

# Leitlinie

**Prof. Dr. Beate Rau MBA, FEBS (hon)**

**ONKOPEDIA – Online-Webinar**

**Primäre Peritonealmalignome / Pleuramesotheliom**

**DATUM 22.06.2023**

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/peritoneales-mesotheliom-undpseudomyxoma-peritonei/@@guideline/html/index.html>

# Offenlegung Interessenskonflikte

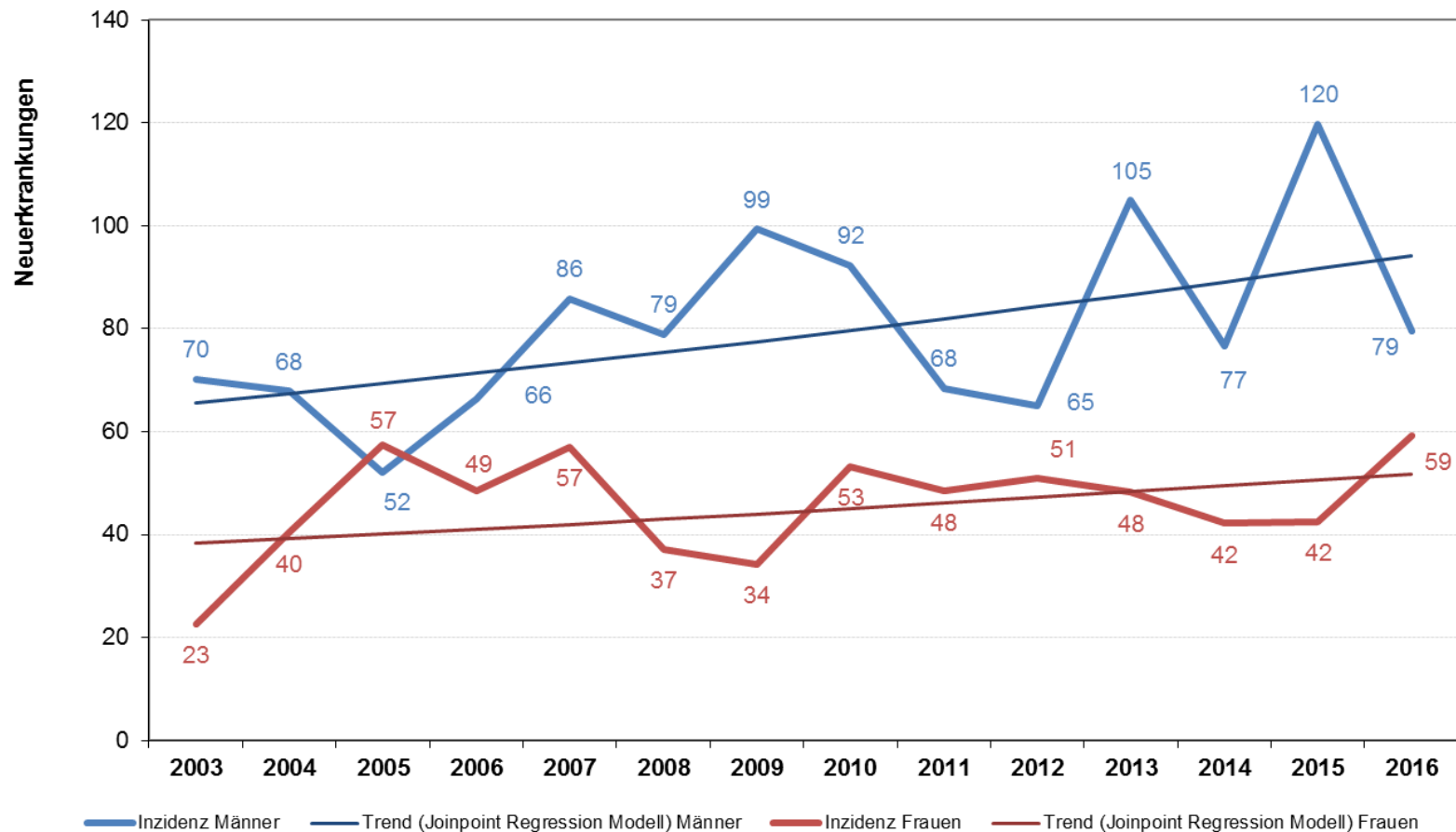
1. **Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: angestellt**
2. **Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: nein**
3. **Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: nein**
4. **Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz: nein**
5. **Honorare: nein**
6. **Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Krebshilfe**
7. **Andere finanzielle Beziehungen: keine**
8. **Immaterielle Interessenkonflikte: keine**

- **Mesotheliom (MPM):**
  - Hoch differenzierter papillärer mesothelialer Tumor (WDPMT)
  - Peritoneales Mesotheliom (MPM)
  - Inklusionszysten (frühere Bezeichnung: Multizystisches Mesotheliom)
- **Pseudomyxoma peritonei (PMP):**
  - Low grade Pseudomyxom
  - High grade Pseudomyxom

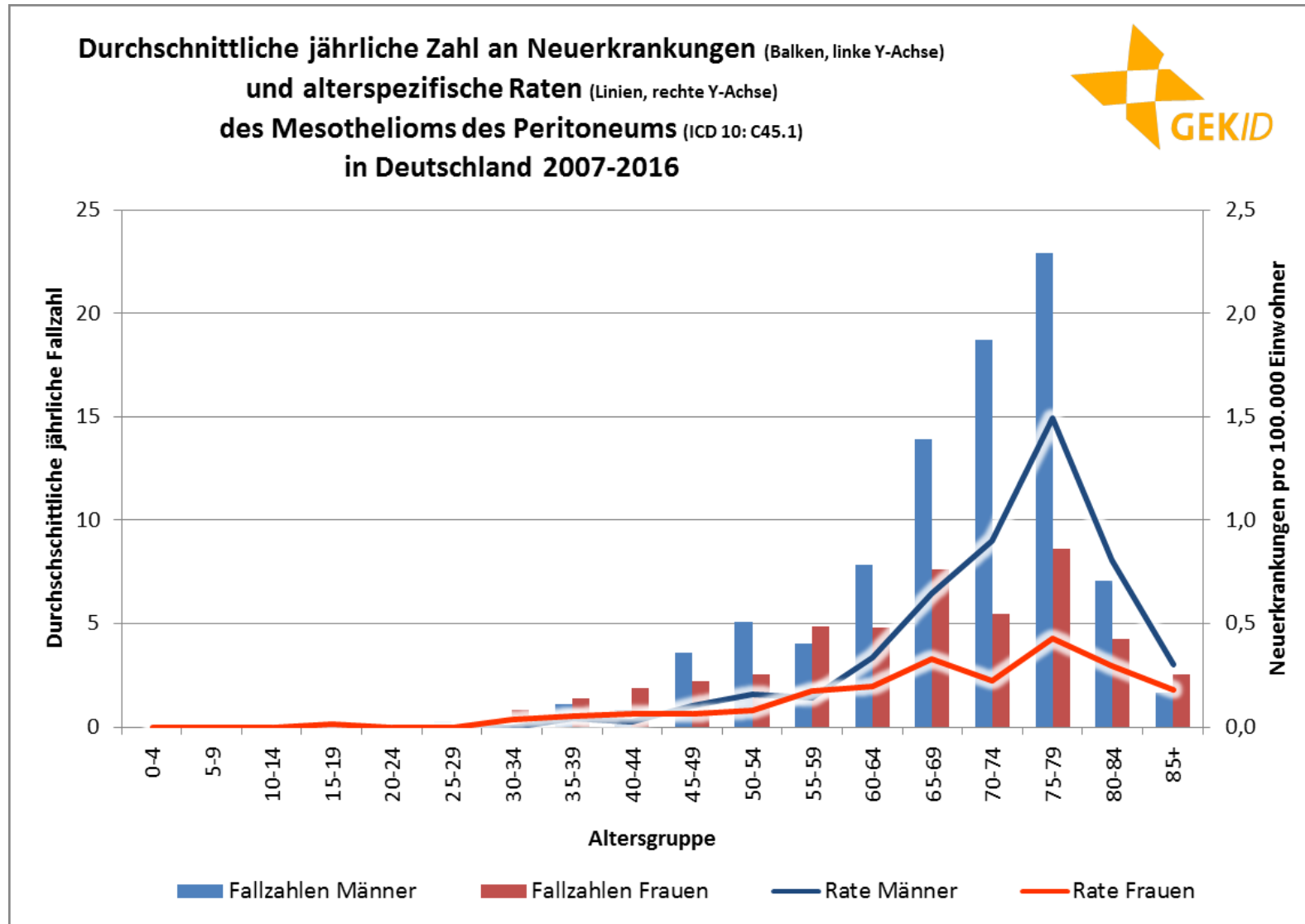
- Primäre «low-grade» seröse Tumoren des Peritoneums
  - Seröser Borderline-Tumor
  - Atypischer proliferativer seröser Tumor
  - ggf. mit Implantaten: epithelialer Typ, desmoplastischer Typ
  - Seröser Borderlinetumor, mikropapilläre Variante/nichtinvasives
  - mikropapilläres seröses Karzinom
  - Invasives «low-grade» seröses Karzinom (LGSC)
- Primäres «high-grade» seröses Karzinom (HGSC)
- Primärer maligner Müller-Mischtumor (MMMT)
- Primäres Adenosarkom des Peritoneums
- Primäres Teratom des Peritoneums
- Intraabdominelles zystisches Lymphangiom
- Primäres Ergusslymphom des Peritoneums

## Inzidenz des Mesotheliom des Peritoneums

(ICD 10: C45.1, Neuerkrankungen)



- Inzidenzrate in industrialisierten Ländern
  - bei Männern 0,5-3/1.000.000
  - bei Frauen 0,2-2/1.000.000
- USA: ca. 200 peritonealen Mesotheliome bei insgesamt 2000 Mesotheliomen im Jahr
- In Deutschland etwa 150 Erkrankungsfälle pro Jahr
- Männer erkranken ungefähr doppelt so häufig wie Frauen
- Bei beiden Geschlechtern entfallen < 0,5 Promille aller Krebserkrankungen auf das Mesotheliom des Peritoneums



- Die geschätzte Inzidenz liegt bei ca. 2 pro 1.000.000 Einwohnern pro Jahr <sup>1</sup>.
- Niederlanden: Inzidenz einer muzinöser Neoplasie der Appendix (LAMN) wird mit 0,3% angegeben
- davon entwickeln 20% in ein PMP <sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Mittal R et al (UK), *Int J Hyperthermia* 2017;33:511-519

<sup>2</sup> Smeenk RM et al, *Eur J Surg Oncol* 2008;34:196-201



## MPM

- Entstehung aus Mesothelzellen ( $\leq 20\%$  der Mesotheliome sind peritonealen Ursprungs)
- Mit früherer Asbestexposition assoziiert
  - Latenzzeit von 15-60 Jahren
- Weiterer (fraglicher) Risikofaktor: Simian-Virus 40 (SV40) <sup>1,2</sup>
- Nicht Asbest-assoziierte Fälle: Rearrangements im ALK-Gen (anaplastic lymphoma kinase) beschrieben
- (Keimbahn-?) Mutation von BAP1 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Robinson BW et al, Lancet 2005;366:397-408

<sup>2</sup> Shivapurkar N et al, Int J Cancer 2000; 85:743-745

<sup>3</sup> Malpica A et al (MDACC), Am J Surg Pathol 2022;46:1352-1363

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/peritoneales-mesotheliom-und-pseudomyxoma-peritonei/@@guideline/html/index.html>

## PMP

- Muzinöser gallertiger Aszites („Gallertbauchkarzinom“)
- Häufigster Ursprungsort: perforierte muzinöse Neoplasie der Appendix (Low grade appendiceal mucinous neoplasm, LAMN) => ca. 65% entwickeln ein PMP
  - bei *nicht* perforierter LAMN ca. 17% innerhalb von 50 Monaten
  - prinzipiell aber auch Ursprung im gesamten Magen-Darm-Trakt oder im Bereich des Ovars möglich
- Typischer Pathomechanismus; „Redistributions-Phänomen“, bei dem sich die Pseudomyxom-Zellen frei flottierend in der peritonealen Flüssigkeit zu Prädilektionsstellen der Bauchhöhle verteilen und dort proliferieren
- Prädilektionsstellen: Omentum majus und minus, Unterseite des Zwerchfells (re. > li.), parakolische Rinnen, kleines Becken

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/peritoneales-mesotheliom-und-pseudomyxoma-peritonei/@@guideline/html/index.html>

## MPM

- Eine Asbestexposition gilt als anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung von peritonealen Mesotheliomen
- Damit kann das durch Asbest verursachte Mesotheliom des Bauchfells als Berufskrankheit nach Ziffer 4105 der Berufskrankheiten-Verordnung anerkannt werden

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/peritoneales-mesotheliom-und-pseudomyxoma-peritonei/@@guideline/html/index.html>

## PMP

- Keine bekannt

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/peritoneales-mesotheliom-und-pseudomyxoma-peritonei/@@guideline/html/index.html>

## MPM

- Vermeidung einer Asbestexposition
- Nach stattgehabter Asbestexposition sind Vorsorgeuntersuchungen empfohlen
- Früherkennungsmaßnahmen in Bezug auf peritoneale Mesotheliome nur im Rahmen von Studien für Hochrisikopatienten

## PMP

- Keine spezifischen Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung sind etabliert
- Nach perforierter LAMN alle 6-12 Monate MRT des Abdomens und des Beckens empfohlen

## MPM

Klinisch können **3 Szenarien** auftreten

- Bauchumfangvermehrung: massive Aszitesbildung und große Tumorknoten, Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen
- Akute Probleme, welche eine notfallmäßige chirurgische Therapie benötigen
- Unklarem Fieber, Gewichtsverlust und Bild einer entzündlichen Darmerkrankung
- Uncharakteristische Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit
- Bei ca. 10% der Patienten wird die Diagnose MPM im Rahmen einer Nabelbruchversorgung gestellt

## PMP

- Zufallsbefund bei unklarer tumoröser RF im Bereich des Ovars, Leistenhernie, Appendizitis oder eines unklaren Ileus, bzw. unklaren abdominellen Beschwerden
- In 30-50% der Fälle Bauchumfangvermehrung (sog. „jelly belly“ auch „Gallertbauch“)
- Weniger häufige Symptome sind abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Miktionsprobleme, Obstipation, Erbrechen und Dyspnoe

**CT Thorax, Abdomen, Becken mit Kontrastmittel  
(bei Kontraindikation zu jodhaltigem KM alternativ MRT)**

Diagnostik intra-/extraabdomineller Tumormanifestationen, vor geplanter Resektion zu Gefäßdarstellung  
Vor geplanter Resektion zur genauen Einschätzung der peritonealen Tumorlast (PCI) und zum Ausschluss extraperitonealer Metastasen, Sensitivität abhängig von Herdgröße

**PET/CT (PET/MRT)**

In Einzelfällen zur Diagnosesicherung und Staging (vor allem Rezidiv) und bei unklaren Fällen in konventioneller Bildgebung. Limitierte Sensitivität bei muzinösen Tumoren

## Histologie

Bei inoperablen Tumoren vor Therapieeinleitung  
Bei operablen Tumoren bei unklaren Befunden: Cave intraabdominelle Tumordissemination  
Immunhistochemie:

- Ki67
- Calretinin
- WT1 (Wilms Tumor Antigen 1)
- Zytokeratin 5/6
- D240 (Podoplanin)

Mindestens zwei positive und zwei negative Marker

## Laparoskopie

Zur Beurteilung der Tumorausdehnung (PCI)

## Gastroskopie, Koloskopie

Eine vollständige Endoskopie ist aufgrund der Möglichkeit von Zweittumoren im Kolon empfohlen.  
Liegt im Peritoneum ein muzinös-siegelringzelliger Tumor vor, ist der Ausschluss eines Magenkarzinoms empfohlen

# MPM & PMP

## MPM

## PMP

- **Epitheloid** (75% der MPM mit besserer Prognose): Zellen ähneln dem normalen Mesothel, Wachstum in tubulopapillären oder trabekulären Mustern. Eine siegelringzellige Komponente und begleitende desmoplastische Reaktion kann die DD Adenokarzinomen erschweren
- **Sarkomatoid** (sehr selten und schlechte Prognose): enggepackte Spindelzellen, gelegentlich Nachweis von Osteoid, Chondroid oder Muskelfasern
- **Desmoplastisch** (sehr selten): irregulär angeordnete Spindelzellen in einem dichten hyalinen Stroma
- **Biphasisch/gemischt** (25% und schlechtere Prognose als epitheloider Subtyp). Mindestens 10% Anteile mit epitheloidem bzw. sarkomatoidem Wachstum

### Typischerweise positiv:

Gesamtzytokeratin; Calretinin; WT1 (Wilms-Tumorantigen 1); EMA; Zytokeratin 5/6; D240 (Podoplanin)

### Typischerweise negativ:

CEA; TTF1; BerEP4; B72.3; MOC31; BG8; Claudin4

**Molekularpathologie:** BAP1

Es wird empfohlen, **zwei Mesotheliom-Marker und zwei Karzinom-Marker**

Verschiedene **Klassifikationssysteme** stehen zur Verfügung

### Ronnett-Klassifikation:

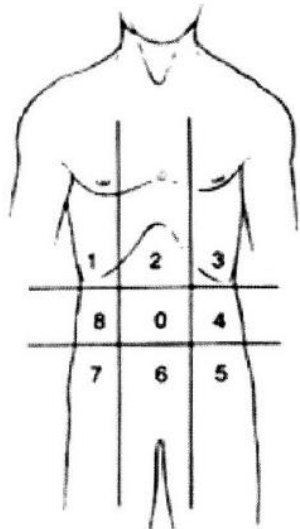
- Disseminierte Peritoneale Adenomuzinose (DPAM)
- Peritoneale Muzinöse Carzinomatose (PMCA)
- Mischtyp

### PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International):

- low grade
- high grade
- high grade mit Siegelringzellen



## Sugarbaker-Peritonealkarzinoseindex (PCI)



### Regions

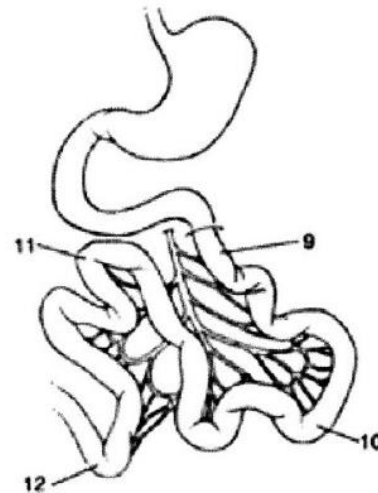
- 0 Central
- 1 Right Upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left Upper
- 4 Left Flank
- 5 Left Lower
- 6 Pelvis
- 7 Right Lower
- 8 Right Flank
- 9 Upper Jejunum
- 10 Lower Jejunum
- 11 Upper Ileum
- 12 Lower Ileum

### Lesion Size

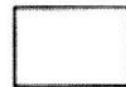


### Lesion Size Score

- LS 0 No tumor seen
- LS 1 Tumor up to 0.5 cm
- LS 2 Tumor up to 5.0 cm
- LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence



### PCI



## Prognostische Bedeutung beschrieben:

- KRAS-Mutation <sup>1</sup>
- CEA > 3x ULN <sup>2,3</sup>
- CA19-9 > 3x ULN <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Pietrantonio F et al, *Ann Oncol* 2016;27:2097-2103

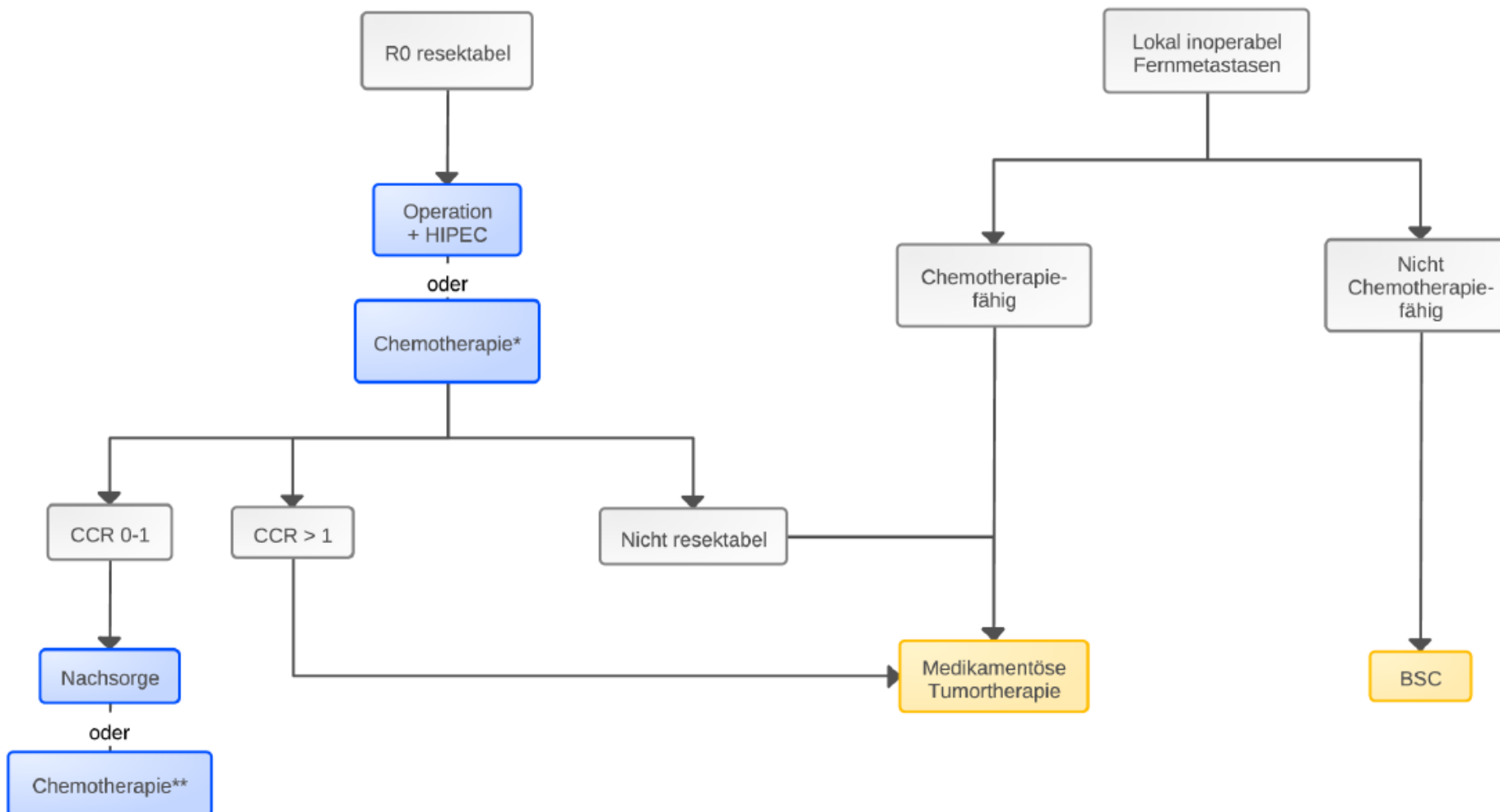
<sup>2</sup> van Eden WJ et al, *BJS Open* 2019;3:376-386

<sup>3</sup> Taflampas P et al, *Eur J Surg Oncol* 2014;40:515-520



## Komplette zytoreduktive Chirurgie

Completeness of Cytoreduction (CCR)	Verbleibende Tumorknoten
CCR 0	keine verbleibenden Tumorknoten
CCR 1	verbleibende Läsionen <2,5 mm
CCR 2	verbleibende Läsionen 2,5 mm bis 2,5 cm
CCR 3	verbleibende Läsionen von einer Größe >2,5 cm bzw. konfluierende Herde im Abdomen



**Legende:** \*Ki67 > 10%, PCI > 17 sind mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert und sprechen für eine **initiale Chemotherapie**. Dies gilt auch für Komorbiditäten, die eine primäre Resektion nicht zulassen; \*\*Ki67 > 10% spricht für eine postoperative Chemotherapie  
 HIPEC = hypertherme intraperitoneale Chemotherapie; CCR = completeness of cytoreduction; BSC = beste Supportivtherapie

## Standard:

- Pemetrexed + Cis- oder Carboplatin

## Fraglich:

- Bevacizumab; 2nd-line Gemcitabin + Vinorelbin

## Optional:

- Nivolumab + Ipilimumab analog CheckMate-743 <sup>1</sup> oder IFCT-1501 MAPS2 <sup>2</sup>
- Pembrolizumab <sup>3</sup>
- Atezolizumab + Bevacizumab <sup>4</sup>
- Tremelimumab + Durvalumab <sup>5</sup>

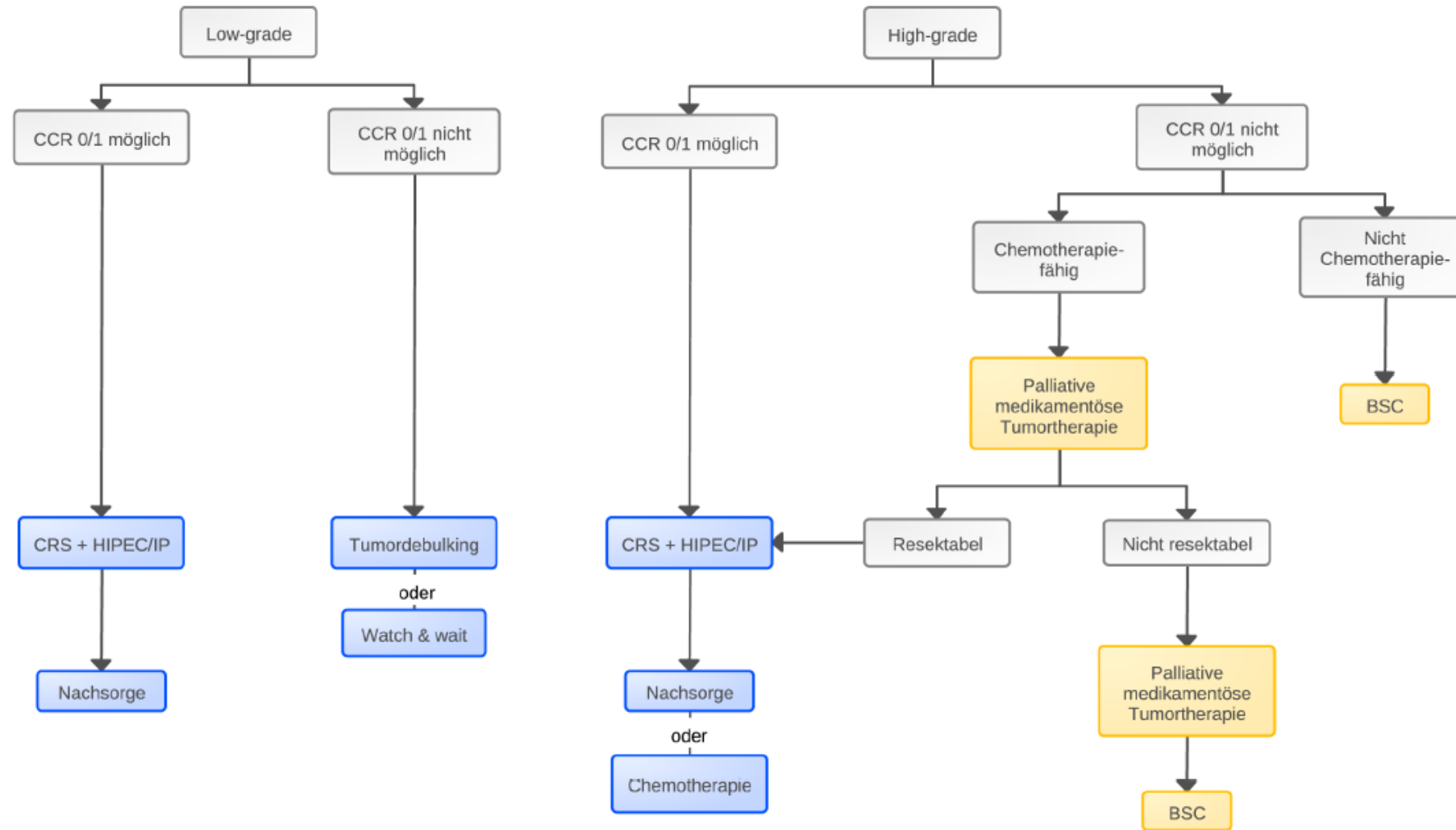
<sup>1</sup> Peters S et al, *Ann Oncol* 2022;33:488-499

<sup>2</sup> Scherpereel A et al, *Lancet Oncol* 2019;20:239-253

<sup>3</sup> Marmarelis ME et al, *JAMA Netw Open* 2023;6:e232526

<sup>4</sup> Raghav et al, *Cancer Discov* 2021;11:2738-2747

<sup>5</sup> Calabrò L et al, *Lancet Respir Med* 2021;9:969-976



**Legende:** CRS = zytoreduktive Chirurgie; HIPEC = hypertherme intraperitoneale Chemotherapie; IP = intraabdominelle Chemotherapie; CCR = Completeness of Cytoreduction; BSC = beste Supportivtherapie

*Peritoneal Regression Grading Score (PRGS)*

Ansprechen des Primärtumors	Vitale Tumorzellen vorhanden	Grad der Fibrose
PRGS 1 – komplettes Tumoransprechen	Keine vitalen Tumorzellen	Ausgedehnte Fibrose und/oder azelluläres Muzin und/oder Infarkt-ähnliche Nekrosen
PRGS 2 – hohes Tumoransprechen	Einige vitale Tumorzellen (isoliert, kleine Cluster)	Fibrose und/oder azelluläres Muzin und/oder Infarkt-ähnliche Nekrosen dominierend über Tumorzellgehalt
PRGS 3 – geringes Tumoransprechen	Dominierender Gehalt an vitalen Tumorzellen	Tumorzellen dominieren über Fibrose und/oder azelluläres Muzin und/oder Infarkt-ähnliche Nekrosen
PRGS 4 – kein Tumoransprechen	Gut sichtbare vitale Tumorzellen Keine regressiven Veränderungen	

*Regressionsgrad nach Dworak*

Grad	Residualstatus
0	Keine Regression
1	Prädominanz der Tumorzellen über die peritumorale Fibrose und Strahlenvaskulopathie
2	Prädominanz der Fibrose über die Tumorzellnester, letztere in der Übersicht mühelos erkennbar
3	Fibrose mit wenigen, nur in stärkerer Vergrößerung erkennbaren Tumorzellnestern
4	Kein Nachweis von Tumorzellen

*Regressionsgrad nach Becker*

Regressionsgrad	Kommentar
Komplette Response (CR) Grad 1a	Keine Tumorzellen erkennbar
Subtotale Response (SR) Grad 1b	In < 10% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Partielle Response (PR) Grad 2	In 10 bis 50% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Geringe Response (MR) Grad 3	In > 50% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Keine Response (NR)	Keine histologischen Regressionszeichen

Medikament	Dosis	Expositionszeit	Penetrationstiefe	Thermale Verstärkung
Cisplatin	20-250 mg/m <sup>2</sup>	20 min bis 20 h	1-5 mm	+
Carboplatin	200-800 mg/m <sup>2</sup>	30 min bis 20 h	0,5-9 mm	+
Oxaliplatin	360-460 mg/m <sup>2</sup>	30 min bis 20 h	1-2 mm	+
Mitomycin C	13-35 mg/m <sup>2</sup>	90-150 min	2 mm	+
Doxorubicin	15-75 mg/m <sup>2</sup>	90 min	4-6 Zellschichten	+
5-FU	650 mg/m <sup>2</sup> über 5 Tage	23 h (EPIC)	0,2 mm	(+)
Gemcitabin	50-1000 mg/m <sup>2</sup>	1-24 h	k.A.	k.A.
Pemextrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	24 h	k.A.	k.A.

- Das am häufigsten und mittlerweile in den entsprechenden Zentren routinemäßig eingesetzte Verfahren ist die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)
- In Entwicklung befinden sich die „early postoperative intraperitoneal chemotherapy“ (EPIC) sowie die
- „Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy“ (PIPAC)
  - Für die letzteren beiden Methoden liegen bisher noch wenig strukturierte Daten vor

- Erwärmung der eingebrachten Flüssigkeit => erhöhte Zellmembranpermeabilität und Aufnahme der Zytostatika in das Tumorgewebe
- Zusätzlich direkte zytotoxische Effekte: Beeinträchtigung der DNA-Reparatur, Denaturierung von Proteinen und die Induktion von Heat-shock Proteinen (HSP)
- Für die HIPEC werden Cis- oder Carboplatin alleine oder in Kombination mit Doxorubicin, Pemetrexed, Ifosfamid oder Mitomycin eingesetzt
- Dauer der HIPEC variiert in den verschiedenen Therapieprotokollen zwischen 30-120 Minuten



Untersuchung	Peritoneales Mesotheliom nach Operation (Monate)									
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
<b>Körperliche Untersuchung</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Labor:</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Bildgebung:</b> CT Thorax/Abdomen/Becken oder MRT Abdomen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Untersuchung	High grade PMP nach Operation (Monate)									
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
<b>Körperliche Untersuchung</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Labor:</b> CA 19-9, CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Bildgebung:</b> CT Thorax/Abdomen/Becken	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Untersuchung	Low-grade PMP nach Operation (Monate)									
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60+
<b>Körperliche Untersuchung</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Labor:</b> CA 19-9, CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Bildgebung:</b> CT Abdomen/Becken oder MR Abdomen	x	X	x	X		x		X		X

## Was ist neu?

---

- Strukturierte Diagnostik
- Prognostische Beurteilung
- Differentialtherapeutische Erwägungen
- Pathologische Differenzierung und Responsekriterien
- Gemeinsame internationale Behandlungspfade

# Onkopedia – Leitlinie 2022

---



onkopedia leitlinien



Peritoneales Mesotheliom und Pseudomyxoma peritonei

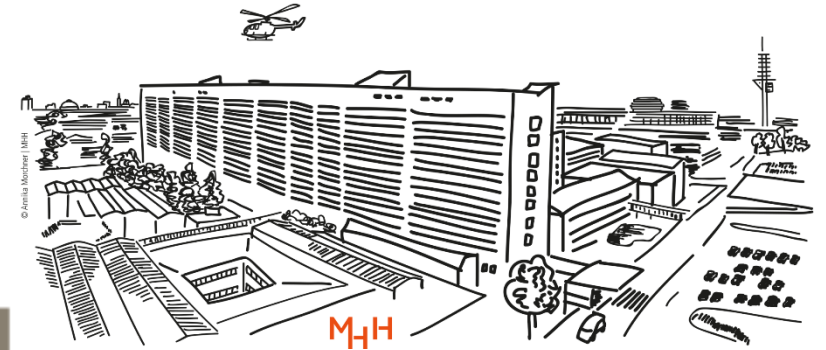


**CHARITÉ**  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

**Beate Rau**

Chirurgische Klinik  
Campus Charité Mitte | Campus Virchow Klinikum  
Charitéplatz 1 | Augustenburger Platz 1  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Pratschke

Web [chirurgie.charite.de](http://chirurgie.charite.de)  
Email [beate.rau@charite.de](mailto:beate.rau@charite.de)



**MHH**

Medizinische Hochschule  
Hannover

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie | Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Moritz Schmelze

