

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Zahlen und Fakten zum Pleuramesotheliom im 21. Jahrhundert:

**Epidemiologie, Diagnostik, Therapie // Numbers and facts
regarding the malignant pleural mesothelioma in the 21st
century: epidemiology, diagnostics, therapy**

Watzka SB

Journal für Pneumologie 2019; 7 (2), 5-10

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Zahlen und Fakten zum Pleuramesotheliom im 21. Jahrhundert: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie

S. B. Watzka

Kurzfassung: Das maligne Pleuramesotheliom ist ein lokal wachsender bösartiger Tumor der Pleura mit weltweit steigender Inzidenz und schlechter Prognose. Der multimodale Therapie-Ansatz mit den Modalitäten Chemotherapie, Chirurgie und Strahlentherapie ist Gold-Standard. Die optimale Kombination dieser Modalitäten ist noch nicht ausreichend definiert. Da die etablierten therapeutischen Ansätze weitgehend auf retrospektiven Studien beruhen, sind dringend prospektive randomisierte Multicenter-Studien gefordert, um den Stellenwert dieser Therapiemodalitäten eindeutig festzulegen.

Schlüsselwörter: Pleuramesotheliom, Chemotherapie, Chirurgie, Strahlentherapie

Abstract: Numbers and facts regarding the malignant pleural mesothelioma in the 21st century: epidemiology, diagnostics, therapy. The malignant pleural mesothelioma is a locally progressive malignant tumor of the pleura with worldwide increasing incidence and dismal prognosis. Multimodal therapy including chemotherapy, surgery and radiation therapy is the standard of care. However, the optimal combination of these therapeutic modalities has not yet been defined properly. Since most

of the present evidence comes from retrospective studies, multicentric randomized controlled trials are urgently warranted to evaluate thoroughly the real therapeutic benefit of each of these modalities. *J Pneumologie* 2019; 7 (2): 5–10.

Keywords: Malignant pleural mesothelioma, chemotherapy, surgery, radiation therapy

■ Einleitung

Das Pleuramesotheliom, das erstmals 1960 bei Arbeitern einer Asbestmine in Südafrika beschrieben wurde, ist eine neoplastische Veränderung der Pleura, die meistens nach der Exposition mit Asbest auftritt [1]. Es ist durch ein aggressives lokales Wachstum, durch ein meist geringes Ansprechen auf unimodale Therapie [2], sowie durch eine im Durchschnitt sehr schlechte Prognose gekennzeichnet, was hauptsächlich daran liegt, dass die meisten Patienten erst in fortgeschrittenen Tumor-Stadien diagnostiziert werden [4]. Im Frühstadium der Erkrankung können jedoch im multimodalen Therapiesetting signifikant verlängerte Überlebenszeiten bei gleichbleibend guter Lebensqualität erzielt werden [4].

In der folgenden Übersicht wird versucht, ein praxisrelevantes Update [5] zu Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des Pleuramesothelioms zu formulieren. Dabei werden ganz besonders die 2018 erschienenen entsprechenden Guidelines der American Society of Clinical Oncology (ASCO) berücksichtigt [6].

■ Epidemiologie

Die Inzidenz des Pleuramesothelioms variiert zwischen 1–30 Fällen auf 1 Million Menschen/Jahr, wobei die Tendenz steigend ist [7]. Nach neuesten Zahlen ist das Pleuramesotheliom für jährlich 38.400 Todesfälle weltweit verantwortlich [8], wobei 95 % der Betroffenen eine positive Asbest-Anamnese (beruflich oder privat) haben [9]. Männer sind bis zu achtmal häufiger vom Pleuramesotheliom betroffen als Frauen.

Eine Besonderheit des Pleuramesothelioms ist die extrem lange Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Entstehung einer klinisch manifesten Erkrankung: Sie beträgt nämlich 20–50 Jahre [10]. Aus diesem Grund muss die Exploration der Berufsanamnese bis weit in die Vergangenheit des Patienten erfolgen und nicht nur dessen persönliche Berufstätigkeit in asbestexponierten Risikoberufen (z. B. metallverarbeitende Betriebe, Baustellen, Schiffswerften etc.) erfassen, sondern auch dessen privates und häusliches Umfeld (z. B. Hausrenovierungen, Berufstätigkeit der im selben Haushalt wohnenden Familienmitglieder etc.). Es muss aber – auch aus eigener klinischer Erfahrung – betont werden, dass eine fehlende Asbestanamnese letztendlich das Vorliegen eines Pleuramesothelioms keinesfalls ausschließt: Im Zweifel sollte stets für eine weiterführende diagnostische Abklärung optiert werden.

Hauptsächlich sind Asbestfasern vom Crocidolit-Typ für die Entstehung des Pleuramesothelioms verantwortlich [1]. Da die relativ langen „Asbestnadeln“ nur unvollständig durch die Makrophagen in der Pleura phagozytiert werden können, entsteht nach aktuellem Stand der Forschung dabei eine chronische Pleuritis, die durch die jahrzehntelange Freisetzung von entzündlichen Mediatoren zur Entstehung eines Pleuramesothelioms führen kann [11]. Es werden laut WHO-Klassifikation im Wesentlichen drei verschiedene histologische Subtypen des Pleuramesothelioms unterschieden: der epitheloide Subtyp (50 %), der sarkomatoide Subtyp (15 %) und der biphasische Subtyp, der morphologische Elemente der beiden vorgenannten Subtypen enthält (35 %) [12]. Diese histologischen Subtypen unterscheiden sich auch prognostisch signifikant [13].

Die initialen Symptome des Pleuramesothelioms sind meistens unspezifisch. Die Patienten können sich mit folgenden Symptomen präsentieren: Dyspnoe, Reizhusten, Zwerchfellhochstand im Thorax-Röntgen, unklare Pleuraergüsse, Spontanpneumothorax im höheren Alter, chronische Thoraxschmerzen, allgemeine Erschöpfung. Gar nicht selten wird ein Pleuramesotheliom als Zufallsbefund im Rahmen einer Routine-Abklärung bei an sich beschwerdefreien Patienten entdeckt

Eingelangt am 30.05.2019, angenommen nach Review am 24.06.2019

Aus der Abteilung für Thoraxchirurgie, KH Nord – Klinik Floridsdorf, Karl-Landsteiner-Institut für thorakale Onkologie, Wien

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. OA Dr. Stefan B. Watzka, BA, FACS, Oberarzt, Abteilung für Thoraxchirurgie, Karl-Landsteiner-Institut für Thorakale Onkologie, KH Nord – Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien, Brünner Straße 68, E-Mail: stefan.watzka@wienkav.at

[14]. Es gibt zahlreiche mögliche Fehldiagnosen (z. B. Pneumonie, Pleuraempyem, Hämatothorax, Pneumothorax etc.), und bis der Patient nach dem ärztlichen Erstkontakt endlich in ein spezialisiertes Referenzzentrum überwiesen wird, vergehen oft 6–9 Monate. Deshalb ist es sehr wichtig, dass bei Patienten mit länger dauernden thorakalen Beschwerden stets auch an das Vorliegen eines Pleuramesothelioms gedacht und eine weiterführende Abklärung veranlasst wird.

■ Diagnostik

Da durch eine rechtzeitige Diagnose das Überleben bei Pleuramesotheliom signifikant verbessert werden kann, ist Früherkennung bei symptomatischen Patienten entscheidend. Andererseits sollte im legitimen Bestreben, bei asymptomatischen Risiko-Patienten schon im Vorfeld das Vorliegen eines Pleuramesothelioms zu diagnostizieren, der sog. Lead-Time-Bias vermieden werden, bei dem nur der Zeitraum, in dem der Patient weiß, ein Pleuramesotheliom zu haben, verlängert wird, ohne dabei jedoch einen realen Überlebensvorteil zu haben [15]. Jedenfalls sollten alle Patienten mit Verdacht auf Pleuramesotheliom in einem Schwerpunktzentrum interdisziplinär (Thoraxchirurgie, Onkologie, Pneumologie, Radiologie, Strahlentherapie) evaluiert werden.

Als erster Schritt bei klinisch-radiologischem Verdacht muss ein Thorax-CT durchgeführt werden. Die Veränderungen, die sich darin zeigen können, sind zwar typisch, aber auch nicht pathognomonisch: diffuse oder noduläre Verdickungen der Pleura (parietal und/oder interlobär); abgekapselte Pleuraergüsse ohne Vorliegen von relevant erhöhten Entzündungsparametern; disseminierte pulmonale Rundherde.

Da das Thorax-CT alle diese Veränderungen dokumentiert, aber das Vorliegen eines Pleuramesothelioms weder bestätigen noch ausschließen kann [16], ist bei gegebener klinischer Relevanz eine histologische Diagnosesicherung unabdingbar [17], am besten mittels einer diagnostischen Videothorakoskopie (VATS) oder eventuell auch mittels Thorakotomie mit ausgiebiger Biopsie der parietalen Pleura [18]. Alternativ kann nach den ASCO-Guidelines auch eine zytologische Diagnose aus dem Pleuraerguss gewonnen werden oder eine CT-gezielte Punktion der pleuralen Läsionen durchgeführt werden, falls der Patient einen operativen Eingriff nicht tolerieren sollte [6].

In der Immunhistochemie sind folgende Marker diagnostisch: Calretinin, Keratin-5/6, WT1 (falls positiv), sowie CEA, EPCAM, Claudin-4, TTF-1 (falls negativ) [12, 19]. Ein neuer und intensiv beforschter Marker ist das BRCA1-associated protein-1 (BAP1), dessen Nachweis diagnostische, aber auch prognostische Relevanz haben soll [20, 21]. Ein weiterer, beim NSCLC sehr populärer, immunhistochemischer Marker, der neuerdings auch beim Pleuramesotheliom untersucht wird, ist PD-L1, der bei Positivität eine deutlich schlechtere Prognose bedeutet [22]. In einer rezent durchgeführten Genom-Analyse mittels Next-Generation Sequencing waren BAP1, NF2 und CDKN2A die drei am häufigsten mutierten Gene [23]. Eine andere Arbeitsgruppe konnte mit derselben Methodik nicht nur zusätzlich zu den vorerwähnten Genen weitere mutierte Gene identifizieren, sondern konnte die Pleuramesotheliom-Proben in vier molekulare Subtypen unterteilen: sarkomatoid, epitheloid, biphasisch-epitheloid und biphasisch-sarkomatoid [24].

Zu den bereits bekannten und intensiv beforschten Biomarkern Mesothelin [25], Osteopontin [26] und Fibulin-1 [27]

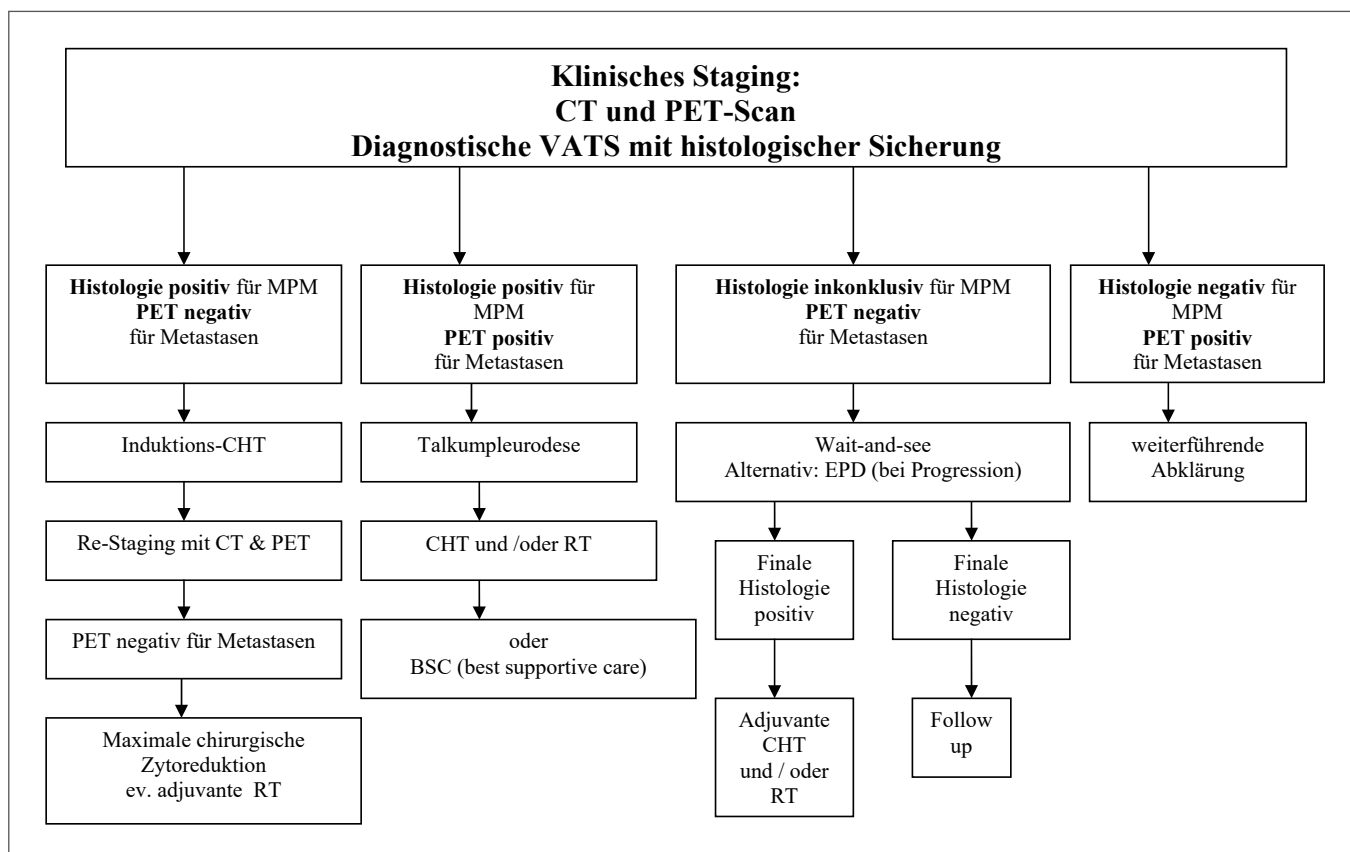


Abbildung 1: Diagnose- und Therapie-Algorithmus im Otto-Wagner-Spital/Klinik Floridsdorf (modifiziert nach [5] und aktualisiert nach [6]).

etc.) kommen einige neue Kandidaten-Moleküle hinzu. HMGB 1 ist ein solches Molekül, von dem man sich nicht nur eine Verbesserung der Diagnose, sondern auch eine präzisere Abschätzung der Prognose verspricht: So besteht ein indirekt proportionales Verhältnis zwischen HMGB 1-Serumspiegel und Überlebensdauer bei einem Cut-off-Wert von 9 ng/ml [28]. In unserer eigenen Arbeitsgruppe wurde in den letzten Jahren der Serumspiegel der zellfreien Integrin-Linked Kinased (ILK) untersucht. Dabei konnten wir erstmals zeigen, dass bei einem Serumspiegel von mehr als 2,48 ng/ml mit einer Sensitivität 80 % und einer Spezifität von 95 % zwischen einem Pleuramesotheliom und anderen pleuropulmonalen Erkrankungen unterschieden werden konnte. Eine prognostische Relevanz von Serum-ILK konnte hingegen nicht gefunden werden [29]. In einer weiteren Studie konnte nicht nur eine signifikant höhere Serum-ILK-Konzentration bei Patienten mit Pleuramesotheliom im Vergleich zu asbestexponierten Gesunden gefunden werden, sondern überdies auch bei Pleuramesotheliom-Patienten in den Stadien III + IV im Vergleich zu den Stadien I + II [30].

Das grundsätzliche methodische Problem der bisherigen Biomarker-Studien – nicht nur beim Pleuramesotheliom – ist jedoch, dass sie praktisch alle in einem retrospektiven Setting durchgeführt wurden und ein möglicher „selection bias“ nie ganz ausgeschlossen werden kann [31]. Um diesen Problemen vorzubeugen, wurde die prospektive DIAPHRAGM-Studie konzipiert, die bei bisher 650 Patienten prospektiv den diagnostischen Wert von Fibulin-3 mit SOMAscan, einem neuartigen proteomischen Array, vergleichen will; die Ergebnisse werden in Kürze erwartet [32]. Dennoch wird die Erhebung von Biomarkern sowie die Durchführung von Genomanalysen aus den oben genannten Gründen sowie aufgrund noch zu geringer Sensitivität und Spezifität und teilweise mangelnder Standardisierung von den ASCO-Guidelines derzeit nicht empfohlen [6].

Für das Staging wird ein Thorax-CT mit Kontrastmittel gefordert, das nach den modifizierten RECIST 1.1 Guidelines [33] ausgewertet werden sollte (Abbildung 1). Die theoretisch viel versprechende Tumolvolumen-Messung per CT [34, 35] wird jedoch nicht empfohlen, da sie noch nicht ausgereift ist [6]. Ein sukzessive durchgeführter PET-Scan oder wahlweise ein PET-CT ist ein notwendiger Bestandteil des Stagings, um einen eventuellen Befall der kontralateralen Pleura oder eine Fernmetastasierung auszuschließen [36]. Bei Kandidaten für

Tabelle 1: TNM (8th ed., nach [37–39])

Primärtumor (T)		Stadium			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	IA	T1	N0	M0
T0	Kein Primärtumor vorhanden	IB	T2–3	N0	M0
T1	Tumor beschränkt auf die ipsilaterale parietale Pleura (inklusive mediastinale Pleura und/oder diaphragmale Pleura) mit oder ohne Befall der viszeralen Pleura	II	T1–2	N1	M0
T2	Tumor mit Befall aller ipsilateralen pleuralen Oberflächen mit zumindest einem der folgenden Charakteristika: Konfluierender viszeraler Tumor (inkl. Fissuren) Befall des Zwerchfells Vorwachsen in die Lunge	IIIA	T3	N1	M0
T3	Lokal fortgeschrittener, aber potentiell resektabler Tumor; Befall aller ipsilateralen pleuralen Oberflächen mit Vorwachsen <i>per continuitatem</i> in mindestens 1 der folgenden Strukturen: Fascia endothoracica Mediastinales Fettgewebe Thoraxwand (solitär und fokal, aber komplett resektabel) Perikard (äußeres Blatt)	IIIB	T1–3	N2	M0
T4	Lokal fortgeschrittener, nicht resektabler Tumor; Befall aller ipsilateralen pleuralen Oberflächen mit Vorwachsen <i>per continuitatem</i> in mindestens 1 der folgenden Strukturen: Thoraxwand (diffus oder multifokal), mit/ohne Rippendestruktion Peritoneum (transdiaphragmal) Kontralaterale Pleura jedes Mediastinalorgan Wirbelsäule Perikard (inneres Blatt), mit/ohne Perikarderguss, mit/ohne Myokardbefall	IV	T4 jedes T	N0–2 jedes N	M0 M1
Regionale Lymphknoten (N)					
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden				
N0	Keine regionalen Lymphknoten befallen				
N1	Ipsilaterale bronchopulmonale, hiläre und mediastinale (inkl. Mammaria-interna-, peridiaphragmatische, perikardiale Fett-, sowie interkostale Lymphknoten befallen				
N2	Kontralaterale bronchopulmonale, hiläre und mediastinale oder ipsilaterale oder kontralaterale supraklavikuläre Lymphknoten befallen				
Fernmetastasen (M)					
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden				
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden				
M1	Fernmetastasen vorhanden				

eine chirurgische Therapie können MRT, Mediastinoskopie, endobronchialer Ultraschall (EBUS) oder in Einzelfällen sogar eine diagnostische Laparoskopie zur besseren Beurteilung des Zwerchfells notwendig sein [5].

Am Ende des Staging-Prozesses wird der Patient anhand der nunmehr gültigen 8. Edition des TNM-Systems [37–39] einem klinischen Stadium zugeordnet. In der Neufassung des TNM-Systems wurden beim T-Deskriptor die bisherigen T1a- und T1b-Stadien zu einem einzigen T1-Stadium fusioniert. Die prognostische Relevanz der Tumordicke wurde zwar zur Kenntnis genommen, aber noch nicht in das TNM-System integriert [37]. Beim N-Deskriptor wurden erstmals die Mammaria-interna-Lymphknoten, die peridiaphragmatischen Lymphknoten, die Lymphknoten im perikardialen Fett sowie die Interkostal-Lymphknoten als N1 kategorisiert [38] (Tabelle 1).

Die Gesamt-Prognose des MPM ist mit einer medianen Überlebensdauer von 6–12 Monaten sehr schlecht [3], jedoch mit einem deutlichen Unterschied in Bezug auf die T-Stadien: So haben T1-Tumoren ein medianes Überleben von 29,1 Monaten, während T4-Tumoren im Median nur 13,4 Monate überleben [37–39].

Da alle Stadieneinteilungen im Wesentlichen auf Daten aus dem chirurgischen Eingriff beruhen, reflektieren sie jedoch die Prognose der konservativ behandelten Patienten unzureichend [40]. Aus diesem Grund wurden prognostische Scores entwickelt, die neben der Histologie eine Reihe anderer klinischer Variablen berücksichtigen. Der von der amerikanischen „Cancer and Leukemia Group B“ (CALGB) entwickelte Score identifizierte in multivariater Analyse die folgenden prognostisch ungünstigen klinischen Variablen: Befall der Pleura (im Unterschied zum isolierten Befall des Perikards oder des Peritoneums), erhöhtes LDH, schlechter Performance-Status, Thoraxschmerzen, Thrombozytose, nicht-epitheloide Histologie und Alter > 75 Jahre [41]. Alternativ dazu gibt es den von der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) entwickelten Prognose-Score, der folgende prognostisch ungünstigen klinischen Variablen benennt: schlechter Performance-Status, mögliche oder wahrscheinliche Mesotheliom-Diagnose, Leukozytose, männliches Geschlecht und sarkomatoider Subtyp [42, 43]. Eine rezente Entscheidungsbaum-Analyse ergab folgende Variablen als Prädiktoren für ein längeres Überleben: kein Gewichtsverlust, ein Hämoglobin > 15,3 g/dl und ein Serum-Albumin > 4,3 g/dl. Folgende Variablen hingegen sind prädiktiv für ein kürzeres Überleben: Gewichtsverlust bei einem Performance-Score von 0 oder 1, kombiniert mit einem sarkomatoiden Subtyp [44].

■ Therapie

An grundsätzlichen Therapieoptionen stehen Chemotherapie, Chirurgie und Strahlentherapie zur Verfügung. Dabei muss unbedingt betont werden, dass die optimale Therapie des Pleuramesothelioms stets eine multimodale ist: Die Kombination von zumindest zwei Therapiemodalitäten (z. B. Chemotherapie und Chirurgie, Chirurgie und Strahlentherapie, Chemotherapie und Chirurgie und Strahlentherapie etc.) bringt stets bessere Ergebnisse als die exklusive Anwendung von einzelnen Therapiemodalitäten [45, 46]. Rezente Daten aus der retrospektiven IASLC-Datenbank zeigen, dass Patienten nach multimodaler Therapie im Median 19 Monate überleben, während ausschließ-

lich chirurgisch behandelte Patienten nur 12 Monate nach Diagnosestellung überleben [47]. Dies wurde in einer multivariaten und Propensity-Score-Analyse von 14228 Pleuramesotheliom-Patienten aus der SEER-Datenbank kürzlich bestätigt [48].

Chemotherapie

Die Chemotherapie beim Pleuramesotheliom verlängert nachweislich das Überleben und verbessert die Lebensqualität. Als First-Line-Therapie kommt die neoadjuvante Kombination von Cisplatin und Pemetrexed zum Einsatz (4–6 Zyklen) [49–55]. Die Chemotherapie kann aber auch im adjuvanten Setting durchgeführt werden [56]. Substanzen, die derzeit in Erprobung sind und die molekularbiologische Targets ansprechen, sind: Imatinib [57], Bortezomib [58], Tremelimumab [59], Bevacizumab [60, 61], BNC105P [62], Sorafenib [63] und Pembrolizumab [64], wobei im Falle von Pembrolizumab das Ansprechen auf die Therapie interessanterweise unabhängig vom PD-L1-Expressions-Status zu sein scheint. Bei schlechtem Performance-Status kann auch eine Therapie mit einer Einzelsubstanz durchgeführt werden.

Eine Second-Line-Therapie wird nur im Rahmen von klinischen Trials empfohlen. Eine Wiederbehandlung mit Cisplatin/Pemetrexed ist grundsätzlich möglich, wenn die Erkrankung nach der First-Line-Therapie für mehr als 6 Monate stabil geblieben ist, aber eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed wird von den ASCO-Guidelines nicht empfohlen [6].

Chirurgische Therapie

In den ASCO-Guidelines 2018 wird die chirurgische Indikationsstellung wie folgt präzisiert: eine maximale chirurgische Zytoreduktion [17] ist nur bei ausgewählten Patienten im Frühstadium, nur im Rahmen multimodaler Therapie und nur bei entsprechender kardiopulmonaler Fitness indiziert, was impliziert, dass auch älteren Patienten bei grundsätzlich gegebener Fitness ein chirurgischer Eingriff nicht vorenthalten werden sollte [65]. Bei Zwerchfellbefall und multifokalem Befall der Thoraxwand ist ein operatives Vorgehen nur nach neoadjuvanter Chemotherapie indiziert. Klare Kontraindikationen zur maximalen chirurgischen Zytoreduktion sind: ein Befall der kontralateralen oder supraklavikulären Lymphknoten (= N2 in der 8. Edition des TNM-Systems), ein M1-Stadium mit kontralateralen thorakalen oder extrathorakalen Metastasen sowie ein sarkomatoider Subtyp. Für asymptomatische Patienten mit epitheloidem Subtyp, die nur einen minimalen Befall haben und für eine Operation nicht geeignet sind, empfehlen die ASCO-Guidelines 2018 neuerdings ein abwartendes „Wait-and-see“ [6].



Abbildung 2: OP-Präparat nach EPD (= vollständiger Pleura parietalis/visceralis-Sack) (Nachdruck aus [5] mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlages, © Georg Thieme Verlag KG)

Es muss betont werden, dass aufgrund des diffusen Wachstums der Erkrankung selbst im Idealfall nur eine makroskopisch und niemals eine mikroskopisch komplette Resektion erzielt werden kann. Aus diesem Grund wird in allen aktuellen Guidelines immer nur von „Zytoreduktion“ und nicht von „Resektion“ gesprochen und daher kann es auch keine R0-Resektion geben. Als in Frage kommende operative Verfahren zur maximalen chirurgischen Zytoreduktion werden in den ASCO-2018-Guidelines jedenfalls grundsätzlich lungenerhaltende Verfahren (EPD, P/D) oder die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) aufgelistet, wobei die lungenerhaltenden Verfahren – wie die erweiterte Pleurektomie/Dekortikation (EPD) [66] (Abbildung 2) oder die Pleurektomie/Dekortikation (P/D) – aus-

drücklich als die chirurgische Therapie der ersten Wahl empfohlen werden [6]. Mittlerweile liegt überwältigende Evidenz für eine Überlegenheit der EPD gegenüber der EPP in Hinblick auf Langzeit-Überleben und perioperative Mortalität bzw. Morbidität vor [67–72], während die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) nur in ausgewählten Einzelfällen, beispielsweise bei einem Befall der Lunge, indiziert ist und auch nur, sofern keine funktionellen Kontraindikationen bestehen [73]. Eine in der Literatur diskutierte intrakavitäre Therapie – d. h. die intraoperative Anwendung von lokaler hyperthermer zytotoxischer Therapie [56, 74] oder photodynamischer Therapie [4, 75] nach Komplettierung der maximalen chirurgischen Zytoreduktion – wird von den ASCO-Guidelines derzeit nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Trials empfohlen, da eine Verlängerung des Gesamt-Überlebens nach solchen Maßnahmen bis jetzt noch nicht schlüssig nachgewiesen werden konnte [6].

Neben den erwähnten Verfahren der maximalen chirurgischen Zytoreduktion, die prinzipiell einen kurativen Ansatz verfolgen, empfehlen die ASCO-2018-Guidelines auch eine Reihe von palliativen chirurgischen Verfahren, die bei symptomatischem Pleura- oder Perikarderguss bei ECOG PS ≥ 2 oder bei Undurchführbarkeit einer maximalen chirurgischen Zytoreduktion (wegen ausgedehnten Befalls oder signifikanter Komorbidität) zur Anwendung kommen können. Dazu gehören die Anlage eines tunnelierten permanenten Pleura- oder Perikardkatheters, die Durchführung einer endoskopischen [76] oder offenen Tumormassen-Reduktion (Debulking) und/oder Talkum-Pleurodesse [7], sowie die Anlage eines Perikardfensters. Es muss betont werden, dass diese palliativen Maßnahmen allesamt zwar keinerlei Einfluss auf das Gesamt-Überleben haben, aber für den Patienten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zur Folge haben können. Aus diesem Grund sollte in symptomatischen Stadien die Indikationsstellung großzügig erfolgen.

Strahlentherapie

Strahlentherapie im multimodalen Setting der Pleuramesotheliom-Therapie kann die Lokalrezidiv-Rate vermindern und

kann daher nach maximaler chirurgischer Zytoreduktion mit gutem Ergebnis angeboten werden. Nach lungenerhaltender Chirurgie sollte bei ausgewählten Patienten eine adjuvante intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) [77] durchgeführt werden, während nach extrapleuraler Pneumonektomie eine Hochdosis-Strahlentherapie indiziert ist [78].

Eine neoadjuvante Strahlentherapie [79] ist noch als experimentelles Verfahren anzusehen und wird bei geplanter lungenerhaltender Chirurgie generell nicht empfohlen. Eine früher häufig empfohlene prophylaktische Bestrahlung der operativen Zugangsstellen ist nach derzeitiger Datenlage obsolet [6], aber bei histologisch gesichertem Befall dieser Zugangsstellen ist eine adjuvante Strahlentherapie durchaus sinnvoll.

Im palliativen Setting kann bei symptomatischen Patienten durch Strahlentherapie lange Symptomfreiheit erzielt werden, während bei räumlich umschriebenem Lokalrezidiv selbst asymptomatischen Patienten eine Strahlentherapie angeboten werden sollte.

Relevanz für die Praxis

Grundsätzlich ist Früherkennung das „Um und Auf“ der effektiven Therapie beim Pleuramesotheliom, wobei beim Screening asymptomatischer Risiko-Patienten tunlichst ein Lead-Time-Bias vermieden werden sollte.

Nur mittels multimodaler Therapie kann ein kurativer Therapieansatz mit signifikant verlängerten Überlebenszeiten erzielt werden.

Verschiedenartige palliative Therapieansätze ermöglichen auch Patienten in fortgeschrittenen Tumor-Stadien eine akzeptable Lebensqualität.

Jedenfalls ist ein therapeutischer Nihilismus beim Pleuramesotheliom im 21. Jahrhundert nicht mehr angebracht.

Interessenkonflikt

Keine relevanten.

Literatur:

- Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587–93.
- Mujoomdar AA, Tilleman TR, Richards WG, Bueno R, Sugarbaker DJ. Prevalence of in vitro chemotherapeutic drug resistance in primary malignant pleural mesothelioma: result in a cohort of 203 resection specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 352–5.
- Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731–5.
- Friedberg JS, Simone CB, Culligan MJ, Barsky AR, Doucette A, McNulty S, 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: 912–9.
- Watzka S, Stubenberger E, Mueller M. Pleuramesotheliom. In: Mueller M, Watzka S (eds). *Expertise Thoraxchirurgie*. Thieme, Stuttgart, 2016; 281–9.
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1343–73.
- Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479–95.
- Odgerel CO, Takahashi K, Sorahan T, Driscoll T, Fitzmaurice C, Yoko-O M, et al. Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. *Occup Environ Med* 2017; 74: 851–8.
- Brown T, Darnton A, Fortunato L, Rushton L, Group BOCBS. Occupational cancer in Britain. Respiratory cancer sites: larynx, lung and mesothelioma. *Br J Cancer* 2012; 107 (Suppl 1): S56–70.
- Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992; 34: 718–21.
- Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 147–57.
- Travis WD BE, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC, Lyon, 2004.
- Pass HI, Vogelzang N, Hahn S, Carbone M. Malignant pleural mesothelioma. *Curr Prob Cancer* 2004; 28: 93–174.
- Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
- Succony L, Blyth KG, Rintoul RC. There is insufficient evidence to support a screening programme for malignant pleural mesothelioma. *Shanghai Chest* 2018; doi: 10.21037/shc.2018.05.04.
- Tsim S, Stobo DB, Alexander L, Kelly C, Blyth KG. The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy. *Lung Cancer* 2017; 103: 38–43.
- Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, 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 Cardiovasc Surg* 2013; 145: 909–10.
- Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, Scherpereel A, Barlesi F, Tassi G, et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2007; 110: 2248–52.
- Ordóñez NG. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Human Pathology* 2013; 44: 1–19.
- Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis* 2015; 36: 76–81.
- McGregor SM, Dunning R, Hyjek E, Vigneswaran W, Husain AN, Krausz T. BAP1 facilitates diagnostic objectivity, classification, and prognostication in malignant pleural mesothelioma. *Human Pathology* 2015; 46: 1670–8.
- Nguyen BH, Montgomery R, Fadia M, Wang J, Ali S. PD-L1 expression associated with worse survival outcome in malignant pleural mesothelioma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; 14: 69–73.
- Guo G, Chmielecki J, Goparaju C, Heguy A, Dolgalev I, Carbone M, et al.

- Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2015; 75: 264–9.
24. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016; 48: 407–16.
25. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Gregoire M, Copin MC, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1155–60.
26. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *New Engl J Med* 2005; 353: 1564–73.
27. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *New Engl J Med* 2012; 367: 1417–27.
28. Tabata C, Shibata E, Tabata R, Kane-mura S, Mikami K, Nogi Y, et al. Serum HMGB1 as a prognostic marker for malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer* 2013; 13: 205.
29. Watzka SB, Posch F, Pass HI, Huftejt M, Bernhard D, Hannigan GE, Muller MR. Detection of integrin-linked kinase in the serum of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 384–9.
30. Watzka SB, Posch F, Pass HI, Flores RM, Hannigan GE, Bernhard D, Weber M, Mueller MR. Serum concentration of integrin-linked kinase in malignant pleural mesothelioma and after asbestos exposure. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2013; 43: 940–5.
31. Kim ES, Roy UB, Ersek JL, King J, Smith RA, Martin N, et al. Updates regarding biomarker testing for non-small cell lung cancer: considerations from the National Lung Cancer Roundtable. *J Thoracic Oncol* 2019; 14: 338–42.
32. Tsim S, Kelly C, Alexander L, McCormick C, Thomson F, Woodward R, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in the rational assessment of mesothelioma (DIAPHRAGM) study: protocol of a prospective, multicentre, observational study. *BMJ Open* 2016; 6: e013324.
33. Armato SG, Nowak AK. Revised modified response evaluation criteria in solid tumors for assessment of response in malignant pleural mesothelioma (Version 1.1). *J Thoracic Oncol* 2018; 13: 1012–21.
34. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Steinberg SM, Feuerstein IR. Preoperative tumor volume is associated with outcome in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 310–7; discussion 317–8.
35. Rusch VW, Gill R, Mitchell A, Naidich D, Rice DC, Pass HI, et al. Group MMVCS: A multicenter study of volumetric computed tomography for staging malignant pleural mesothelioma. *Ann Thoracic Surg* 2016; 102: 1059–66.
36. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105–19.
37. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Pleural Mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2016; 11: 2089–99.
38. Rice D, Chansky K, Nowak A, Pass H, Kindler H, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2016; 11: 2100–1.
39. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M descriptors and for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2016; 11: 2112–9.
40. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009; 136: 888–96.
41. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723–31.
42. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145–52.
43. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 184–9.
44. Brims FJ, Meniawy TM, Duffus I, de Fonseca D, Segal A, Creaney J, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thoracic Oncol* 2016; 11: 573–82.
45. Vogelzang NJ. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Lancet* 2008; 371: 1640–2.
46. McAleer MF, Tsao AS, Liao Z. Radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 326–37.
47. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thoracic Oncol* 2012; 7: 1631–9.
48. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, Kaufman A, Lee DS, Nicastri D, et al. Determinants of survival in malignant pleural mesothelioma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) study of 14,228 patients. *PLoS One* 2015; 10: e0145039.
49. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, 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 Thoracic Oncol* 2008; 3: 756–63.
50. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thoracic Oncol* 2006; 1: 289–95.
51. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007–13.
52. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Breda C, Favaretto AG, Loriggiani L, Sartori F. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemithoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): Feasibility and results. *Lung Cancer* 2007; 57: 89–95.
53. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, Stahel RA. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3451–7.
54. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196–202.
55. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 1362–9.
56. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, Steele J, Spicer J. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2012; 7: 737–43.
57. Tsao AS, Harun N, Lee JJ, Heymach J, Pisters K, Hong WK, et al. Phase I trial of cisplatin, pemetrexed, and imatinib mesylate in chemo-naïve patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2014; 15: 197–201.
58. O'Brien ME, Gaafar RM, Popat S, Grossi F, Price A, Talbot DC, et al. Phase II study of first-line bortezomib and cisplatin in malignant pleural mesothelioma and prospective validation of progression free survival rate as a primary end-point for mesothelioma clinical trials (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08052). *Eur J Cancer* 2013; 49: 2815–22.
59. Calabro L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14: 1104–11.
60. Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, Botta M, Grossi F, Cortinovis D, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2013; 109: 552–8.
61. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, 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: 1405–14.
62. Nowak AK, Brown C, Millward MJ, Creaney J, Byrne MJ, Hughes B, et al. A phase II clinical trial of the vascular disrupting agent BNC105P as second line chemotherapy for advanced malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 81: 422–7.
63. Papa S, Popat S, Shah R, Prevost AT, Lal R, McLennan B, et al. Phase 2 study of sorafenib in malignant mesothelioma previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Thoracic Oncol* 2013; 8: 783–7.
64. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, van Brummelen E. 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 Oncology* 2017; 18: 623–30.
65. Williams T, Duraid H, Watson S, Durkin A, Todd K, Kindler HL, Vigneswaran WT. Extended pleurectomy and decortication for malignant pleural mesothelioma is an effective and safe cytoreductive surgery in the elderly. *Ann Thoracic Surg* 2015; 100: 1868–74.
66. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, Giroux DJ, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thoracic Oncol* 2011; 6: 1304–12.
67. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620–6, 626 e621–623.
68. Nakas A, Trousse DS, Martin-Ucar AE, Waller DA. Open lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: the benefits of a radical approach within multimodality therapy. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2008; 34: 886–91.
69. Cao C, Tian DH, Pataky KA, Yan TD. Systematic review of pleurectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 81: 319–27.
70. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 83: 240–5.
71. Bolukbas S, Eberlein M, Schirren J. Prospective study on functional results after lung-sparing radical pleurectomy in the management of malignant pleural mesothelioma. *J Thoracic Oncol* 2012; 7: 900–5.
72. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thoracic Surg* 2015; 99: 472–80.
73. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54–63; discussion 63–5.
74. Ried M, Potzger T, Braune N, Neu R, Zausig Y, Schalke B, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2013; 43: 801–7.
75. Friedberg JS, Culligan MJ, Mick R, Stevenson J, Hahn SM, Sterman D, et al. Radical pleurectomy and intraoperative photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thoracic Surg* 2012; 93: 1658–65; discussion 1665–7.
76. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1118–27.
77. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, Krug LM, Yorke E, Sima CS, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys* 2012; 83: 1278–83.
78. Gupta V, Krug LM, Laser B, Hudka K, Flores R, Rusch VW, Rosenzweig KE. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. *J Thoracic Oncol* 2009; 4: 746–50.
79. Soldera SV, Kavanagh J, Pintilie M, Leighi NB, de Perrot M, Cho J, et al. Systemic therapy use and outcomes after relapse from preoperative radiation and extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Oncologist* 2019; 24: e510–e517.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)