mussten lernen, dass sich 10–20 Jahre nach durchgeführter Gastrektomie Narbenkarzinome entwickeln konnten, und auch Chemotherapien führen zu einer hohen Anzahl sekundärer maligner Neoplasien im vieljährigen posttherapeutischen Intervall.

Der deutsche Radiologe Herrmann Holthausen entwickelte 1936 bei der Betrachtung der Dosisabhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen das Konzept der komplikationsarmen Heilung als optimales Ziel einer Strahlentherapie [67], das bis heute nichts an seiner fundamentalen Bedeutung verloren hat.

So sind denn die ersten 100 Jahre der Strahlentherapie durch ein stetes Ringen um eine Erhöhung der Wirkung im Tumor unter Reduzierung der potenziellen Nebenwirkungen gekennzeichnet, wobei die unerwünschten Nebenwirkungen dosislimitierend sind und hierdurch das gewünschte therapeutische Ansprechen verringern oder in Gänze verhindern.

Umso weniger verwunderlich ist es, dass noch 2004 die Rolle der Strahlentherapie bei der Therapie des Pleuramesothelioms mit unmittelbar an das gesuchte Tumolvolumen anschließenden vulnerablen und nebenwirkungsbedrohten Strukturen hauptsächlich im palliativen Umfeld gesehen wurde.

Wenn jetzt – 15 Jahre später – die Strahlentherapie als kuratives Konzept wahrgenommen wird, so ist dies speziell vier Entwicklungen zu verdanken, welche die Strahlentherapie revolutioniert haben.

Der erste wesentliche Schritt war die Einführung einer personalisierten computergestützten Bestrahlungsplanung unter Verwendung von Computertomografien, welcher die bisherige Dosisberechnung auf Basis vorkalkulierter Tabellenwerte ablöste. War die frühere Bestrahlungsplanung eher durch einen Blick von außen in Form von auf den Körper projizierten Feldern geprägt – ähnlich der Betrachtung des Radiologen auf ein Röntgenbild – so wurden diese Feldbetrachtungen durch die Festlegung von Zielvolumina und zu schützenden Bereichen innerhalb des Körpers abgelöst – die Felder waren nur noch ein Mittel, um die klinisch im CT-Bild vorgegebenen 3-dimensionalen Bereiche zu therapieren.

Der zweite Schritt war die Einführung der funktionellen Bildgebung. Ein CT konnte nun zwar Aufschluss über die innere Struktur des Körpers geben, doch herrschte häufig Unsicherheit, wie fokal oder ausgedehnt das Tumorgeschehen war. Das 2001 in Deutschland erstmalig in der Uniklinik in Essen etablierte PET-CT ermöglichte einen gezielten Blick auf die Tumoraktivität in 3-dimensionaler Abgrenzung und erlaubte damit eine gezielte Therapieintensivierung in kleinen proliferationsaktiven Arealen.

Der dritte Schritt war die Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie. Bereits die Linearbeschleuniger hatten dazu beigetragen, die Probleme einer unkontrolliert-inhomogenen Kobaltbestrahlung zu verringern und hierdurch den Abstand zwischen Strahlenwirkung im Zielgewebe und Nebenwirkung in zu schützenden Arealen zu verbreitern, allerdings nur im Rahmen der konventionellen Feldgeometrien und reziprok abstandsquadratischen Tiefendosisgradienten.

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie erlaubte eine gezielte Dosiserhöhung im Zielvolumen unter konsequenter Scho-

nung von kritischen Risikostrukturen, ein Ergebnis, welches allerdings durch eine Erhöhung der von einer Niedrigdosis bestrichenen Körperanteile erkauft wurde. Dennoch kam man durch Einführung dieser Technik dem Ziel einer tumorrelevanten Dosis einbringung im Zielvolumen deutlich näher.

Das in etwa zeitgleich eingeführte 4D-CT erweiterte die 3-dimensionale Bestrahlungsplanung um eine vierte zeitliche Dimension. Wenn früher die räumliche Verlagerung von Tumoren und Organen im Körper durch einfache lineare Erweiterung des Zielvolumens über alle Raumdimensionen kompensiert wurde, so konnten jetzt Atemverschiebungen von Tumorarealen und Risikoorganen unmittelbar im 4D-CT ausgemessen werden, was typischerweise zu einer Reduzierung des Zielvolumens und hierdurch besseren Dosisgradienten führte.

Der letzte große Schritt war die Beschleunigung der intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken und der zugehörigen Lagekontrollen. Wenn früher eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie am Thorax ohne Weiteres 20–25 Minuten dauern konnte und für eine Überprüfung der Patientenpositionierung mittels Conebeam-CT noch einmal 10–15 Minuten benötigt wurden, so kann dieser ganze Vorgang heute in weniger als 5 Minuten abgeschlossen werden.

Durch die konsequente Zusammenführung der vorbeschriebenen Schritte ist es gelungen, die Strahlentherapie der Pleuramesotheliome aus der palliativen Ecke herauszubewegen und ihr eine valide Position im kurativen Setting zu verschaffen.

Wie sieht nun die zukünftige Entwicklung aus?

Bereits heute ist es möglich, die tumorfunktionellen Informationen des PET-CTs in die bestehenden Planungssysteme einzuspeisen und neben topografischen und morphologischen Informationen auch biologische Informationen zu integrieren, um hieraus einen auf die Tumoraktivität optimierten Bestrahlungsplan zu generieren. Aktuell dauert ein Planungszyklus einschließlich Verifikation noch einige Stunden, mit fortschreitender Digitalisierung ist aber eine tagesaktuelle Planung absehbar.

Hypofraktionierte Konzepte können z. B. in Kombination mit einer Jet-Beatmung zu einer weiteren Dosisintensivierung in aktiven Tumorarealen herangezogen werden, wobei hierbei immunogene Verstärkungen von Strahlentherapie in Kombination mit Checkpointinhibitoren zu erhoffen sind. Die Subgruppenanalyse zur Keynote-001-Studie hat hier ja überzeugende Wirkungsverstärkungen beim NSCLC nachweisen können [68].

Dies setzt natürlich eine Integration der Strahlentherapie im Rahmen multimodaler Konzepte voraus.

Unabhängig hiervon ist zu beachten, dass die vorbeschriebenen strahlentherapeutischen Techniken nicht trivial sind und eine adäquate, nachhaltige strahlentherapeutisch-technische Expertise voraussetzen. Nicht ohne guten Grund sind die überzeugendsten Ergebnisse von hochspezialisierten Teams unter konsequenter Befolgung mesotheliomspezifischer Protokolle geliefert worden.

Studienlage

Die Prognose des Mesothelioms ist und bleibt schwierig.

Edwards betrachtete den Erkrankungsverlauf von 142 Mesotheliom-Patienten in Leicester seit 1988 [69]. Durch Multivariations-Analyse konnte er Prognosefaktoren identifizieren, welche signifikant einen ungünstigen Krankheitsverlauf vorhersagten.

Nach einem Jahr lebten nur noch 12% der Patienten der schlechten Prognosegruppe vs. 40% der Patienten der günstigen Prognosegruppe, nach 3 Jahren waren alle Patienten der ungünstigen Prognosegruppe verstorben. Das mediane Überleben lag bei 5,5 bzw. 10,8 Monaten.

Untersucht man die in der SEERS-Datenbank zwischen 2008 und 2014 verzeichneten Mesotheliomfälle, so beträgt das relative 5-Jahres-Überleben gerade einmal 9% [70].

Strahlentherapie der Zugangswege

Eines der heutzutage fast reflexartig in der Tumorkonferenz empfohlenen Therapieverfahren ist die prophylaktische Bestrahlung der thorakalen Zugangswege.

Leider stellt sich die Empfehlungsbasis hierfür aktuell wenig evidenzbasiert dar.

Amelia Clive von der University of Bristol hatte 2016 in einer viel beachteten offenen Multicenter-Studie gezeigt, dass eine prophylaktische Bestrahlung der thorakalen Zugangswege keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat [71].

Von 203 im Zeitraum von 2011–2014 diagnostizierten Mesotheliompatienten wurden nach Randomisation 102 Patienten unmittelbar adjuvant nach dem thorakalen Eingriff (d. h. in einem Intervall von bis zu 6 Wochen) und 101 Patienten mit gleicher Dosis erst bei Nachweis von Metastasen der Zugangswege (hier in einem Intervall von 5 Wochen nach Diagnose) bestrahlt. Die Hazard Ratio wurde mit 1,0 ermittelt, das Ergebnis war signifikant.

Neil Bayman vom Christie Hospital in Manchester hat diese Ergebnisse 2019 in einer randomisierten Phase-III-Studie bestätigt [72].

Die prophylaktische Bestrahlung der Zugangswege von 186 der im Zeitraum von 2012–2015 insgesamt rekrutierten 375 Mesotheliompatienten führte gleichfalls zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens. Zwar zeigte sich im Vergleich der Studienarme nach 12 Monaten eine Verringerung des Auftretens von Metastasen der Zugangswege, die Abnahme war aber statistisch nicht signifikant.

Eine signifikante Verbesserung der durch die Metastasen der Zugangswege hervorgerufenen Schmerzexpression konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden, sodass in der Konklusion von einer prophylaktischen Radiotherapie der operativen Zugangswege abgeraten wurde.

Strahlentherapie und extrapleurale Pneumektomie

Bei alleiniger Operation erleiden trotz maximaler zytoreduktiver Therapie durch extra-pleurale Pneumektomie (EPP) rund 80% der Patienten ein intrathorakales Rezidiv [73].

Um diese Rezidivquote zu reduzieren, führte Valerie Rusch vom Memorial Sloan Kettering Hospital in New York eine Phase-II-Studie durch, in der zwischen 1993 und 1998 nach vollständiger extrapleuraler Pneumektomie der Hemithorax bestrahlt wurde [74]. Die Bestrahlung war zunächst intraoperativ geplant, doch wurde diese Vorgehensweise nach 15 Patienten aufgege-

ben, da es durch die Bestrahlung zu einer kritischen Verlängerung der Operationsdauer sowie zu einer Erhöhung der Infektionsrate gekommen war, in der Folge stellte man auf eine postoperative Bestrahlung des Hemithorax um. In einer konventionellen Mehrfeldertechnik wurde eine Gesamtdosis von 54 Gy appliziert, die Anzahl der lokoregionären Rezidive ging in dieser Studie auf 13% zurück.

Rolf Stahel vom CCC Zürich untersuchte in der multizentrischen Phase-II-Studie SAKK 17/04 die Vorteilhaftigkeit der adjuvanten Radiotherapie in einem trimodalen Setting nach extrapleuraler Pneumektomie und neoadjuvanter Chemotherapie [75]. Es zeigte sich zwar ein um etwa 1,8 Monate längeres progressionsfreies Überleben, doch stellte sich im Gesamtkontext die Frage, ob diese geringe absolute Verbesserung den Aufwand für eine komplexe 6-wöchige Strahlentherapie tatsächlich rechtfertigt.

Die SAKK 17/04-Studie wurde aufgrund mehrerer Schwachpunkte von unterschiedlichen Seiten bez. ihrer Validität angegriffen [76].

Der monozentrische SMART-Trial von Marc de Perot et al. implementierte eine Vorgehensweise, wie wir sie aus der bimodalen Therapie von Rektumkarzinomen kennen [77].

Im Grunde handelt es sich um eine neoadjuvante hypofraktionierte Radiotherapie (5×5 Gy ad 25 Gy) mit simultan-integriertem Boost (5×6 Gy ad 30 Gy) auf die PET-radiologisch identifizierten FDG-aktiven Mesotheliomareale, gefolgt von einer extrapleuralen Pneumektomie im 1-wöchigen Intervall.

Zwischen November 2008 und Oktober 2014 wurden 62 Patienten behandelt, die perioperative Mortalität lag bei 4,8%. Trotz Vorliegens eines Grad-III- oder IV-Stadiums bei 94% der Patienten und Nachweises eines ypN2-Lymphknotenstatus bei 54% der Patienten trat nur bei 8 Patienten ein ipsilaterales Rezidiv auf. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 51 Monaten für den epitheloiden Subtyp und bei 10 Monaten für das biphasische Mesotheliom.

Auch wenn es sich nur um eine Monocenter-Studie mit damit limitierter Aussagekraft handelt, so kann man doch von einem recht vielversprechenden Ergebnis sprechen.

Wenn man das neoadjuvante Therapiekonzept vor extrapleuraler Pneumektomie fortschreibt, könnte man natürlich überlegen, ob man nicht in Anlehnung an die Keynote-Studien einen Checkpointinhibitor überlappend oder unmittelbar nach Abschluss der hypofraktionierten Radiotherapie einsetzt, um hierdurch eine radiogene Verstärkung der Immunantwort zu bewirken.

Strahlentherapie und Pleurektomie/Dekortikation

Insgesamt aber hat sich die extrapleurale Pneumektomie aus unterschiedlichen Gründen in den thoraxchirurgischen Zentren nicht durchgesetzt, stattdessen wird heute vielerorts die Pleurektomie/Dekortikation (P/D), teils auch in erweiterter Form (EPD), präferiert.

Die Lunge toleriert erfahrungsgemäß lokale Strahlendosen bis 20 Gy, oberhalb dieses Wertes tritt aufgrund einer induzierten Pneumonitis ein vollständiger Funktionsverlust der entzündlich veränderten Lungenanteile ein.

Bei großvolumiger Bestrahlung der Lunge können auch kleinere Strahlendosen von nur 5 Gy zum teilweisen oder vollständigen Verlust der Lungenfunktion führen.

Eine Radiotherapie vor oder nach extrapleuraler Pneumektomie muss naturgemäß keine Rücksicht auf die ipsilaterale Lungentoxizität nehmen, sodass in diesem Fall auch ohne Spezialtechniken eine biologische Dosis von über 50 Gy auf den Hemithorax appliziert werden kann.

Über lange Zeit erlaubten die zur Verfügung stehenden konventionellen Bestrahlungstechniken keine selektive Bestrahlung der Pleuraanteile im Bereich von Thoraxwand und Mediastinum unter hinreichender Schonung des residuellen Lungengewebes, sodass eine Radiotherapie in adäquater Dosierung weder im neoadjuvanten noch im adjuvanten Setting möglich war [78].

Erst durch die Entwicklung der modernen Bestrahlungsverfahren mit 4D-CT, Atemtriggerung und Intensitätsmodulation wurde es möglich, unter Lungenschonung ausreichende Dosen im Zielvolumen zu applizieren.

Andreas Rimner vom Memorial Sloan Kettering Hospital und Kenneth Rosenzweig vom Mt. Sinai Hospital in New York zeigten nun zunächst in 2012, später in 2016, dass auch nach lungenerhaltender Pleurektomie eine adjuvante Strahlentherapie erfolgreich durchgeführt werden kann [79, 80].

Insgesamt wurden 45 Patienten in die zweizentrigte Studie eingeschleust und erhielten zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie mit 2–4 Zyklen Cisplatin/Carboplatin und Pemetrexed.

Von den 21 operativ behandelten Patienten wurde bei 8 eine einfache oder erweiterte Pleurektomie/Dekortikation durchgeführt, 13 Patienten wurden partiell pleurektomiert. Insgesamt unterzogen sich 16 der operativ behandelten Patienten (~75%) der adjuvanten Radiotherapie, hinzu kamen 11 Patienten, die nach der Systemtherapie als inoperabel gewertet worden waren.

Die Bestrahlung selber erfolgte bei den inoperablen Patienten im Abstand von 4–6 Wochen nach Abschluss der Systemtherapie, bei den operierten Patienten bis spätestens 8 Wochen nach Operation.

Insgesamt wurde in intensitätsmodulierter Bestrahlungstechnik eine Gesamtdosis von 50,4 Gy appliziert. Unter der Bestrahlung entwickelten rund 30% der Patienten eine radiogene Pneumonitis, die allerdings vollständig durch Prednisolon beherrschbar war.

Das Gesamtüberleben der Bestrahlungspatienten lag nach 2 Jahren bei 59% für die resezierten Patienten und bei 25% für die bei Inoperabilität alleinig radiotherapierten Patienten. Die Überlebenskurven waren damit vergleichbar mit trimodaler Therapie und extrapleuraler Pneumektomie.

Im Mai 2019 präsentierte Marco Trovo vom Universitätsklinikum Udine die ersten Ergebnisse einer Phase-III-Studie [81]. Die zwischen August 2014 und Februar 2018 eingeschlossenen Patienten erhielten zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cis- bzw. Carboplatin und Pemetrexed, nach 4–6 Wochen erfolgte die lungenerhaltende Operation. 108 Patienten wurden im Anschluss randomisiert. Der Standardarm erhielt eine palliative Radiotherapie von 20–30 Gy auf die thorakalen Zugangswege sowie den makroskopischen Tumor, im experimentellen Arm wurde eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie auf den Hemithorax unter Ausschluss des intakten Lungengewebes von 5 × 2 Gy ad 50 Gy mit simultan integriertem Boost auf makroskopische Tumorresiduen von 5 × 2,4 Gy ad 60 Gy durchgeführt.

Das 2-Jahres-Überleben lag im experimentellen Arm mit radikaler Strahlentherapie des Hemithorax mit 58% mehr als doppelt so hoch wie im Standardarm nach palliativer Strahlentherapie (28%).

Empfehlungen der Leitlinien

Siehe ► **Tab. 6**.

Eine deutsche Leitlinie zur Therapie des Pleuramesothelioms existiert (noch) nicht.

► **Tab. 6** Therapieempfehlungen internationaler Leitlinien.

Leitlinie	Prophylaxe	Neoadjuvant	Adjuvant	Palliativ
ESMO [5]	nein (nur in Studien)	im Rahmen von Studien	im Rahmen von Studien, in spezialisierten Zentren	bei schmerzhafter Brustwandinfiltration oder Durchwanderungsmetastasen
ERS ESTS EACTS ESTRO [9]	nein	im Rahmen von Studien	im Rahmen klinischer Studien und/ oder mit chirurgischem Register	bei schmerzhaften Mesotheliom- infiltraten in Normalgewebe
NCCN [4]	nein		Post-(E)P/D: pleurale IMRT in spezialisierten Zentren Post-EPP: Hemithorax-RT bei gutem AZ	bei schmerzhaften Mesotheliom- infiltraten (Thoraxwand, Mediastinum, Ösophagus) bei symptomatischen Fernmetastasen (Hirn, Weichteile, Knochen)

Zusammenfassung

Die moderne Strahlentherapie kann einen wesentlichen Beitrag zur erfolgreichen Therapie des Pleuramesothelioms leisten, der weit über die früher angedachte palliative Rolle hinausgeht.

Die Strahlentherapie ist hierbei als integraler Bestandteil eines interdisziplinären Mesotheliom-Teams bei der Gestaltung und Umsetzung multimodaler Therapiekonzepte zu verstehen.

Bei Ausfall oder Nichtdurchführbarkeit einzelner Komponenten des multimodalen Konzeptes kann eine zeitnah integrierte Strahlentherapie zu einer wesentlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse beitragen.

Ein in die multimodale Therapie des Pleuramesothelioms involviertes strahlentherapeutisches Zentrum sollte über die folgenden Kernkompetenzen verfügen:

- Langjährige Expertise in der intensitätsmodulierten Strahlentherapie von Lungentumoren, z. B. als zertifizierter Partner eines Lungenkrebszentrums
- Ausführliche Erfahrung in der 4D-Bestrahlungsplanung
- Ausführliche Erfahrung in der PET-fusionierten Bestrahlungsplanung
- Fähigkeit zur bioäquivalenten Dosisberechnung in Lungengewebe anhand von Monte-Carlo-Algorithmen
- Langjährig eingeführte und qualitätsgesicherte atemgetriggerte bildgeführte intensitätsmodulierte Strahlentherapie
- Ausbildung auf aktuellem radioonkologischem Ausbildungsniveau unter Kenntnis der aktuellen systemischen Therapieoptionen

Psychoonkologische Therapie

In der breit gefächerten psychoonkologischen Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wurden in den letzten 5–10 Jahren nur ganz wenige ambulante Mesotheliom-Patienten gesehen. Möglicherweise spiegelt dies ein Stück weit die Situation wider, dass es deutlichen Nachbesserungsbedarf bei der Information, der Aufklärung, dem Zugang und auch der Einladung dieser Patienten und ihrer Angehörigen für diese Betreuungsangebote gibt.

Psychoonkologie beschäftigt sich mit der Bedeutung psychologischer und sozialer Faktoren in der Entwicklung und dem Verlauf von Krebserkrankungen sowie den individuellen, familiären und sozialen Prozessen der Krankheitsverarbeitung und umfasst die systematische Nutzung dieses Wissens in der Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation und Nachsorge.

Zur Frage der Diagnose und Früherkennung: Wir müssen uns Gedanken darüber machen, was es bedeutet für Patientinnen und Patienten, wenn sie früher von der Diagnose und dem möglichen ungünstigen Verlauf erfahren. „Biomarker“ – die Diskussion darum gibt es in vielen Feldern der Medizin – und: viele Mediziner und auch Patienten denken, das ist „toll, wir können es noch früher erkennen“. Aber: Ist früheres Erkennen für die Psyche wirklich gut? Das ist die erste Frage, die systematisch untersucht werden muss. Für die Psychoonkologie ist die Perspektive des Patienten und seiner Familien gerade auch in schwierigen klinischen Situationen das Zentrum der klinischen

Arbeit. Meist kommt die Diagnose aus heiterem Himmel, der sog. Diagnoseschock, und nachfolgend treten eine Menge Fragen bei den Patienten und ihren Familien auf. Wir wissen ziemlich genau, mit welchen Symptombelastungen Krebspatienten konfrontiert sind, das sind v. a.:

- Belastungen durch den Krebs selbst und die Behandlung, z. B. Operationen, Strahlentherapie, Chemotherapie, Schmerzen, Fatigue, Invalidität, psychosoziale Symptome und mögliche Behinderungen.
- Familiäre Belastungen, die Veränderung von sozialen Rollen und Aufgaben, Veränderung in der Beziehung zum Partner, zu Kindern, zu Freunden.
- Soziale, finanzielle und auch berufliche Belastungen, Aufgabe wichtiger Funktionen, neue Abhängigkeiten und Isolation.
- Probleme im Versorgungssystem, Barrieren im Hilfesystem, Fehlen von Informationen, z. T. eine entpersonalisierte Behandlung, Zeitmangel, fehlende Intimität in der Behandlung usw.
- Existenzielle und spirituelle Fragen, Konfrontation mit der Endlichkeit des eigenen Lebens, die Suche nach Sinn etc.

Es gibt also ein großes Spektrum von Belastungsfaktoren, die in allen diesen Lebensbereichen auftreten können. Auch gerade bei Mesotheliompatienten ist anzunehmen: Je mehr belastende Symptome auftreten, desto geringer ist die Lebensqualität.

Es gibt auch viele Fragen, die sich Patienten stellen und die Patienten in dieser kritischen Situation bewegen: Warum bin gerade ich betroffen? Warum ist mir das passiert? Warum wurde nicht genügend getan, um das zu verhindern, was mir nun passiert ist? Es kann auch eine mögliche Situation der Verbitterung auftreten. Warum gerade jetzt? Werde ich wieder gesund werden? Kann ich diese Behandlung überhaupt überstehen? Was wird aus mir, aus meinem Leben? Was passiert mit meinen Kindern, meiner Familie? Was hat das Leben in der Situation, in der ich mich klinisch befinde, überhaupt für einen Sinn? Kann ich überhaupt etwas tun?

Das Mesotheliom ist eine seltene Erkrankung. Diagnose, Behandlung, medizinische Entscheidungsfindung und wahrscheinlich auch der Zugang zu umfassender Information sind im Vergleich zu anderen Erkrankungen erschwert. Also ist die Frage auch: Wo können Patienten und ihre Angehörigen entsprechende Informationen einholen? Helfen Webseiten (z. B.: www.orpha.net für seltene Erkrankungen) oder gibt es Krebs- oder Onkologie-spezifische Webseiten? Ein weiteres Problem ist die fehlende Orientierung im medizinischen Versorgungssystem. Meist sind spezialisierte Zentren weit entfernt und bedingen möglicherweise höhere Reisezeiten. Für die psychosoziale Versorgung gibt es bisher keine spezifizierten Angebote, und Selbsthilfe steht wahrscheinlich, v. a. in der Fläche, weniger zur Verfügung als bei häufigen Krebserkrankungen.

Psychosoziale Belastungen

Bei einer spezifischen Recherche nach Studien, die psycho(-soziale) Belastungen bei dieser Patientengruppe untersucht haben, finden sich im Grunde zwei Studien mit jeweils einer Studienpopulation von nur 16 Patienten [82, 83]. In der älteren

Studie haben 6 Patienten die Diagnose so traumatisch erlebt, dass sie Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung entwickelt haben. Wie kann daher die Diagnosemitteilung so schonend erfolgen, dass solche Trauma- bzw. Stress-bezogenen Symptome möglichst nicht oder nur minimal auftreten? Die Studie von 2013 beantwortet diese Frage: „It's all bad news“ – Unsicherheit, Kontrollverlust und Unsicherheit der Behandlung. Im Grunde sind es nur schlechte Nachrichten, die mit dieser Diagnose verbunden sind, dennoch gibt es ein „Wechselbad der Gefühle“ zwischen guten und schlechten Tagen.

Derzeit sind für diese spezifische Patientengruppe psychosoziale Unterstützungsangebote nicht regelhaft implementiert. Es kann davon ausgegangen werden, dass möglicherweise eine stärkere Angstaussprägung, verstärkte Gefühle der Hilflosigkeit und des Kontrollverlustes und damit ungünstige Auswirkungen auf die psychische Gesundheit von Patienten insgesamt zu einer höheren psychosozialen Belastung führen.

Psychosoziale Belastungen treten meist zu bestimmten Zeitpunkten auf: bei der Diagnosemitteilung, bei Beendigung der Behandlung, beim Wiederauftreten und in der palliativen oder terminalen Phase. Diese Phasen sind verbunden mit existenziellen Krisen, und das sind klinische Situationen, in denen besonders aktiv psychoonkologisch gehandelt werden muss.

Eine sog. „Progredienzangst“ (Angst vor dem Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung) gibt es bei vielen chronischen Erkrankungen, aber natürlich insbesondere bei Patienten mit Krebserkrankungen. Beim Mesotheliom ist die reale Gefahr des Fortschreitens der Erkrankung gegeben, also eine real bestehende Bedrohung. Progredienzangst kann funktional sein, weil die Patienten dadurch regelmäßig Nachsorgetermine in Anspruch nehmen. Sie kann aber auch dysfunktional sein, wenn sie negative Auswirkungen auf das Leben und auf die Lebensqualität der Patienten hat. Lungentumorpatienten zeigen im Vergleich zu anderen Tumoren besonders starke Progredienzangst.

Psychische Störungen bei Krebspatienten sind häufig. Irgendeine psychische Störung (4-Wochen-Prävalenz) tritt bei fast jedem 3. Patienten auf und im 12-Monatsfenster bei 40% der Patienten [84, 85]. Typisch sind: Angststörungen, Anpassungs- und depressive Störungen. Zu den depressiven Erkrankungen ist anzumerken, dass im Falle von onkologischen Erkrankungen auch Mischbilder auftreten, wo es z. B. um existenzielle Phänomene geht, z. B. ein Syndrom der Demoralisierung.

Versorgungssituation

In der stationären Akutversorgung sollte eine psychoonkologische Versorgung angeboten werden, was in vielen Kliniken realisiert ist. Schwieriger ist die ambulante oder die rehabilitative Versorgung. Aber in all diesen Settings ist es klinisch angemessen, wenn im Rahmen der Behandlung oder der multimodalen Behandlung auch psychoonkologische Angebote gemacht werden. Ziel der psychoonkologischen Interventionen ist der Erhalt oder sogar die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Klassischerweise entspricht die psychoonkologische Betreuung keinem veränderungsorientierten therapeutischem Ansatz, sondern eher einem methodenintegrierten

Ansatz, der supportiv begleitend mit Patienten und ihren Familien arbeitet.

In einer aktuellen Studie für das Bundesgesundheitsministerium wurde die psychoonkologische Versorgung in Deutschland insgesamt analysiert [86]. Es gibt eine 90–110%ige Versorgung in Ballungszentren, dort ist die Versorgungslage sehr gut. Aber in ländlichen Regionen (v. a. in Ostdeutschland) ist die Versorgung deutlich schlechter aufgestellt.

Psychoonkologische Versorgung ist Standard in vielen zertifizierten Krebszentren, Leitlinien liegen vor und werden angewendet. U. a. werden Patienten regelmäßig zu ihrer Belastung gescreent. Klassischerweise wird mit dem sog. Distress-Thermometer und weiteren psychosozialen Fragebogen gearbeitet. Wenn entsprechende Belastungsscores eine geringe Belastung zeigen, kann das das onkologische Team alleine regeln. Bei stärkeren psychosozialen Auffälligkeiten wird ein Angebot unterbreitet, Fachkollegen aus der Psychologie, Psychiatrie oder Psychosomatik hinzuzuziehen (je nach Standort und Verfügbarkeit).

Psychoonkologen leisten viel Beratungs- und Informationsarbeit, bieten aber auch in klassischer Weise Entspannungsverfahren an. Es gibt eine enge Zusammenarbeit mit Kunst- und Musiktherapeuten. Im Rahmen der Konsil- und Liaisondienste werden auch Angebote im Sinne einer Krisenintervention vorgehalten. Für Mesotheliompatienten sollten auch Einzel- und Gruppengespräche (gruppentherapeutische Angebote, Paar- und Familiengespräche) oder sogar spezialisierte Programme zur Behandlung von Fatigue, Progredienzangst oder sinnorientierte Maßnahmen angeboten werden. Fortgeschritten Erkrankte leiden unter hoher existenzieller Belastung, auch die Depressionsraten sind deutlich höher als bei anderen Tumorstadien. Hier ist das Ziel, psycho-onkologische Hilfe frühzeitig einzuleiten.

Es gibt bisher nur sehr wenige auch getestete Verfahren (sog. sinnorientierte Kurzzeittherapien), die dieser Situation für einen Patienten in der palliativen Versorgung angeboten werden können [87]. Es gibt ein deutsches Behandlungsmanual für die Behandlung palliativ Erkrankter, welches erprobt worden ist. Ziele sind:

1. Symptommanagement und die Kommunikation mit dem Behandlungsteam,
2. Veränderung des Selbst in der Beziehung zu den nahestehenden Menschen durch die schwerwiegende Diagnose,
3. Auswirkungen auf Lebenssinn und Spiritualität,
4. Endlichkeit und Gedanken an die Zukunft, Hoffnung und Sterblichkeit.

Diese 4 Dimensionen werden im Rahmen dieser Kurzzeittherapie mit den Patienten angesprochen und bearbeitet.

Zusammenfassung

Insgesamt ist die Psychoonkologie als Teildisziplin der Onkologie bedeutsam für die Begleitung und Unterstützung von Mesotheliompatienten. Aufgrund der Schwere und der Prognose der Erkrankung ist ein hoher Bedarf an psychoonkologischer Versorgung anzunehmen. Palliative Versorgungsangebote soll-

ten Patienten mit Mesotheliom zur Verfügung stehen. Fragen des Bedarfs, des Zugangs und Angebots, auch der Wirksamkeit von qualitätsgesicherten psychoonkologischen Maßnahmen sind allerdings noch weitgehend unbeantwortet. Hier besteht deutlicher Forschungs- und Entwicklungsbedarf. Die Zusammenarbeit mit spezialisierten Zentren ist sinnvoll und ausbaufähig. Eine regionale Unterversorgung kann zukünftig über telemedizinische und digitale Versorgungsangebote, Videosprechstunden, auch Videoangebote, gemindert werden, indem Grenzen und auch Entfernungen überbrückt werden.

Interessenkonflikt

Clemens Aigner: keine.

Thomas Brüning: keine.

Wilfried E. E. Eberhardt: Außerhalb der Publikation besteht folgender Interessenkonflikt: Honorare für Advisory Boards: Astra Zeneca, BMS, Roche, MSD, Pfizer, Novartis, Amgen, Bayer, Boehringer, Takeda, Sanofiabentis. Honorare für Fortbildungsvorträge: Astra Zeneca, BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, Boehringer. Amgen Research Grants für die Institution: Astra Zeneca, Eli Lilly, BMS.

Martin Härter: keine.

Hans-Peter Kaelberlah: keine.

Martin Metzenmacher: Außerhalb der eingereichten Publikation Honorare für Beratung von Amgen, Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Roche, Takeda.

Rajiv Shah: Speakers' Honoraria von Roche. Study Grant von Bristol-Myers Squibb.

Christian Taube: keine.

Michael Thomas: Honoraria – Scientific Meetings (self): AbbVie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda. Travelling support (self): AbbVie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda. Advisory-Board Honoraria (self): AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai Pharma, Janssen Oncology, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda. Research Funding (institution): AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Roche, Takeda.

Literatur

- [1] Bundesministerium für Arbeit. Merkblatt zur BK-Nr. 4105. Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards. Bundesarbeitsbl 1994; 1: 67
- [2] TRGS 910 GMBI. 2019 S. 120 v. 29.03.2019, GMBI 2014 S. 258–270
- [3] Johnen G, Burek K, Raiko I et al. Prediagnostic detection of mesothelioma by circulating calretinin and mesothelin – a case-control comparison nested into a prospective cohort of asbestos-exposed workers. *Sci Rep* 2018; 8: 14321. doi:10.1038/s41598-018-32315-3
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2020 Malignant Pleural Mesothelioma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf
- [5] Baas P, Fennel D, Kerr KM et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Suppl. 05): v31–v39. doi:10.1093/annonc/mdv199
- [6] Kindler HL, Ismaila N, Armato SG et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1343–1373. doi:10.1200/JCO.2017.76.6394
- [7] Woolhouse I, Bishop L, Darlison L et al. BTS guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Brit Med J Open Res* 2018; 5: e000266. doi:10.1136/bmjresp-2017-000266
- [8] Scherpereel A, Astoul P, Baas P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Euro Respir J* 2010; 35: 479–495. doi:10.1183/09031936.00063109
- [9] Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2020; 55: 479–495. doi:10.1183/13993003.00953-2019
- [10] Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the histologic classification of pleural mesothelioma: Towards a more multidisciplinary approach. *J Thorac Oncol* 2019; 15: 29–49. doi:10.1016/j.jtho.2019.08.2506
- [11] Berzenji L, Van Schill PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7: 543–549. doi:10.21037/tlcr.2018.07.05
- [12] Rusch V, Baldini EH, Bueno R 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 Cardiovas Surg* 2013; 145: 909–910. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.01.039
- [13] Opitz I, Weder W. A nuanced view of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Transl Med* 2017; 5: 237. doi:10.21037/atm.2017.03.88
- [14] De Perrot M, Dong Z, Bradbury P et al. Impact of tumour thickness on survival after radical radiation and surgery in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601428. doi:10.1183/13993003.01428-2016
- [15] Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decorticaion versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 472–481. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.056
- [16] Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D et al. Improved outcomes with modern lung-sparing trimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 993–1000. doi:10.1016/j.jtho.2017.02.026
- [17] Friedberg JS, Simone CB, Culligan MJ et al. Extended pleurectomy-decortication-based treatment for advanced stage epithelial mesothelioma yielding a median survival of nearly three years. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 912–919. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.08.071
- [18] Waller DA, Dawson AG. Randomized controlled trials in malignant pleural mesothelioma surgery-mistakes made and lessons learned. *Ann Transl Med* 2017; 5: 240. doi:10.21037/atm.2017.04.05
- [19] Vlahu T, Vigneswaran WT. Pleurectomy and decortication. *Ann Transl Med* 2017; 5: 246. doi:10.21037/atm.2017.04.03
- [20] Williams T, Duraid H, Watson S et al. Extended pleurectomy and decortication for malignant pleural mesothelioma is an effective and safe cytoreductive surgery in the elderly. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1868–1874. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.04.151
- [21] Bovolato P, Casadio C, Bille A et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma? A multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 390–396. doi:10.1097/JTO.0000000000000064
- [22] Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the mesothelioma and radical surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 763–772. doi:10.1016/S1470-2045(11)70149-8
- [23] Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a random-

- ised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1651–1658. doi:10.1016/S1470-2045(15)00208-9
- [24] Hofmann HS, Ried M. Hypertherme intrathorakale Chemotherapie in der Thoraxchirurgie. *Chirurg* 2019; 90: 681–694. doi:10.1007/s00104-019-0989-y
- [25] Zhao ZY, Zhao SS, Ren M et al. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy on the malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 100640–100647. doi:10.18632/oncotarget.220625
- [26] 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; 21: 2636–2644. doi:10.1200/JCO.2003.11.136
- [27] Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1443–1448. doi:10.1200/JCO.2005.04.3190
- [28] 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: 370–373. doi:10.1093/annonc/mdm501
- [29] Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Clin Oncol* 2008; 3: 756–763. doi:10.1097/JTO.0b013e31817c73d6
- [30] Srour SA, Stoner JA. Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34: 8554. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8554
- [31] Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N et al. Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Clin Lung Cancer* 2010; 11: 30–35. doi:10.3816/CLC.2010.n.005
- [32] Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2021; 397: P375–386
- [33] Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 25–30. doi:10.1200/JCO.1999.17.1.25
- [34] Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1556–1561. doi:10.1200/JCO.2003.06.122
- [35] Taylor P, Castagneto B, Dark G et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 764–771. doi:10.1097/JTO.0b013e31817c73ec
- [36] Muers MF, Stephens RJ, Fisher P et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685–1694. doi:10.1016/S0140-6736(08)60727-8
- [37] Meerbeek van JP, Gafaar R, Manegold C et al. Randomized Phase III Study of Cisplatin with or without Raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–6889. doi:10.1200/JCO.2005.14.589
- [38] Dudek AZ, Wang XF, Gu L et al. Randomized phase 2 study of maintenance pemetrexed (Pem) versus observation (Obs) for patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM) without progression after first-line chemotherapy: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 30901 (Alliance). *J Clin Oncol* 2019; 37: 8157. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8517
- [39] Burgers JA, de Gooijer C, Cornelissen R et al. Switch maintenance gemcitabine after first line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma: a multicenter open label phase II trial (NVALT19). Poster presented at: European Society for Medical Oncology. Annual Meeting; 27 September–1 October 2019, Barcelona, Spain. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 05): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz394
- [40] Zalcman G, Mazieres J, Margery J et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1405–1414. doi:10.1016/S0140-6736(15)01238-6
- [41] Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011; 72: 73–77. doi:10.1016/j.lungcan.2010.12.004
- [42] Nowak AK, McDonnell A, Cook A. Immune checkpoint inhibition for the treatment of mesothelioma. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 697–706. doi:10.1080/14712598.2019.1606209
- [43] Zauderer GM, Kass SL, Woo K et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 84: 271–274. doi:10.1016/j.lungcan.2014.03.006
- [44] Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L et al. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 24–32. doi:10.1016/j.ctrv.2009.09.003
- [45] Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005; 16: 923–927. doi:10.1093/annonc/mdi187
- [46] Steele JP, Shamash J, Evans MT et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3912–3917. doi:10.1200/JCO.2000.18.23.3912
- [47] Petrelli F, Ardito R, Conti B et al. A systematic review and meta-analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. *Respir Med* 2018; 141: 72–80. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.026
- [48] Pagano M, Ceresoli GL, Zucali PA et al. Randomized phase II study on gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma (MPM): Results of Italian Rames Study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 9004–9004. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9004
- [49] Nowak AK, McDonnell A, Cook A. Immune checkpoint inhibition for the treatment of mesothelioma. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 697–706. doi:10.1080/14712598.2019.1606209
- [50] Monnet I, Breau JL, Moro D et al. Intrapleural infusion of activated macrophages and gamma-interferon in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Chest* 2002; 121: 1921–1927. doi:10.1378/chest.121.6.1921
- [51] Shah R, Klotz LV, Chung I et al. A Phase II Trial of Nivolumab With Chemotherapy Followed by Maintenance Nivolumab in Patients With Pleural Mesothelioma After Surgery: The NICITA Study Protocol. *Clin Lung Cancer* 2020; S1525-7304(20)30307-7. doi:10.1016/j.clcl.2020.10.005
- [52] Nowak AK, Lesterhuis WJ, Hughes BGM et al. DREAM: A phase II study of durvalumab with first line chemotherapy in mesothelioma – First results. *J Clin Oncol* 2018; 36: 8503. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8503
- [53] Forde PM, Sun Z, Anagnostou V et al. Pre0505: A phase II multicenter study of anti-PD-L1, durvalumab, in combination with cisplatin and pemetrexed for the first-line treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) – A PreCOG LLC study. *ASCO Virtual Scientific Program: American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol* 2020; 38: 9003. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9003

- [54] Alley EW, Lopez J, Santoro A et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 623–630. doi:10.1016/S1470-2045(17)30169-9
- [55] Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with advanced unresectable mesothelioma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 351–357. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5428
- [56] Desai A, Karrison T, Rose B et al. OA08.03 Phase II trial of pembrolizumab (NCT02399371) in irreversibly-treated malignant mesothelioma (MM): final analysis. *J Thorac Oncol* 2018; 13: s339. doi:10.1016/j.jtho.2018.08.277
- [57] Okada M, Kijima T, Aoe K et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5485–5492. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0103
- [58] Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF et al. Programmed death 1 block-ade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1569–1576. doi:10.1016/j.jtho.2018.05.038
- [59] Popat SC-F A, Polydoropoulou V, Shah R et al. Multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab (P) vs single agent chemotherapy (CT) for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM): results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9–15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol* 2019; 30: v931. doi:10.1093/annonc/mdz394.091
- [60] Fennell D et al. Nivolumab versus placebo in relapsed malignant mesothelioma: Preliminary results from the CONFIRM phase III trial. *WCLC; 2020; Abstract PS01–11*
- [61] Maio M, Scherpereel A, Calabrò L et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1261–1273. doi:10.1016/S1470-2045(17)30446-1
- [62] Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 239–253. doi:10.1016/S1470-2045(18)30765-4
- [63] Calabrò L, Morra A, Giannarelli D et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 451–460. doi:10.1016/S2213-2600(18)30151-6
- [64] Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 260–270. doi:10.1016/S2213-2600(18)30420-X
- [65] Seeber S, Schütte HJ. *Therapiekonzepte Onkologie. 4. Aufl.* Berlin: Springer; 2004
- [66] Minatel E, Trovo M, Polesel J et al. OC-0500 radical hemi-thoracic radiotherapy vs. palliative radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2019; 133: S257. doi:10.1016/S0167-8140(19)30920-X
- [67] Holthausen H. Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. *Strahlenther* 1936; 57: 254–269
- [68] Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 Phase 1 Trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 895–903. doi:10.1016/S1470-2045(17)30380-7
- [69] Edwards JG, Abrams KR, Leverment JM et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731–735. doi:10.1136/thorax.55.9.731
- [70] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016*, National Cancer Institute. Bethesda, MD: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019
- [71] Clive AO, Taylor H, Dobson L et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1094–1104. doi:10.1016/S1470-2045(16)30095-X
- [72] Bayman N, Appel W, Ashcroft L et al. Prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma: An open-label, multicenter, phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1200–1208. doi:10.1200/JCO.18.01678
- [73] Rice D. Standardizing Surgical Treatment in Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 497–501. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.05
- [74] 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: 788–795. doi:10.1067/mtc.2001.116560
- [75] Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1651–1658. doi:10.1016/S1470-2045(15)00208-9
- [76] Rimner A, Simone CB, Zauderer MG et al. Hemithoracic radiotherapy for mesothelioma: lack of benefit or lack of statistical power? *Lancet Oncol* 2016; 17: 43–44. doi:10.1016/S1470-2045(16)00024-3
- [77] Perrot M, Feld R, Leigh NB et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 468–475. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.129
- [78] Gupta V, Mychalczak B, Krug L et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1045–1052. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.041
- [79] Rimner A, Rosenzweig K. Novel radiation therapy approaches in malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 457–461. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.10.07
- [80] Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2761–2768. doi:10.1200/JCO.2016.67.2675
- [81] Minatel E, Trovo M, Polesel J et al. OC-0500 radical hemi-thoracic radiotherapy vs. palliative radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2019; 133: S257. doi:10.1016/S0167-8140(19)30920-X
- [82] Barak Y, Achiron A, Rotstein Z et al. Stress associated with asbestosis: the trauma of waiting for death. *Psychooncology* 1998; 7: 126–128. doi:10.1002/(SICI)1099-1611(199803/04)7:2<126::AID-PON291>3.0.CO;2-A
- [83] Arber A, Spencer L. „It’s all bad news“: the first 3 months following a diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Psychooncology* 2013; 22: 1528–1533. doi:10.1002/pon.3162

- [84] Mehnert A, Brähler E, Faller H et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3540–3546. doi:10.1200/JCO.2014.56.0086
- [85] Kuhnt S, Brähler E, Faller H et al. Twelve-month and lifetime prevalence of mental disorders in cancer patients. *Psychother Psychosom* 2016; 85: 289–296. doi:10.1159/000446991
- [86] Schuh H, Blich C, Bokemeyer C et al. Psychoonkologische Versorgung in Deutschland: Bundesweite Bestandaufnahme und Analyse. Wissenschaftliches Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Hamburg: Bundesministerium für Gesundheit; 2018
- [87] Rodin G, Lo C, Rydall A et al. Managing cancer and living meaningfully (CALM): a randomized controlled trial of a psychological intervention for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2422–2432. doi:10.1200/JCO.2017.77.1097