

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

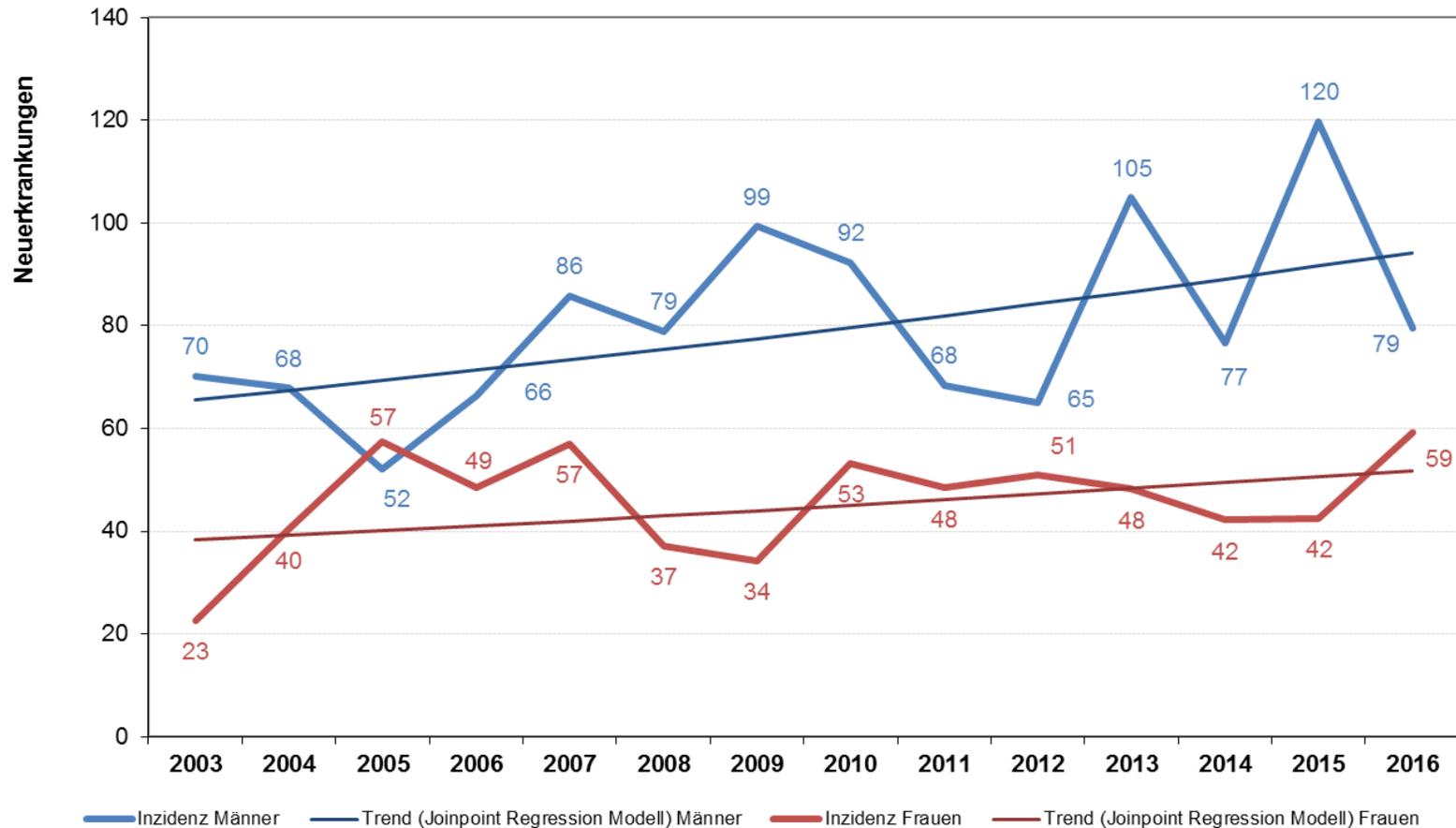
1. **Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: angestellt**
2. **Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: nein**
3. **Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: nein**
4. **Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz: nein**
5. **Honorare: nein**
6. **Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Krebshilfe**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

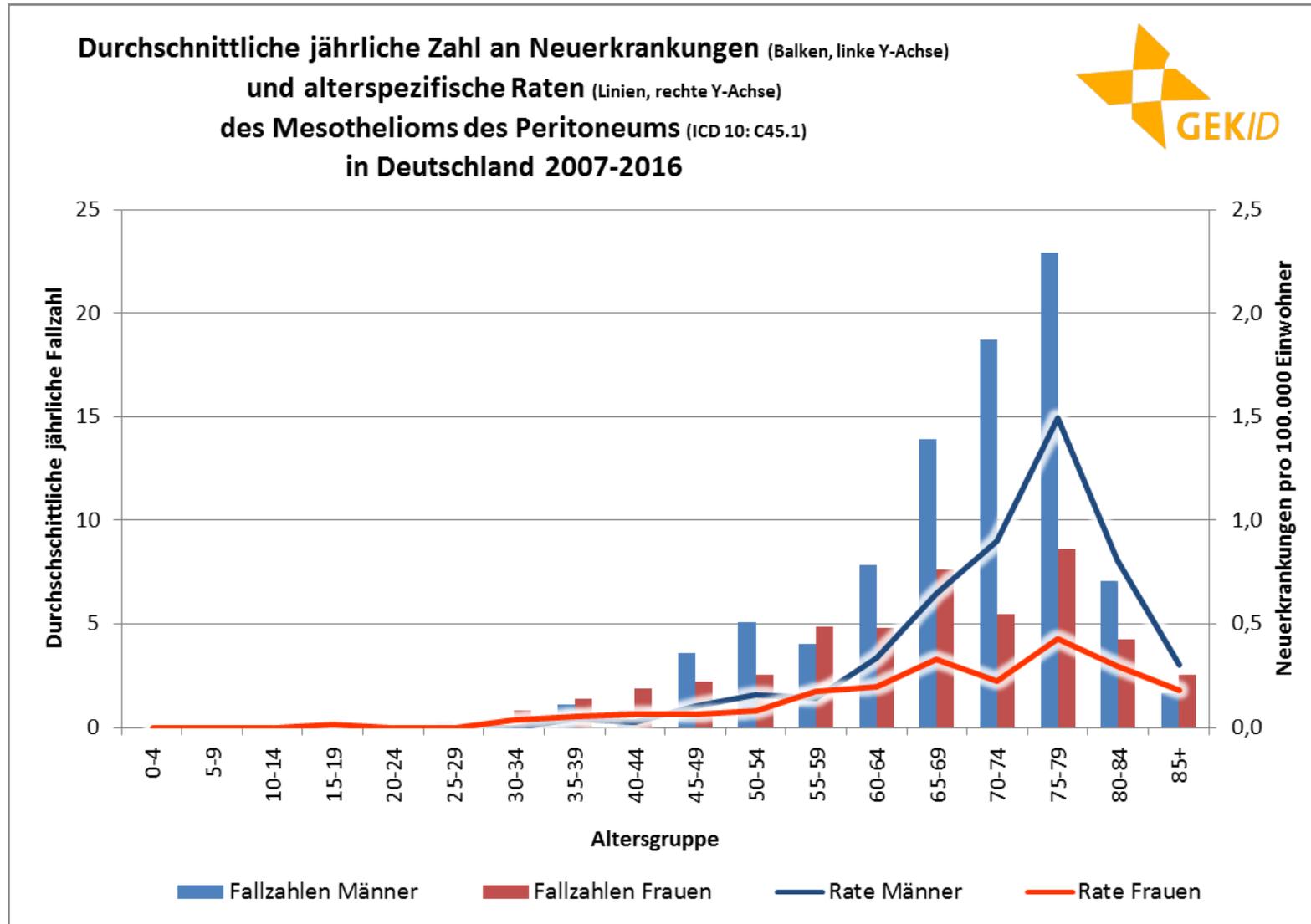
- Primäre «low-grade» seröse Tumoren des Peritoneums
 - Seröser Borderline-Tumor
 - Atypischer proliferativer seröser Tumor
 - ggf. mit Implantaten: epithelialer Typ, desmoplastischer Typ
 - Seröser Borderlinetumor, mikropapilläre Variante/nichtinvasives
 - mikropapilläres seröses Karzinom
 - Invasives «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 ¹.
- Niederlanden: Inzidenz einer muzinöser Neoplasie der Appendix (LAMN) wird mit 0,3% angegeben
- davon entwickeln 20% in ein PMP ².

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

² 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) ^{1,2}
- Nicht Asbest-assoziierte Fälle: Rearrangements im ALK-Gen (anaplastic lymphoma kinase) beschrieben
- (Keimbahn-?) Mutation von BAP1 ³

¹ Robinson BW et al, Lancet 2005;366:397-408

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

³ 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 abdominale 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 abdominalen Beschwerden
- In 30-50% der Fälle Bauchumfangvermehrung (sog. „jelly belly“ auch „Gallertbauch“)
- Weniger häufige Symptome sind abdominale 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

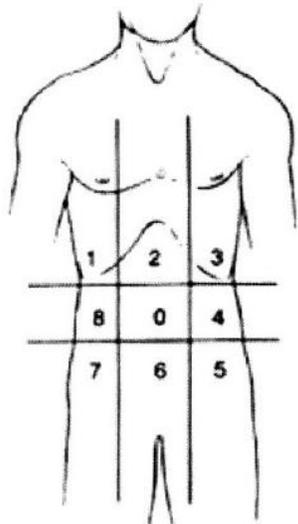
Ronnett-Klassifikation:

- 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

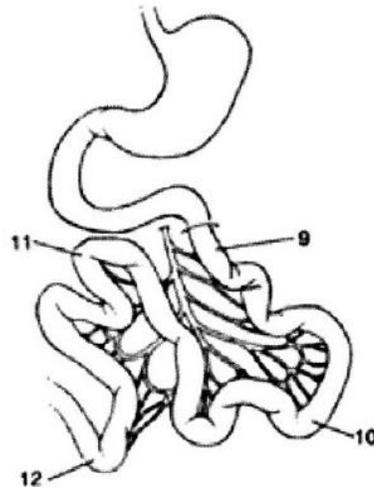
- 0 Central
- 1 Right Upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left Upper
- 4 Left Flank
- 5 Left Lower
- 6 Pelvis
- 7 Right Lower
- 8 Right Flank
- 9 Upper Jejunum
- 10 Lower Jejunum
- 11 Upper Ileum
- 12 Lower Ileum

Lesion Size

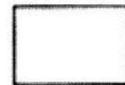


Lesion Size Score

- 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 ¹
- CEA > 3x ULN ^{2,3}
- CA19-9 > 3x ULN ^{2,3}

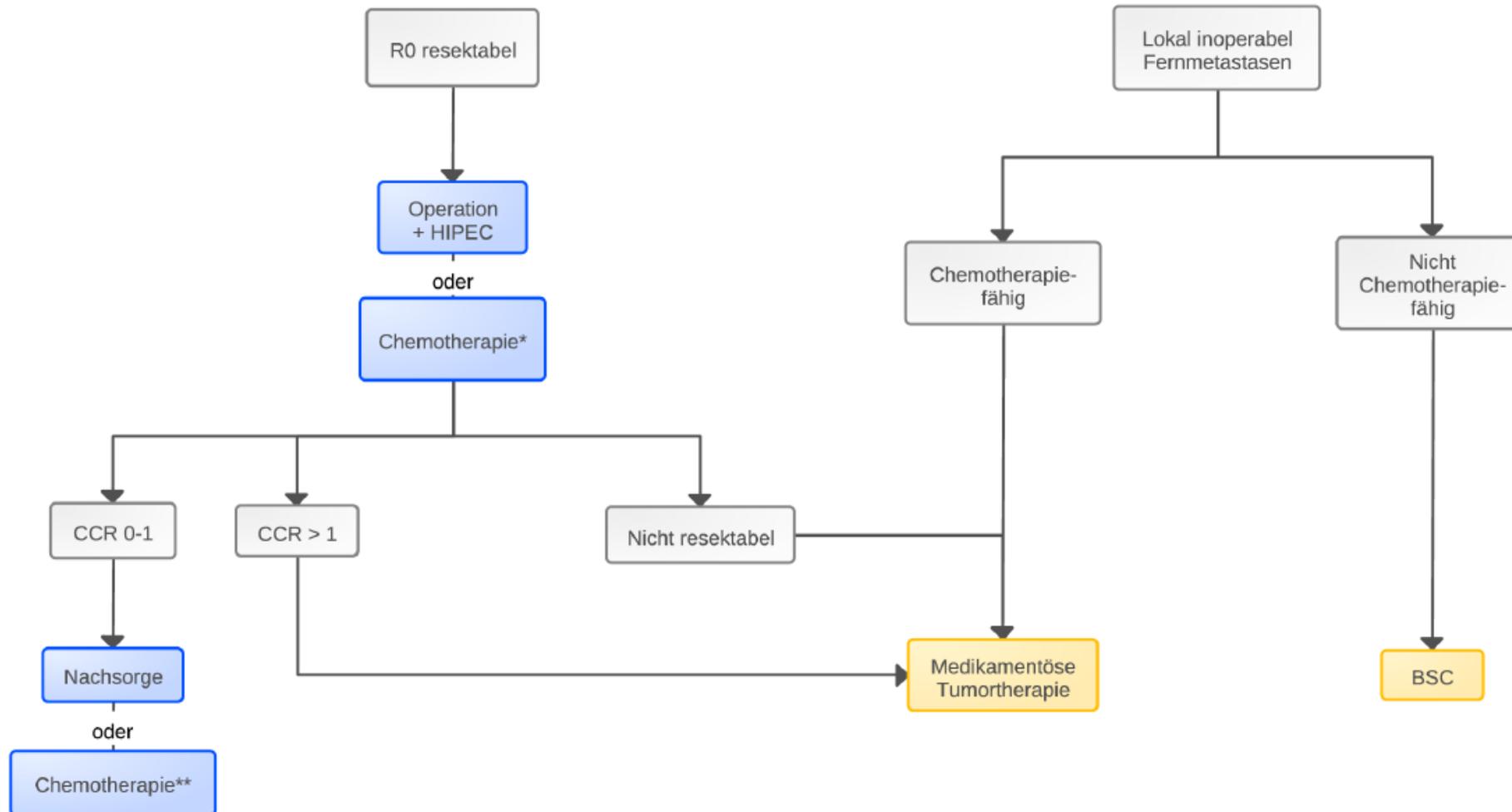
¹ Pietrantonio F et al, *Ann Oncol* 2016;27:2097-2103

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

³ 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 ¹ oder IFCT-1501 MAPS2 ²
- Pembrolizumab ³
- Atezolizumab + Bevacizumab ⁴
- Tremelimumab + Durvalumab ⁵

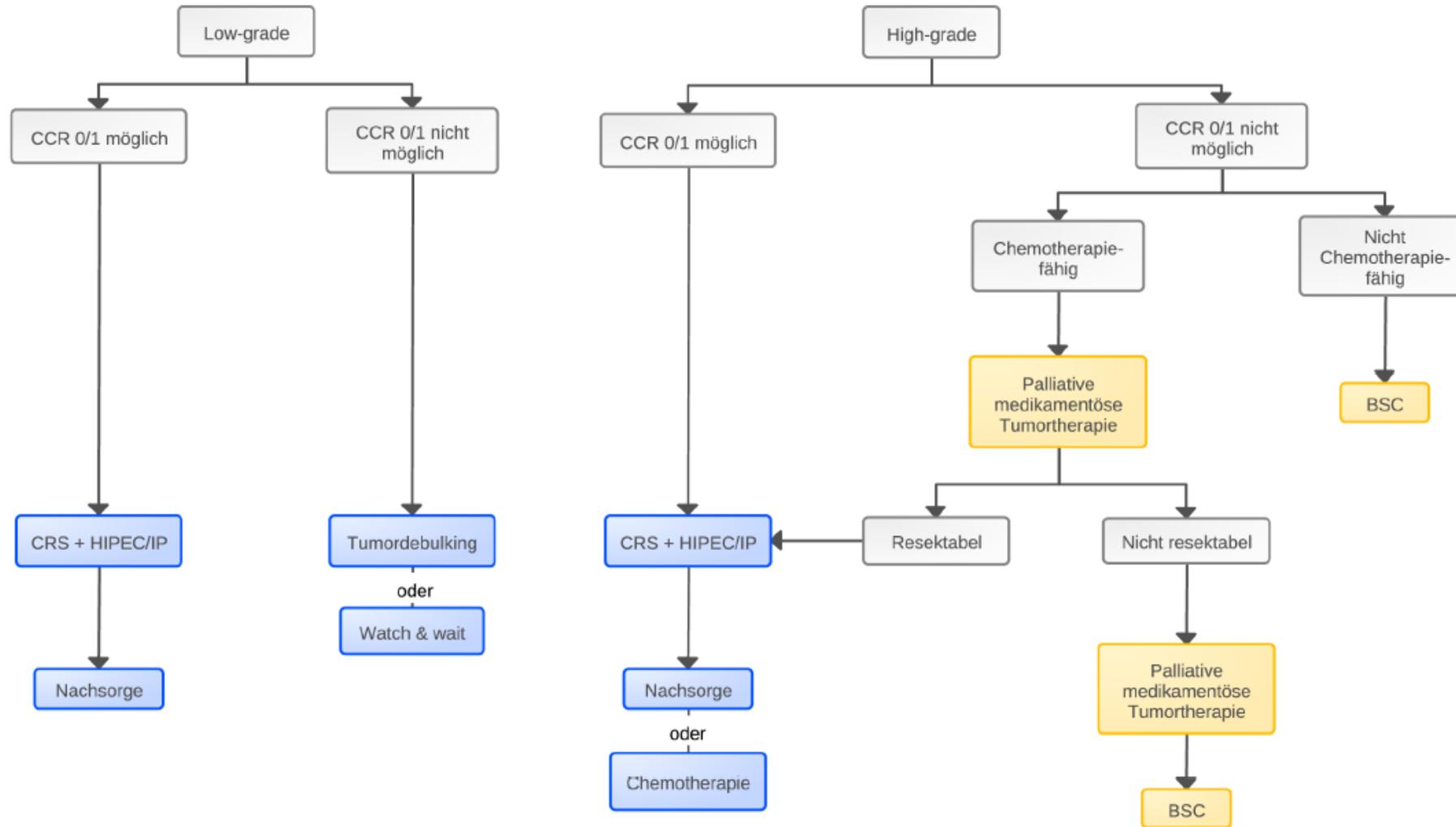
¹ Peters S et al, *Ann Oncol* 2022;33:488-499

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

³ Marmarelis ME et al, *JAMA Netw Open* 2023;6:e232526

⁴ Raghav et al, *Cancer Discov* 2021;11:2738-2747

⁵ 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 ²	20 min bis 20 h	1-5 mm	+
Carboplatin	200-800 mg/m ²	30 min bis 20 h	0,5-9 mm	+
Oxaliplatin	360-460 mg/m ²	30 min bis 20 h	1-2 mm	+
Mitomycin C	13-35 mg/m ²	90-150 min	2 mm	+
Doxorubicin	15-75 mg/m ²	90 min	4-6 Zellschichten	+
5-FU	650 mg/m ² über 5 Tage	23 h (EPIC)	0,2 mm	(+)
Gemcitabin	50-1000 mg/m ²	1-24 h	k.A.	k.A.
Pemextrexed	500 mg/m ²	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
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor:	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bildgebung: 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
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor: CA 19-9, CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bildgebung: 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+
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor: CA 19-9, CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bildgebung: 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

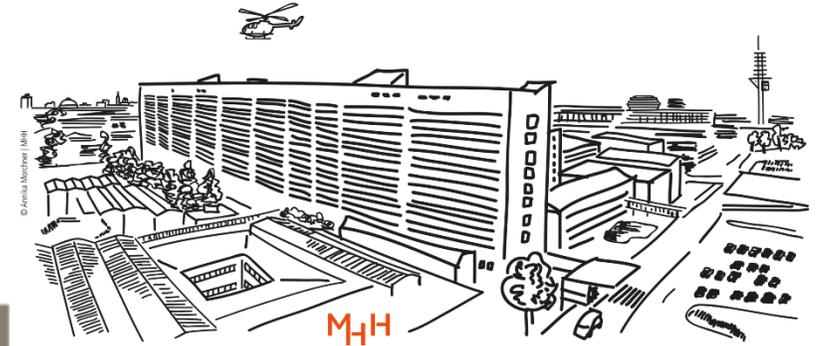


CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

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
Email beate.rau@charite.de



MHH

Medizinische Hochschule
Hannover

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

