

## Klinik für Thoraxchirurgie und intrathorakale Gefäßchirurgie

Informationen für Mediziner

### Pleuramesotheliome

Chefarzt Prof.Dr.med. Martin Teschner (HUST Wuhan)

Telefon (04221) 99-4263, Telefax (04221/99-4265  
E- Mail: Teschner.Martin@klinikum-delmenhorst.de

<b>Kapitel</b>	1    Pathologie und Ätiologie
	2    Klassifikation
	3    Epidemiologie
	4    Diagnostik - Pathologische Befunde
	5    Diagnostik – Sensitivität der Verfahren
	6    Operation
	7    Fallbeispiele

## 1 Pathologie und Ätiologie

Als Mesotheliome werden mesenchymale benigne und maligne Tumoren bezeichnet, die ihren Ausgang von Mesothelzellen sowie submesothelialen Zellen nehmen. Primär sind sie im Bereich der Pleuren, des Peritoneums, des Perikards sowie der Tunica vaginalis testis zu finden, seltener finden sie sich auch außerhalb der Serosa und sind dann in der Leber, der Vagina und im Reizleitungssystem des Herzens nachweisbar.

Mesotheliome kommen in lokalisertem oder diffusem Ausbreitungsmuster vor, wobei bei den benignen Veränderungen das fibröse Mesotheliom und das differenzierte papilläre und zystische Mesotheliom differenziert wird. Bei den malignen Tumoren sind lokalisierte Veränderungen eine Rarität; sehr viel häufiger sind die Mesotheliome mit diffusem Ausbreitungsmuster zu finden. Histologisch sind dabei mit dem epithelialen, sarkomatösen und gemischt- biphasischen Typ des malignen Mesothelioms 3 Subtypen nachweisbar. Die Angaben zur Verteilung der histologischen

Subtypen schwanken je nach Sammelstatistik zum Teil erheblich; gelegentlich wird der epitheliale Typ mit bis zu 50% am häufigsten beobachtet, anderen Literaturangaben zufolge führt der biphasische Typ mit 71% die Häufigkeitsstatistik an. Der sarkomatöse resp. sarkomatoide Typ wird mit 8-15% nur selten nachgewiesen (*Hartmann JT, Bokemeyer C: Klassifikation der benignen und malignen Pleuramesotheliome. In: www.onkodyn.de; Pleuramesotheliome, H. Link (Hrsg), vom 10.12.2002; Krysa S, Schirren J, Schneider P, Trainer S, Bülzebruck H, Vogt- Moykopf I: Das diffuse maligne Pleuramesotheliom . Kompendium Internistische Onkologie, 2. Auflg., Springer- Verlag 1997).*

Die inhalative Asbestexposition ist als ätiologischer Faktor für die Entstehung eines Pleura-mesothelioms auch entsprechend der Berufskrankheitsverordnung (nach Ziffer 4105) anerkannt; die berufliche Exposition ist bei etwa 60-80% der Patienten nachweisbar. Als weitere Risikofaktoren werden toxisch- karzinogene Substanzen der Zigarette sowie radioaktive Strahlen (insbesondere Radon) diskutiert. Das Risiko, dass sich ein malignes Mesotheliom entwickelt, liegt bei Asbestexposition ca. 1000mal höher als ohne Asbestkontakt. Die Asbestfaser passieren mit einem Durchmesser von nur ca. 7 µm die alveoläre Schranke und lagern sich auf der Pleura visceralis oder der Pleura parietalis ab. Man unterscheidet generell 2 Asbestfasertypen: Blauasbestfasern sind speerförmig und biobeständig und sind somit nicht abbaubar, Weißasbestfasern sind teilweise abbaubar. Theoretisch kann ein malignes Mesotheliom durch eine einzige Asbestfaser induziert werden; die Wahrscheinlichkeit steigt aber mit der Dauer der Exposition und der Intensität der Belastung. Die Dauer der Exposition vor Entstehung eines Mesothelioms beträgt im Mittel 15 Jahre, im Extremfall nur wenige Wochen. Die Latenzzeit wird mit 30-44 Jahre angegeben (*Marinaccio A, Binazzi A et al: Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of Italian register. Eur.J.Cancer 2007; 43, 18, 2722-2728).*

## 2 Klassifikation

Für die Klassifikation maligner Mesotheliome stehen verschiedene Stadieneinteilungen zur Verfügung, die mehr oder weniger ausführlich auf das Ausmaß der Tumordinfiltration eingehen. Berücksichtigt werden dabei neben Infiltrationen der parietalen und visceralen ipsi- und kontralateralen Pleuren auch lymphogene, mediastinale und extrathorakale Ausbreitungen (→ Stadieneinteilung nach Butchart/ Antman (1988), erweiterte Stadieneinteilung nach Mattson (1982), TNM- Klassifikation sowie Stadiengruppierung (UICC 1997). Literatur bei: **1.** *Antman KH, Shemin R, Ryan L, Klegar KL, Osteen R, Herman T, Lederman GS, Corson J: Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana- Farber Cancer Institute and Brigham and Women`s Hospital experience over two decades. J.Clin.Oncol.1988; 6; 147, PM: 3335886; 2.* *Mattson K: Natural history and clinical staging of malignant mesothelioma. Eur.J.Respir.Dis. 1982; 63; 124. 3. UICC: TNM- Klassifikation maligner Tumoren, Hrsg.: Wittekind CH, Wagner G; 5. Auflage, Springer- Verlag 1997.*

<b>TNM-Klassifikation maligner Mesotheliome (UICC 7 2009)</b>	
<b>T – Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Tumor begrenzt auf die ipsilaterale parietale und/oder viszerale Pleura
	<p><b>T1a</b> Tumor begrenzt auf ipsilaterale parietale (mediastinale, diaphragmale) Pleura. Keine Beteiligung der Pleura visceralis</p> <p><b>T1b</b> Tumor infiltrierte die ipsilaterale parietale (mediastinale, diaphragmale) Pleura. Fokale Beteiligung der Pleura visceralis</p>
<b>T2</b>	Tumor infiltrierte die ipsilaterale Pleuraoberfläche mit wenigstens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Konfluierender Tumor der visceralen Pleura inkl. der Fissuren</li> <li>- Infiltration der Zwerchfellmuskulatur</li> <li>- Infiltration des Lungenparenchyms</li> </ul>
<b>T3</b>	Tumor infiltrierte neben der ipsilateralen Pleura parietalis eine der folgenden Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltration der endothorakalen Faszie</li> <li>- Infiltration von mediastinalem Fettgewebe</li> <li>- Einzelner Tumorherd mit Infiltration des Weichgewebes der Thoraxwand</li> <li>- Nicht- transmurale Infiltration des Perikards</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumor infiltrierte neben der ipsilateralen Pleura parietalis mindestens eine der folgenden Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diffuse oder multifokale Infiltration der Weichgewebe der Thoraxwand</li> <li>- Infiltration der Rippe(n)</li> <li>- Transdiaphragmale Infiltration in das Peritoneum</li> <li>- Infiltration anderer Mediastinalorgane</li> <li>- Direkte Infiltration der kontralateralen parietalen Pleura</li> <li>- Infiltration der Wirbelsäule</li> <li>- Infiltration der inneren Oberfläche des Perikards</li> <li>- Perikarderguss mit positiver Zytologie</li> <li>- Infiltration des Myokards</li> <li>- Infiltration des Plexus brachialis</li> </ul>
<b>N – Lymphknoten</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Lymphknotenmetastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
<b>N2</b>	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten und/ oder der Lymphknoten im Gebiet der A. mammaria interna
<b>N3</b>	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären Lymphknoten
<b>M – Fernmetastasen</b>	
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Kein Nachweis von Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

**Tab. 1** TNM- Klassifikation maligner Pleuramesotheliome.

Stadieneinteilung des malignen Pleuramesothelioms (nach UICC/ AJCC 1997)			
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1,2	N1	M0
	T1,2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	T1-4	N3	M0
	T1-4	N0-3	M1

**Tab. 2** Stadieneinteilung des malignen Pleuramesothelioms nach UICC/ AJCC (2009).

### 3 Epidemiologie

Pleurale Mesotheliome sind mit einem Anteil von ca. 0,16% aller malignen Tumoren und ca. 0,38% aller tumorbedingten Todesursachen eher selten, nehmen aber in thoraxchirurgischen sowie pneumologischen Kliniken in Gebieten, in denen eine hohe berufliche Asbestexposition bestand, einen größeren Anteil im Patientenkollektiv ein; in der eigenen thoraxchirurgischen Klinik mit einem Einzugsgebiet, das insbesondere auch die früher massiv Asbest- verarbeitende Bremer Werftindustrie betrifft, betrug der Anteil dieser Patienten 2007 etwa 12%, 2008 etwa 13,5%. Dabei sind Männer doppelt so häufig wie Frauen betroffen. Das Manifestationsalter liegt bei 65 Jahren ( $\pm$  10 Jahre).

Aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Erkrankung von 10-65 Jahre (Median: 35 Jahre) wird die Inzidenz der Mesotheliome und damit auch die Mortalität trotz des gesetzlichen Verbotes zur Verarbeitung von Asbest seit 1991 erwartungsgemäß bis 2020 ansteigen. Das bedeutet, dass diese epidemiologische Entwicklung hinsichtlich der diagnostischen und therapeutischen Strategie in besonderer Weise Berücksichtigung finden muss.

Prognostisch werden für die nächsten 30 Jahre bis zum Jahr 2040 etwa 250.000 Tote in Westeuropa erwartet.

### 4 Diagnostik - Pathologische Befunde im Überblick

- Laborparameter: Geringe Leukozytose, Thrombozytose, AP $\uparrow$ , LDH  $\uparrow$
- Thorax- Sonographie: Erguss? Tumorausdehnung (Zwerchfell, Abdomen, Brustwand)?
- Röntgen- Thorax: Erguss, Schrumpfung des Hemithorax, pleurale Verdickungen
- NMR-/ CT- Thorax: Brustwandinfiltration, Mediastinalinfiltration, Lungeninfiltration.



Patienten bestätigt; die perioperative Mortalität lag hier bei 2.2% (*Weder W, Stahel RA, Bernhard J: Multicenter trial of neo- adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. Ann. Oncol. 2007, 18, 7, 1196-1202*).

Mit Einführung des Chemotherapeutikums Pemetrexed (Alimta®) als Monotherapie oder in der Kombination mit Cisplatin in der Primärtherapie des malignen Mesothelioms 2004 eröffneten sich weitere therapeutische Wege. Im Vergleich zum Gemcitabin erwies sich das Pemetrexed als deutlich besser verträglich. Es wurde ein multimodales Therapieprinzip entwickelt, das eine neoadjuvante Chemotherapie mit 2 Kursen Pemetrexed und Cisplatin, danach Tumorresektion als P3D- Operation und nachfolgend eine adjuvante Chemotherapie mit 4-6 Kursen Pemetrexed und Cisplatin vorsah.

Chirurgisch- technisch war und ist aber auch durch eine „radikale“ P3D- Operation keine onkologische Radikalität im Sinne einer R0- Resektion zu erreichen. Histopathologisch sind immer Infiltrationen der Resektionsdränder nachweisbar, wobei es mit den pleuralen Umschlagfalten im Bereich des lateralen und medialen Recessus, oesophageal zur Pleura mediastinalis, mediastinal zur kontralateralen Pleura mediastinalis und perikardial nach kontralateral neuralgische Areale gibt, die sich chirurgisch- technisch nur schwer radikal reseziieren lassen. Dies muss den Patientinnen und Patienten eindeutig vermittelt werden. Im Grunde handelt es sich bei der P3D- Operation somit um eine erweiterte Debulking- Resektion, bei der die Tumormasse maßgeblich reduziert wird. Dies scheint der wesentliche Faktor für den Benefit im Outcome des multimodalen Therapieansatzes zu bedeuten.

Aufgrund der aber immer noch deutlich zu hohen perioperativen Morbidität und Mortalität sowie der signifikanten Einschränkung der Lebensqualität – primär infolge der verminderten körperlichen Belastbarkeit infolge der Pneumonektomie - wurde das Prinzip der routinemäßigen P3D- Operation verlassen. Stattdessen wurde eine modifizierte Strategie entwickelt, die sich an der Ausdehnung der Parenchyminfiltration orientiert. Während weder die komplette Pleurektomie noch die Zwerchfell- und Perikardresektion mit plastischem Ersatz wesentliche funktionelle Einschränkungen bedeuten, stellt das Ausmaß der Lungenresektion den entscheidenden Faktor für das perioperative Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko, die körperliche Belastbarkeit hinsichtlich der kardiopulmonalen Funktion und damit für die Lebensqualität dar. Aus diesem Grunde wird heute bei uns und in weiteren thoraxchirurgischen Zentren keine generelle Pneumonektomie durchgeführt, sondern die makroskopisch infiltrierten Parenchymareale extraanatomisch reseziert. Voraussetzung ist eine begrenzte Tumorinfiltration, so dass nach Resektion ein Parenchymvolumen übrig bleibt, das den Hemithorax komplett ausfüllt.

Zur präoperativen Planung der chirurgischen Strategie ist eine exakte thorakoskopische Diagnostik des Ausmaßes der Parenchyminfiltration erforderlich. Stellt sich das Lungengewebe makroskopisch intraoperativ unauffällig dar, werden aus 5 verschiedenen Bereichen Biopsien zur histologischen Diagnostik entnommen.

Die Ergebnisse sind bis jetzt ermutigend. Der erste Patient unserer Klinik wurde modifiziert im Februar 2005 operiert und verstarb nach fast 14 Jahren (Januar 2019). Die perioperative Mortalität (Hospitalmortalität) liegt in unserer Klinik bei enger Indikationsstellung aktuell bei 0%.

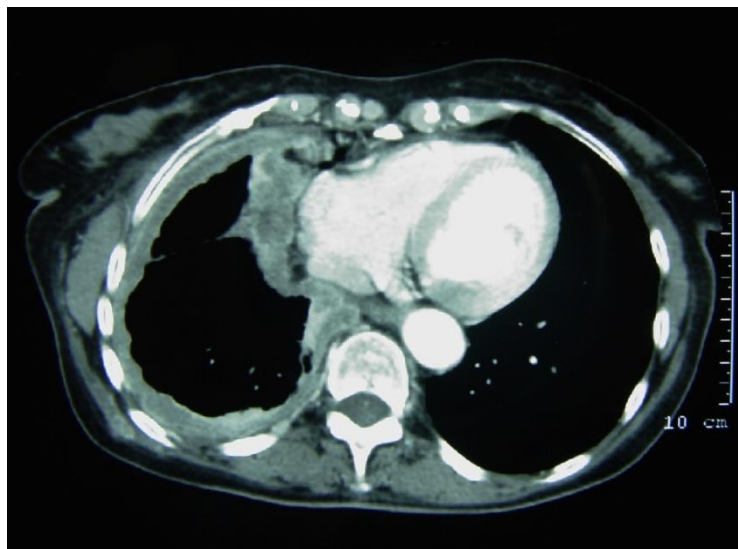
Die Indikation zur Operation hat strikte Selektionskriterien zu berücksichtigen und besteht u.E. nur dann, wenn folgende Kautelen erfüllt sind:

1. Stadieneinteilung nach videoassistierter Thorakoskopie mit Biopsien aus repräsentativen Arealen der Lunge, der Pleura parietalis mit Interkostalmuskulatur, des Zwerchfells mit der Pleura diaphragmatica, des präperikardialen Fettgewebes mit Pleura mediastinalis sowie der Lymphknoten in N1- und N2- Position; die Stadieneinteilung anhand einer Computertomographie des Thorax alleine reicht nicht aus;

2. Immunhistochemische Betätigung der Diagnose;
3. Tumorstadium Ia bis maximal Stadium III (u.E. kein N2- Status);
4. Funktionelle kardiorespiratorische Operabilität für eine Pneumonektomie;
5. Guter Allgemeinzustand des Patienten;
6. Gute Compliance des Patienten;
7. Psychovegetativ uneingeschränkter Status.

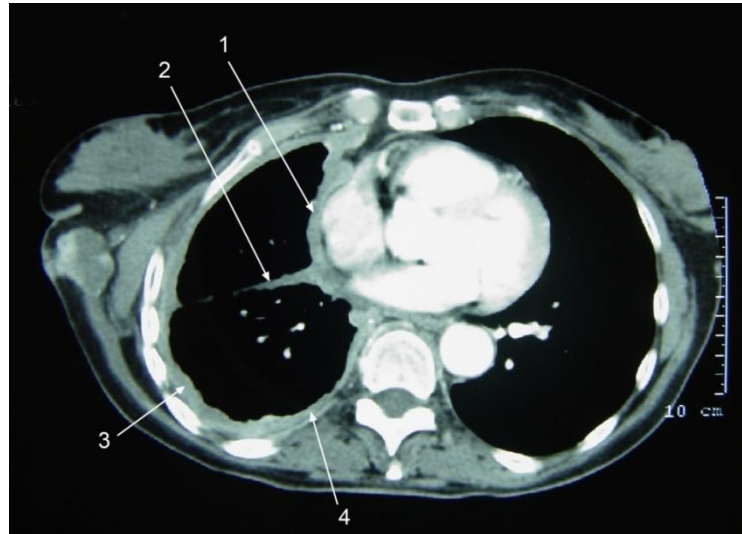
## 7 Fallbeispiele

**Kasuistik 1:** 63-jährige Patientin mit zunehmender Luftnot seit 3-4 Monaten und rechts- thorakalen Schmerzen. Keine Gewichtsabnahme, keine B- Symptomatik. Anamnestisch keine Asbestexposition; nach genauem Nachfragen brachte sie aber ihrem Vater, einem Hafenarbeiter, vor ca. 50 Jahren jeden Tag das Mittagessen und spielte dann immer noch einige Zeit auf dem Werftgelände.

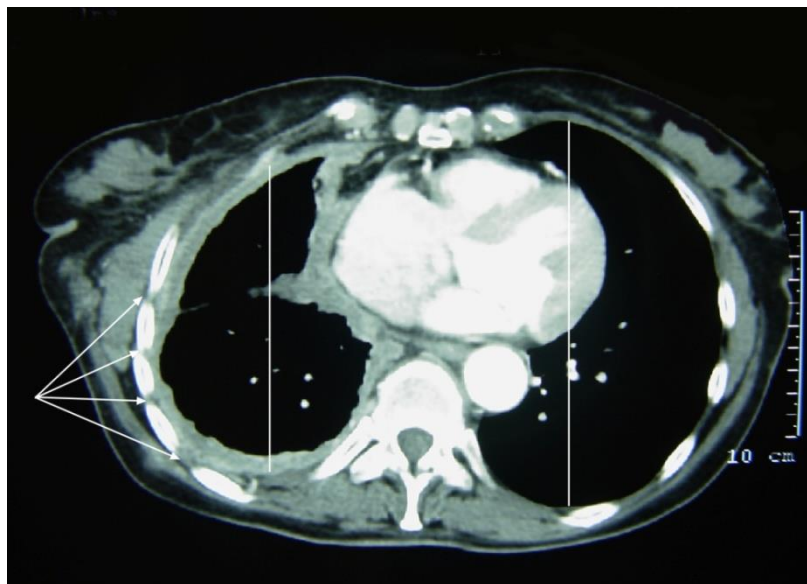


**Abb. 1** CT- Thoraxaufnahme in Höhe des 8. Brustwirbelkörpers; ausgedehnte zirkuläre irreguläre Verdickung der Pleuren rechts- thorakal.



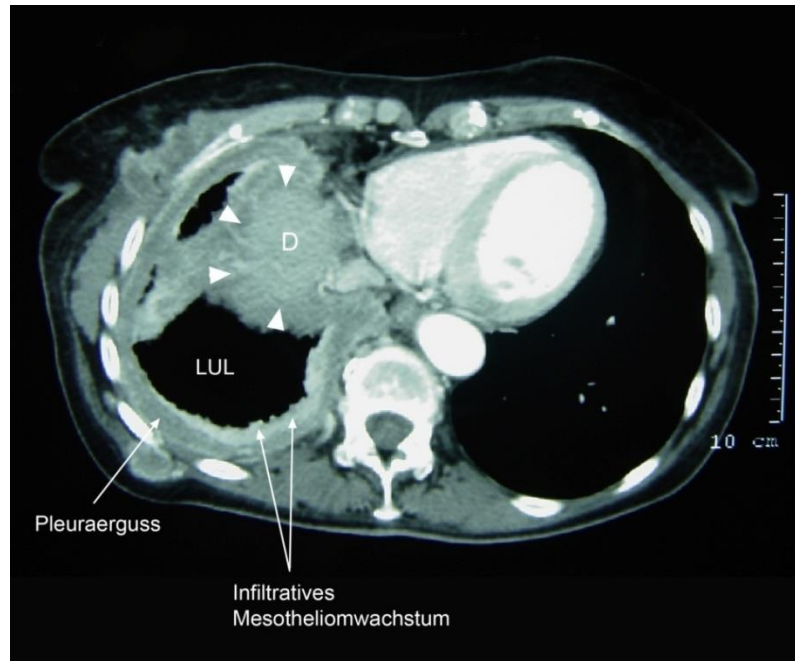


**Abb. 2** Ubiquitäre unregelmäßige Verdickung der Pleura mediastinalis (1), der Pleura visceralis (2, im Lappenspalt) und der Pleura costalis (3) mit Infiltration des Lungenparenchyms, des präperikardialen Fettgewebes und Pleuraerguss (4); histologisch verifiziertes malignes Pleuramesotheliom im Stadium pT3N0M0, Stadium III.

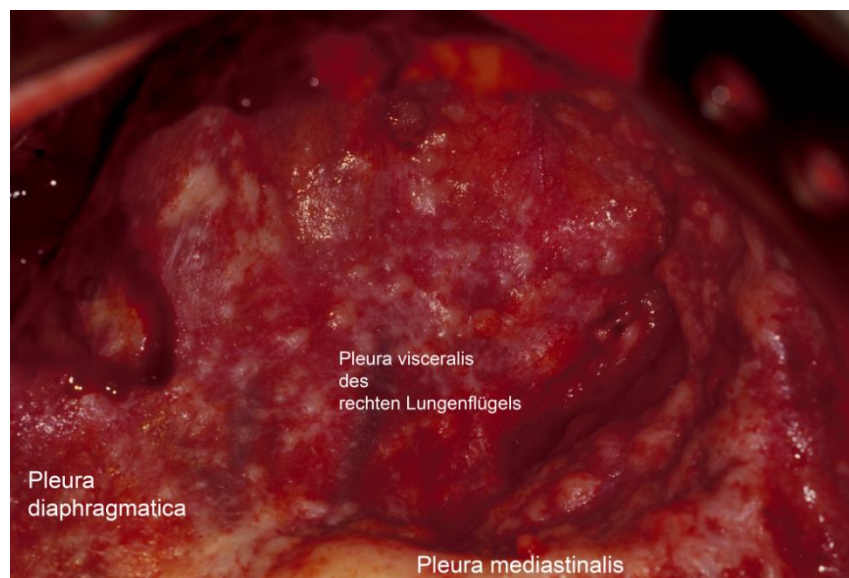


**Abb. 3** Deutlich verminderter Tiefendurchmesser des rechtsseitigen Hemithorax durch Schrumpfung infolge des Tumorwachstums (vgl. Markierung), Interkostalräume erheblich verschmälert (Pfeilmarkierung); es resultiert eine signifikante Restriktion in der Lungenfunktionsanalyse.





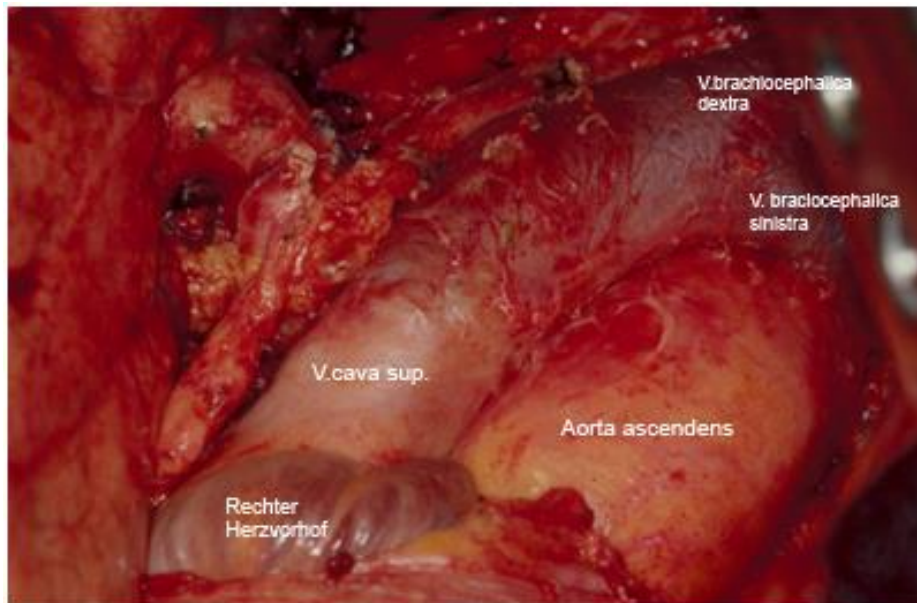
**Abb. 4**    Deutlich erkennbare Tumorinfiltration des Lungenparenchyms; in der basalen Schichtführung kommt auch die Infiltration des Zwerchfells rechts- thorakal (D, kleine Pfeilmarkierung) zur Darstellung.



**Abb. 5**    Intraoperativer Situs; massive Tumorinfiltration intrathorakal mit diffuser Durchsetzung des Lungenparenchyms; chirurgisch- technisch kam hier lediglich eine P3D- Operation in Betracht, ein Erhalt von Lungengewebe war nicht möglich.

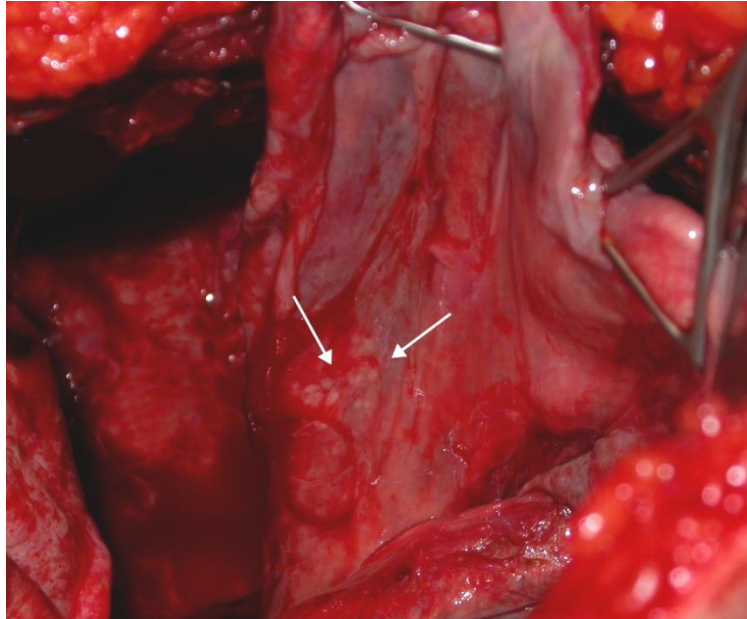


**Abb. 6**    Detailansicht des Pleura- Resektates; knolliges Tumorwachstum mit zum Teil flächenhaften pleuralen Plaques (unterer Bildrand links).

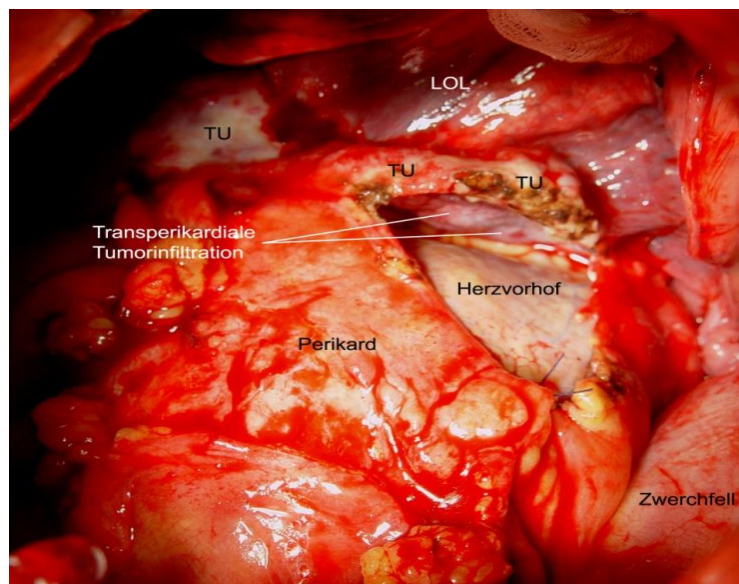


**Abb. 7**    Komplette Mediastinaldissektion mit Resektion der Pleura mediastinalis, des präperikardialen Fettgewebes sowie des Thymusrestgewebes im Rahmen der Resektion eines Pleuramesothelioms.

### Intraoperative Einzelaspekte



**Abb. 8**    Herdförmige Infiltration der Pleura visceralis sowie des subpleuralen Lungenparenchyms durch ein malignes Pleuramesotheliom (Pfeilmarkierung); da keine weiteren Infiltrationen bestanden, wurde der Bereich im Sinne einer extraanatomischen Resektion entfernt; somit konnte eine modifizierte Tumorsektion mit kompletter Pleurektomie, Perikardektomie und Zwerchfellresektion durchgeführt werden (aktueller Status: 51 Monate postoperativ kein Nachweis eines Rezidivs).



**Abb. 9**    Ausgedehnte Infiltration des Perikards durch ein malignes Pleuramesotheliom; partielle Perikardektomie über dem linken Herzvorhof; nach intraperikardialer Exploration Nachweis einer Infiltration per continuitatem des pulmonalarteriellen Hauptstammes bis unmittelbar zum Truncus pulmonalis; damit liegt ein inoperabler Status vor, da zentral keine onkologisch radikale Resektion mehr möglich ist.



**Abb. 10** 52-jährige Patientin mit histologisch gesichertem biphasischen Pleuromesotheliom rechts- thorakal; auswärtige videoassistierte Thorakoskopie (VATS) vor 4 Monaten, jetzt sichtbares Tumorwachstum im Bereich der rechten Thoraxwand in Höhe der ehemaligen Trokarzugänge. Zur Vermeidung von Implantationsmetastasen resp. eines Tumorwachstums per continuitatem am Ort des geringsten Gewebewiderstandes (im vorliegenden Fall der chirurgischen Zugangswege) wird eine Radiatio der Trokarzugänge und Drainagekanäle empfohlen. Unseren eigenen Erfahrungen zufolge bedeutet die großzügige Elektro- resp. Laserkauterisation eine gute Prophylaxe, um ein derartiges Tumorwachstum zu verhindern.

Chirurgisch blieb bei der Patientin aufgrund des weit fortgeschrittenen Tumorstadiums lediglich die Option zur palliativen Debulking- Resektion der Mesotheliominfiltrationen im Bereich der Brustwand.