

Malignes Mesotheliom

Von der Tumorentwicklung zu neuen Behandlungsansätzen

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) entsteht im Lungen-/ Brustfell oder im Peritoneum und gehört zu den aggressivsten soliden Tumoren. Es hat in den letzten Jahrzehnten erheblich an Häufigkeit zugenommen. Die Prognose ist ungünstig und Therapieansätze sind noch in Entwicklung, wobei es sich gezeigt hat, dass eine einzelne Behandlungsmodalität nicht zum Ziel führt. Vielmehr werden multimodale Ansätze verfolgt. Genetische Veränderungen, die in diesem Tumor gefunden werden, sollten zu besseren Therapiestrategien führen.

Le mésothéliome malin pleural (MPM) est créé dans la région pleuropulmonaire ou dans le péritoine et est l'une des tumeurs solides les plus agressives. Il a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Le pronostic est mauvais et les approches de traitement sont encore en développement, et il a été montré que la modalité unique de traitement ne conduit pas à l'objectif. Des approches plutôt multimodales sont suivies. Les changements génétiques qui se trouvent dans cette tumeur devraient conduire à de meilleures stratégies thérapeutiques.

Maligne Mesotheliome sind seltene Tumoren und können neben der Pleura auch im Bereich des Peritoneums, des Perikards und der Tunica vaginalis testis vorkommen. MPM kommen meist bei Männern im Alter um die 70 Jahre vor, die eine frühere Asbestexposition hatten. Im Jahre 1994 wurde in der Schweiz die Herstellung und Verwendung von Asbest verboten. Jedoch wird auch heute noch in vielen Ländern der Welt wie China, Indien und Russland Asbest abgebaut und verarbeitet. Aufgrund der oft mehrere Jahrzehnte dauernden Latenz bis zum Auftreten der Erkrankung steigt die Inzidenz der asbestbedingten malignen Tumore, wie das Pleuramesotheliom, weiterhin an (www.nicer.org/editor/files/Krebs_in_der_Schweiz_e.pdf). Der Häufigkeitsspitzen der asbestbedingten Tumore, insbesondere des Pleuramesothelioms, wird in Europa zwischen 2010 und 2020 erwartet. Neben Asbestfasern in der Arbeitswelt und Umwelt stehen inzwischen auch neue Materialien wie Nanoröhre (sogenannte Tubes) wegen möglicher asbestfaserähnlicher Eigenschaften im Fokus der wissenschaftlichen Diskussion. Auch sie stehen im Verdacht, bei der Pathogenese von Mesotheliomen zukünftig eine Rolle spielen zu können.



PD Dr. phil.
Emanuela Felley-Bosco
Zürich



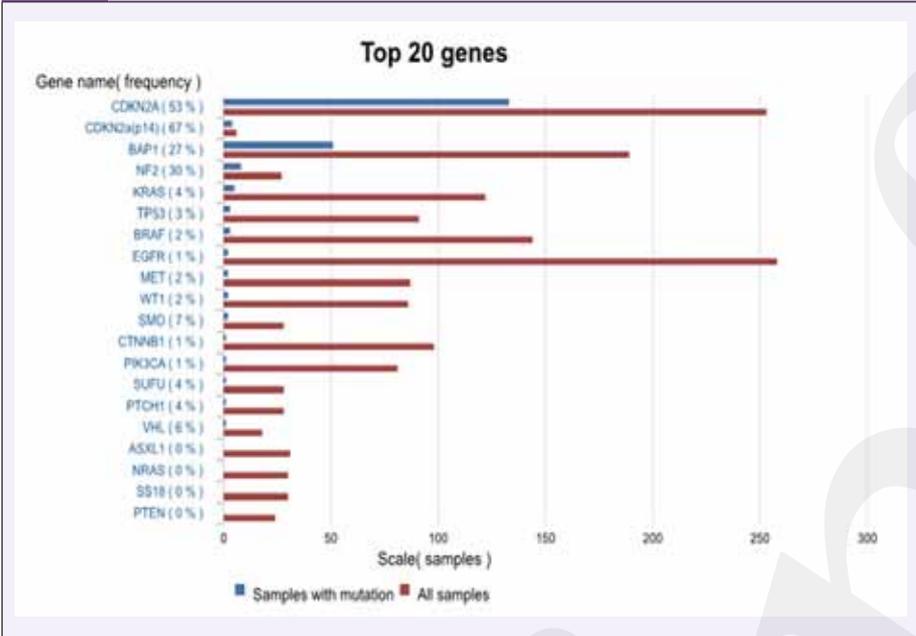
Prof. Dr. med. Rolf A. Stahel
Zürich

Die Prognose der Erkrankung ist ungünstig, und das mediane Überleben liegt bei etwa einem Jahr (1). Der epitheloide Subtyp hat eine etwas bessere Prognose als die übrigen histologischen Subtypen (biphasisch/gemischt, sarkomatoid) (2). Für die Therapie ist die Evaluation der Patienten durch ein interdisziplinäres Team von grosser Bedeutung. Ausgewählte Patienten mit lokalisierten Tumoren, gutem Allgemeinzustand und medizinisch operabel sind Kandidaten für ein multimodales Therapiekonzept. Mehrere Studien haben ein trimodales Vorgehen (Chemotherapie, Operation und Bestrahlung des Hemithorax) untersucht und ein mittleres Überleben von bis zu 24 Monaten bei Patienten, die die Therapie abschliessen, aufgezeigt. Die wichtigsten prognostischen Kriterien sind der Lymphknotenstatus sowie das Ansprechen auf die Chemotherapie. Die Wahl des Operationsverfahrens (Pleurektomie/Dekortikation oder extrapleurale Pneumonektomie) ist umstritten, da dies bisher nicht randomisiert untersucht wurde. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) untersuchte in der Studie 17/04 den Stellenwert einer postoperativen Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie mit 3 Zyklen Cisplatin und Pemetrexed und extrapleurale Pneumonektomie (NCT00334594). Die Ergebnisse dieser Studie werden voraussichtlich nächstes Jahr publiziert werden.

Eine alleinige Chemotherapie wird für inoperable Patienten empfohlen, im Allgemeinen eine Kombinationstherapie von Cisplatin und Pemetrexed, basierend auf einer randomisierten Phase-III-Studie, in welcher die Kombination mit einer alleinigen Cisplatin-Therapie verglichen wurde.

Um die Mesotheliomtherapie zu verbessern, ist es wichtig, die Gründe des Krebswachstums zu verstehen. Im Katalog der soma-

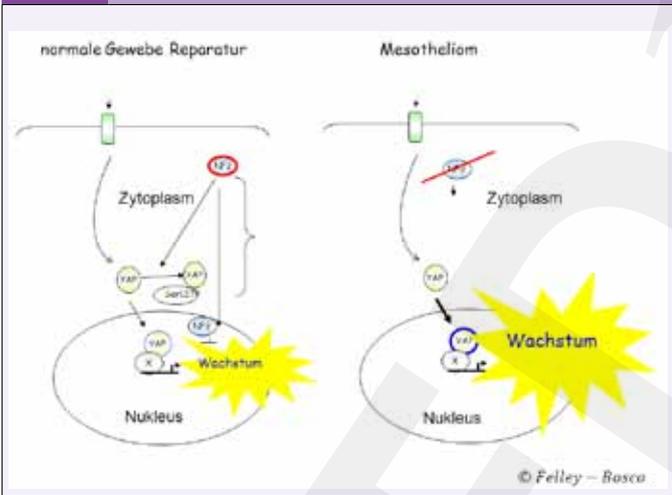
ABB. 1 Somatische Krebsmutationen im Mesotheliom



http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/

viele Zellen eine Mitose anfangen (im aktiven Zellzyklus sind). Nur etwa 10% der Zellen sind aktiv im Zellzyklus (3), und so ist es möglich, dass die meisten Zellen durch eine Chemotherapie wenig beeinträchtigt werden. Auf der anderen Seite ist es möglich, dass die Krebszellen nicht mit Apoptose reagieren können, weil zum Beispiel nicht genug Medikamente im Tumor ankommen (Resistenz via Medikamentenefflux). Eine Möglichkeit ist, dass die Krebszellen senescent werden, das heißt sie erlangen ein Status, in dem sie ihren Metabolismus ändern, aber nicht sterben. Dies kann das Wachstum des Krebses fördern, weil senescente Zellen Cytokine wie PAI-1 (Plasminogen Activation Inhibitor 1) produzieren, welche mit einer schlechten Prognose assoziiert sind (4). Um die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs zu mindern und die Verfügbarkeit der Therapie zu erhöhen, ist die lokalisierte intrakavitäre Therapie ein attraktiver Ansatz. Eine

ABB. 2 Gewebereparatur via NF2



NF2 ist ein „Tumorsuppressor“ welcher bei der Wundheilung von Bedeutung ist. Asbestfasern bleiben im Pleuralraum und richten dort Schaden an. Um das Gewebe zu regenerieren, müssen die umgebenden Zellen einen sogenannten Transkription-Faktor, YAP (Yes-Associated Protein), aktivieren. Normalerweise wird YAP via NF2 deaktiviert, nachdem das Gewebe regeneriert ist

neue Phase-I/IIa-Studie wurde in Zürich begonnen mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit einer intrakavitären Chemotherapie mit Cisplatin, gekoppelt an einen Fibrinkleber, nach Pleurektomie/Dekortikation zu prüfen (NCT01644994).

Ein zweites Gen, welches oft mutiert ist (30%), ist Neurofibromatosis 2 (NF2). Ein Produkt dieses Gens ist ein „Tumor Suppressor“, welcher bei der Wundheilung von Bedeutung ist. Asbestfasern bleiben im Pleuralraum und richten dort Schaden an. Um das Gewebe zu regenerieren, müssen die umgebenden Zellen einen sogenannten Transkription-Faktor, YAP (Yes-Associated Protein) (Abb. 2), aktivieren. Normalerweise wird YAP via NF2 deaktiviert, nachdem das Gewebe regeneriert ist (Abb. 2). Aber weil die Asbestfasern permanent im Gewebe verbleiben und weiterhin Schaden anrichten, müssen die Zellen NF2 oder andere Moleküle im NF2-Signalweg inaktivieren. Es wurde herausgefunden dass, wenn NF2 inaktiviert ist, die Zellen auch mTOR (Target of rapamycin) aktivieren. Es gibt verschiedene mTOR-Inhibitoren, und es ist wichtig, die besten Medikamente zu finden und auch herauszufinden, bei welchen Patienten die chemotherapeutische Behandlung effektiv ist. Im Moment gibt es keine einfache Methode, um die NF2-Deaktivierung zu messen.

Ein drittes Gen, welches in etwa 27% der Mesotheliome mutiert ist, ist BAP1 (BRCA-1-assoziiertes Protein-1). Keimbahnmutationen im BAP1 führen zu einer Prädisposition für die Mesotheliomentwicklung in Patienten, welche nie Asbest ausgesetzt waren. Das heißt, dass BAP1 ein „Modifier Gen“ sein könnte. BAP1 ist ein Tumorsuppressor. Die Mechanismen sind nicht gut bekannt, aber es ist nicht in die DNA-Reparatur involviert, obwohl es die Chromatinstruktur modifiziert.

Weil es schwierig ist, Tumoren mit einer Tumorsuppressor-Mutation zu behandeln, ist eine andere therapeutische Möglichkeit, den Signalweg zu blockieren, welcher die Reparatur von Schaden im Gewebe stimuliert. Einer dieser Signalwege ist der Sonic-Hedgehog-Signalweg. Der Sonic-Hedgehog-Signalweg ist aktiv bei der Wundheilung sowie der Embryonalentwicklung. Wir haben erst-

tischen Krebsmutationen (<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>) ist CDKN2A das Gen, welches am häufigsten (70%) beim Mesotheliom mutiert ist (Abb. 1). Dieses Gen ist beim Mesotheliom nicht funktionell, weil es entweder mutiert ist oder via epigenetischer Mechanismen nicht exprimiert wird. Ein Produkt dieses Gens ist der Inhibitor von Cyclin-abhängiger Kinase 4 und 6, welcher essentiell für den Zellzyklus ist. Weil der Zellzyklus nicht mehr kontrolliert wird, macht eine Erstlinientherapie mit Cisplatin und Pemetrexed Sinn. Aber ein wichtiger Parameter ist, wie

mals zeigen können, dass dieser Signalweg auch im Mesotheliom aktiviert ist. Es gibt Medikamente, welche den Sonic-Hedgehog-Signaltransduktionsweg hemmen. Wir konnten nun zeigen, dass diese Medikamente auch im Tiermodell gegen Mesotheliome wirksam sind (5).

Es gibt andere Möglichkeiten der Mesotheliombehandlung (umfassende Rezension in (1)). Aber da das Mesotheliom eine seltene Erkrankung darstellt, ist die Patientenzahl in Studien limitiert. Hier stellen innovative Versuchsanordnungen (wie multi-arm-multi-stage-Versuche) unter Nutzung kooperativer Plattformen den besten Weg in die Zukunft dar (<http://www.etop-eu.org/>), um weniger effektive Behandlungen zu eliminieren.

PD Dr. phil. Emanuela Felley-Bosco
Prof. Dr. med. Rolf A. Stahel

Laboratory of Molecular Oncology
Häldeliweg 4, 8044 Zürich
emanuela.felley-bosco@usz.ch

Literatur:

1. Felley-Bosco E; Opitz I. Mesothelioma. In Stahel R (ed) Lung Cancer Therapy Annual, Edition New York: Informa Healthcare USA, Inc. 2012
2. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. J Thorac Oncol 2012; 7: 1631–1639
3. Kadota K, Suzuki K, Colovos C et al. A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epitheloid diffuse malignant pleural mesothelioma. Mod Pathol 2012; 25: 260–271
4. Felley-Bosco and Stahel. Chemotherapy of Malignant Pleural Mesothelioma Induces Both Senescence and Apoptosis. In M.A.Hayat (ed) Tumor Dormancy and Cellular Quiescence and Senescence, Volume 1: Aging, Cancer, and Noncancer Pathologies (Tumor Dormancy and Cellular Quiescence and Senescence) Springer Dordrecht, pp261–269, 2013
5. Shi Y, Moura U, Opitz I et al. Role of hedgehog signaling in malignant pleural mesothelioma. Clin Cancer Res 2012; 18: 4646–4656

Take-Home Message

- ◆ Genetische Veränderungen, welche im Mesotheliom gefunden wurden, sollten es erlauben, diese Krankheit therapeutisch am besten anzugreifen
- ◆ Der Verlust der Funktion des Tumorsuppressorgens CDKN2, welches den Zellzyklus kontrolliert, sollte die Zellen für eine Standard-Cisplatin-Pemetrexed-Chemotherapie empfindlich machen
- ◆ Aber nur ein kleiner Anteil der Zellen befindet sich jeweils im Zellzyklus, und Tumorzellen sind resistent
- ◆ Lokale Applikation dieser Medikamente könnte die Wirksamkeit erhöhen. Ein anderes Gen, welches oft mutiert ist, ist NF2
- ◆ Dieses Gen macht Krebszellen sensitiv für mTOR-Inhibitoren
- ◆ Es ist daher notwendig, diejenigen Patienten zu identifizieren, welche auf diese Medikamente reagieren.

Message à retenir

- ◆ Les altérations génétiques observées dans le mésothéliome pleural devraient permettre de cibler la thérapie
- ◆ La perte de fonction du gène suppresseur des tumeurs CDKN2, qui induit une perte de contrôle du cycle cellulaire, devrait sensibiliser à la chimiothérapie ciblant le cycle cellulaire (chimiothérapie standard dans cette maladie : cisplatine-pemetrexed)
- ◆ Mais le pourcentage de cellules en prolifération est faible et les cellules tumorales sont résistantes. On essaye donc par administration locale d'augmenter l'efficacité des médicaments
- ◆ Un autre gène suppresseur qui est souvent muté est NF2 et cela rend les cellules tumorales sensibles aux inhibiteurs de mTOR
- ◆ Il est nécessaire de développer des méthodes capables de détecter les patients pouvant répondre à ce type de médicaments