

## Einleitung

Das maligne Mesotheliom ist ein bösartiger Tumor der serösen Häute mit vorwiegend drei histologischen Subtypen, die sich hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. Der vorherrschend epitheloide Subtyp (Anteil 50–60%) ist prognostisch günstiger als biphasische (Anteil 20–30%) oder sarkomatoide Mesotheliome (Anteil 10–20%), welche die schlechtesten Prognosen aufweisen.

Die Entstehung maligner Mesotheliome ist auf eine frühere – meistens berufliche – Exposition gegenüber Asbest zurückzuführen. So können maligne Mesotheliome seit 1977 als Berufskrankheit nach Nr. 4105 der Berufskrankheitenverordnung anerkannt werden [1]. Bis zum Berichtsjahr 2018 war das bei knapp 25.000 Erkrankungen der Fall.

Die Verwendung von Asbest wurde in der Bundesrepublik Deutschland zwar 1993 und in der ehemaligen DDR bereits 10 Jahre zuvor verboten, die von diesem Werkstoff ausgehenden Gefahren wurden durch die Verbote allerdings nicht vollständig gebannt. So ist auch heute noch eine Exposition gegenüber Asbest möglich, bspw. bei Sanierungsarbeiten. In alten Putz-, Spachtel-, Dichtungs- und Fugenmassen können Asbestfasern enthalten sein, die beim Fräsen, Bohren etc. freigesetzt werden und so zu Asbestfaser-Konzentrationen führen können, die deutlich über den am Arbeitsplatz zulässigen Konzentrationen liegen (s. TRGS 910) [2]. Die Toleranzkonzentration für Asbestfasern, also die Konzentration, oberhalb der ein nicht tolerables hohes Risiko besteht, liegt bei 100.000 Fasern/m<sup>3</sup>. Ziel aber ist die Einhaltung der sog. Akzeptanzkonzentration, die derzeit bei 10.000 Fasern/m<sup>3</sup> liegt und für die zukünftig eine weitere Absenkung beabsichtigt ist [2]. Trotzdem ist aufgrund der weiterhin möglichen Exposition gegenüber Asbest und der langen Latenzzeiten von bis zu über 50 Jahren auch in den nächsten Jahren einer größeren Anzahl Mesotheliom-Neuerkrankungen auszugehen.

Die internationalen und nationalen Leitlinien sind NICHT einheitlich, weshalb im Folgenden aus den aktuellen Leitlinien eine Zusammenfassung für das Thoraxzentrum Ruhrgebiet erstellt wird, mit konsentierter Gültigkeit für die Diagnostik und Therapie von Patientinnen und Patienten mit einem Pleuramesotheliom.

Die zugrunde liegenden Leitlinien sind:

- NCCN-Guideline (2020) [3]
- ESMO-Guideline (2015) [4]
- ASCO-Guideline (2018) [5]

- BTS-Guideline (2018) [6]
- ERS-ESTS-EATCS-Guideline (2020) [7, 8]
- ONKOPEDIA-Leitlinie [9]

## Epidemiologie

Pleuramesotheliome sind in Deutschland für 1% aller Krebstodesfälle bei Männern und für 0,3% bei Frauen verantwortlich.

Männer erkranken fast viermal so häufig wie Frauen, vermutlich wegen einer arbeitsbedingt höheren Asbestexposition.

Die Inzidenzen steigen weltweit, in Europa beträgt sie 20:1 Million.

In Deutschland ist die Inzidenz über die letzten Jahre nahezu konstant mit großen Unterschieden zwischen Bundesländern.

Mittleres Erkrankungsalter in Deutschland ist 74 Jahre für Frauen bzw. 75 Jahre für Männer.

## Diagnostik

Die ASCO-Guideline ist die einzige Leitlinie, die auf die initiale Pleurapunktion bei Ergüssen eingeht. In den übrigen Leitlinien ist Konsens, dass die Diagnose eines Pleuramesothelioms nur anhand eines pathologischen Präparats im Sinne einer Biopsie gestellt werden kann.

Für die Diagnostik des Pleuramesothelioms ist eine videothorakoskopische Biopsie Standard. Nur wenn diese nicht möglich ist, kann alternativ auch eine Stanzbiopsie versucht werden. Das Biopsat muss eine ausreichende Größe haben und schichtendurchgreifend sein, um eine Invasion des Mesothelioms diagnostizieren zu können.

Die ASCO-Guideline empfiehlt, dass die Zahl der Inzisionen minimal gehalten werden sollte, also zwei oder weniger. Ideal ist eine einzelne Inzision, die in der Linie geführt ist, in der bei einer eventuellen späteren operativen Sanierung der Zugangsweg komplett exzidiert werden kann, da beim Pleuramesotheliom die Rate der Lokalinfiltration im Bereich des Zugangsweges extrem hoch ist.

## Staging

In der TNM 8.-Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) ist auch das Pleuramesotheliom berücksichtigt [10]. Diese Einteilung wurde von der *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) adoptiert. Alle ipsilateralen, im Zuge einer makroskopisch

radikalen Operation resektablen Lymphknoten werden als N1-Lymphknoten zusammengefasst und nur die kontralateralen mediastinalen oder supraklavikulären Lymphknoten als N2-Lymphknoten definiert.

Als initiale Bildgebung wird einheitlich ein CT-Thorax/Oberbauch oder ein CT-Thorax/Abdomen empfohlen. Wann immer eine multimodale Therapie mit geplanter Operation vorgesehen ist, sollte ein PET-CT bereits zum initialen Staging durchgeführt werden.

Die neuen ERS/ESTS/EATCS/ ESTRO-Leitlinien empfehlen zusätzlich ein invasives mediastinales Staging mittels EBUS/EUS oder Mediastinoskopie. Wann immer fragliche Befunde kontralateral vorliegen, ist vor einer kurativen Operation eine Video-Thorakoskopie oder bei fraglichem abdominellem Befall eine Laparoskopie erforderlich.

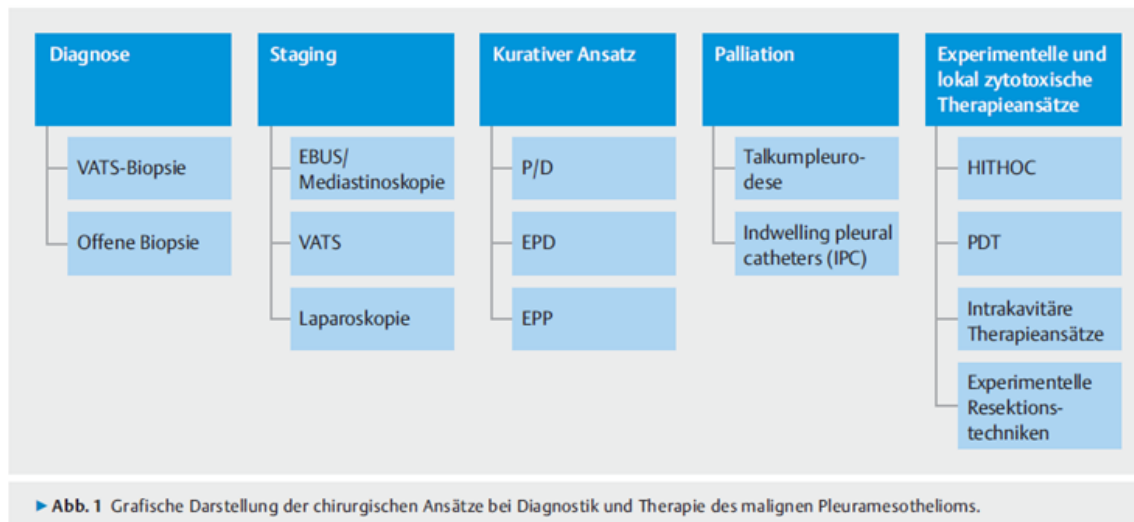


Tabelle 1. TNM Einteilung

T - Infiltrationstiefe Tumor	
Tx	Primärtumor nicht evaluierbar
T1	Ipsilaterale Pleura parietalis (inkl. mediastinale and diaphragmatische Pleura) +/- Pleura visceralis
T2	Ipsilaterale Pleural und mindestens 1 zusätzliches Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfluierender Tumor auf Pleura visceralis (inkl. der Fissuren)</li> <li>• Infiltration der Zwerchfellmuskulatur</li> <li>• Infiltration des Lungenparenchyms</li> </ul>
T3	Gesamte ipsilaterale Pleura und mindestens 1 zusätzliches Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration der endothorakalen Faszie</li> <li>• Infiltration des mediastinalen Fetts</li> <li>• Einzelner, resektabler Herd in den Brustwandweichteilen</li> <li>• Infiltration des Perikards (nicht transmural)</li> </ul>
T4	Gesamte ipsilaterale Pleura und mindestens 1 zusätzliches Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration der Rippen, der Wirbelsäule oder des Plexus brachialis</li> <li>• Transdiaphragmale Infiltration des Peritoneums</li> <li>• Infiltration mediastinaler Organe z. B. Myokard</li> <li>• Befall der kontralateralen Pleura</li> <li>• Infiltration des Perikards (transmural) +/- Perikarderguss</li> </ul>
N – Anzahl der befallenen Lymphknoten	
Nx	Lymphknotenstatus nicht evaluierbar
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Ipsilaterale bronchopulmonale, hiläre oder mediastinale Lymphknoten
N2	Kontralaterale bronchopulmonale, hiläre oder mediastinale Lymphknoten oder ipsi-/kontralaterale supraklavikuläre Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
Mx	Metastasierungsstatus nicht evaluierbar
M0	keine Fernmetastase
M1	Fernmetastasen

UICC-Stadium	TNM
IA	T1 N0 M0
IB	T2/3 N0 M0
II	T1/2 N1 M0
IIIA	T3 N1 M0
IIIB	T1-3 N2 M0
IV	T4 N0-2 M0 oder jedes T/N M1

## Chirurgisches Vorgehen

Eine chirurgische Zytoreduktion im Sinne einer makroskopisch radikalen Resektion ist indiziert, wenn sie technisch möglich und funktionell zumutbar erscheint. Die funktionelle Operabilität richtet sich nach den Leitlinien zur funktionellen Evaluation vor Lungenkrebsoperationen. Ausgewertete Daten und Empfehlungen über eine zytoreduktive Operation existieren in allen aktuellen Leitlinien nur für Patientinnen und Patienten bis zum 75. Lebensjahr.

Alle Studien zu multimodalen Therapieansätzen mit chirurgischer Zytoreduktion beziehen sich nur auf den epitheloiden Subtyp. Bei biphasischen und sarkomatoiden Mesotheliomen gibt es keine Daten, welche eine Prognoseverbesserung durch eine makroskopisch radikale Resektion nahelegen.

⇒ **Beim Mesotheliom ist eine echte R0-Resektion mit weitem Sicherheitsabstand – wie bei anderen soliden Tumoren – nicht möglich.**

### Chirurgische Begrifflichkeiten:

Eine partielle Pleurektomie ist eine videothorakoskopische oder offen durchgeführte Teilresektion der Pleura von Tumoranteilen, die nicht im Sinne einer makroskopisch radikalen Resektion zu interpretieren ist und auch keinen kurativen Ansatz verfolgt.

Die Pleurektomie/Dekortikation (P/D) entspricht einer kompletten Entfernung der parietalen und viszeralen Pleura bei Belassung von Perikard und Zwerchfell.

Eine erweiterte Pleurektomie/Dekortikation (englisch: *extended pleurectomy decortication [EPD]*). Hier geht es um eine radikale Resektion von parietaler und viszeraler Pleura unter Mitnahme von Zwerchfell und Perikard. Zwerchfell und Perikard müssen dann mit einem Patch rekonstruiert werden.

Die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) ist die älteste kurative-intendierte OP-Technik beim malignen Pleuramesotheliom, wobei *en bloc* die gesamte Lunge, parietale Pleura, Zwerchfell und Perikard reseziert und dementsprechend dann das Zwerchfell und das Perikard mittels Patch ersetzt werden.

Bei lungenerhaltender Operation im Sinne einer Pleurektomie/Dekortikation oder erweiterter Pleurektomie/Dekortikation sind sowohl die perioperative Mortalitätsrate als auch die Morbiditätsrate deutlich geringer, weshalb parenchymerhaltende Resektionstechniken den Standard darstellen.

Patientinnen und Patienten in einem ausgehend von der Tumormorphologie resektablen Stadium werden mittels PET-CT und invasivem mediastinalen Staging untersucht.

Bei multimodal behandelbaren Patientinnen und Patienten wird routinemäßig eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Hintergrund ist, dass sich in mehreren Untersuchungen gezeigt hat, dass neben dem Tumorstadium, der CRP-Konzentration und dem Tumorstadium auch das Ansprechen auf die Chemotherapie ein relevanter prognostischer Faktor ist und dass, wenn

Patientinnen und Patienten bereits während der Chemotherapie progredient sind, ein multimodales Konzept inklusive einer kurativen Operation wenig erfolgversprechend ist.

Re-Staging mittels PET-CT ist für prognostische Informationen und auch um weitere Daten zu sammeln sinnvoll. Bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie ist das Standardvorgehen eine erweiterte Pleurektomie/Dekortikation, die mit Ergänzung einer HITHOC (hypertherme intrathorakale Chemotherapie) durchgeführt werden kann (siehe Algorithmus HITOC).

Wenn eine parenchymerhaltende Operation nicht möglich ist, erfolgen eine EPP und ggf. eine adjuvante Radiotherapie. Wenn die Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie progredient sind, wird im Einzelfall entschieden, ob auf ein rein medikamentöses Behandlungskonzept gewechselt wird.

Nach dem Erscheinen der o. g. internationalen und nationalen Leitlinien wurden die Ergebnisse der randomisierten Phase 3-Studie MARS-2 („*Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma*“) publiziert [11], bei der die erweiterte Pleurektomie/Dekortikation mit einem schlechteren Gesamtüberleben und mehr schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten mit potenziell resektablen, Pleuramesotheliomen assoziiert war. Hauptkritikpunkt dieser Studie war die Erfahrung der Operateure in Großbritannien [12]. Weil bisher keine Phase 3-Studie einen Vorteil der erweiterten Pleurektomie/Dekortikation zusätzlich zu einer Kombinationschemotherapie aus Platinderivat und Pemetrexed zeigen konnte, sollte dieses bimodale Vorgehen nur bei Einzelfällen nach ausführlicher Falldiskussion in der interdisziplinären Tumorkonferenz durchgeführt werden. Bei Patientinnen und Patienten im Stadium IV mit biphasischer oder sarkomatoider Histologie oder bei Irresektabilität bzw. funktioneller Inoperabilität in den Stadien I-III findet eine medikamentöse Therapie statt. Nicht therapiefähige Patientinnen und Patienten erhalten *Best Supportive Care* mit entsprechenden palliativen Maßnahmen wie einer Pleurodese oder der Implantation von tunnelierten Pleurakathetern.

### Chirurgische Therapie-Optionen in palliativer Intention

Bez. palliativer Therapie-Optionen geben die Leitlinien unterschiedliche Empfehlungen. Im Wesentlichen sind dies zwei chirurgische Optionen (Pleurodese mittels Talkum, Implantation

tunnelierter Pleurakatheter). Die partielle Pleurektomie zur Pleurodeseeerzielung oder zur Symptomkontrolle ist eine Alternative, die in allen Leitlinien auch erwähnt wird.

## Intrakavitäre Therapien

In Deutschland gibt es Zentren, die die HITHOC am Ende einer makroskopisch radikalen Operation routinemäßig durchführen [13]. In retrospektiven Studien zeigt sich in einer Metaanalyse ein Vorteil im progressionsfreien Überleben sowie im Gesamtüberleben [14]. Allerdings wurden die Nebenwirkungen dieser Maßnahme nicht systematisch erfasst und in den wenigen retrospektiven Studien, die Nebenwirkungen berichteten, wurde eine deutliche Zunahme sowohl in der Häufigkeit als auch beim Schweregrad festgestellt.

## Onkologische Therapie

Eine systemische Behandlung kann im lokalisierten und fortgeschrittenen/ metastasiertem Stadium des Pleuramesothelioms relevant und gemäß der deutschen ONKOPEDIA-Leitlinie indiziert sein.

### Erstlinien-Therapie bei potenziell resektabler Erkrankung und epitheloider Histologie

Im Rahmen eines multimodalen Konzeptes bei potenziell resektabler Erkrankung und epitheloider Histologie ist eine Kombinationstherapie aus einem Platinderivat und Pemetrexed der Behandlungsstandard. Es liegen keine Ergebnisse einer randomisierten Phase 3-Studie vor, die eine neoadjuvante mit einer adjuvanten Kombinationschemotherapie verglich. Die NICITA-Studie („*Nivolumab with chemotherapy in pleural mesothelioma after surgery*“) rekrutiert zwar keine Patienten mehr, die Ergebnisse wurden bisher noch nicht publiziert [15]. Deshalb sollte die neoadjuvante oder adjuvante Kombinationschemotherapie Einzelfällen nach Diskussion in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorbehalten sein.

### Erstlinien-Therapie bei nicht-epitheloider Histologie sowie bei nicht resektabler Erkrankung

Viele Jahre war bei nicht-epitheloider Histologie sowie bei nicht resektabler Erkrankung eine Kombinationstherapie aus einem Platinderivat und Pemetrexed der Behandlungsstandard. Nach der Publikation der Ergebnisse der randomisierten Phase 3-Studie Checkmate-743 (*Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Versus Pemetrexed With Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma*) konnte die Überlegenheit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu einer

Kombinationschemotherapie aus Carboplatin oder Cisplatin und Pemetrexed v. a. für Patientinnen und Patienten mit Pleuramesotheliomen mit einer nicht-epitheloiden Histologie und irgendeiner PD-L1 Expression gezeigt werden [16,17]. Bei Patientinnen und Patienten mit nicht-epitheloider Histologie bzw. vorhandener PD-L1-Expression in den Tumorzellen wurde das OS signifikant verlängert (18,1 vs. 8,8 Monate, HR=0,46 bzw. 18,0 vs. 13,3 Monate, HR=0,69).

Die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab bietet für die genannten Gruppen eine gute Behandlungsoption. Weil der primäre Endpunkt dieser Studie, die Verbesserung des Gesamtüberlebens, bei allen Patientinnen und Patienten durch die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab erreicht wurde (18,1 vs. 14,1 Monate, HR=0,74 (95%-KI: 0,60-0,91) ist insbesondere unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus diese duale Checkpoint-Inhibition der aktuelle Erstlinien-Standard. Die duale Immun-Checkpoint-Inhibition ist die einzige zugelassene Immuntherapie bei Pleuramesotheliomen. Wird stattdessen eine Kombinationschemotherapie als Erstlinientherapie eingesetzt, dann sind für den Einsatz von Immuntherapien in späteren Therapielinien Härtefallanträge für eine Kostenübernahme zu stellen.

Lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen Therapiedruck und epitheloider Histologie kann die Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat und Pemetrexed als Therapie der ersten Wahl angesehen werden, weil der Effekt der Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab verzögert einsetzt.

Bei nicht-epitheloider Histologie sollte auf den Einsatz der gerade genannten Kombinationschemotherapie zugunsten der dualen Immun-Checkpoint-Inhibition verzichtet werden.

Alternative für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Behandlung mit Pemetrexed nicht möglich ist und die Kontraindikationen für eine Immun-Checkpoint-Blockade haben, bietet eine platinbasierte Therapie mit Gemcitabin [18]. Falls eine platinbasierte Kombinationstherapie nicht möglich sein sollte, kann eine *Off-Label*-Monotherapie mit Pemetrexed oder Vinorelbin angeboten werden [19-21].

Tabelle 2 : Ergebnisse aus Phase-II/III-Studien zu ICI-freien Therapien



Studie	n	ORR (%)	mPFS (Mo.)	mOS (Mo.)	AE-Grad III-IV (%)
EMPHACIS					
▪ Cis/Pem vs.	226	41,3	5,7	12,1; HR 0,77	-
▪ Cis	230	16,7	3,9	9,3; p=0,02	-
MAPS					
▪ Cis/Pem/Bev vs.	223	n. a.	9,2; HR 0,61	18,88; HR 0,77	71
▪ Cis/Pem	225	n. a.	7,3; p<0,0001	16,1; p=0,0167	62
RAMES					
Hypertension					
▪ Gem/Ram vs.	80	n. a.	6,2	13,8; HR 0,71	6,3
▪ Gem/Placebo	81	n. a.	3,3	7,5; p=0,057	0
(Retrospektiv)					
▪ Vino vs.	33	n. a.	1,7	5,4	38
▪ Gem	15	n. a.	1,6	4,9	59
n = Anzahl von Patienten, ORR = Ansprechrte, mPFS = medianes progressionsfreies Überleben, mOS = medianes Gesamtüberleben, Mo. = Monate, AE = unerwünschte Nebenwirkung, Cis = Cisplatin, Pem = Pemetrexed, Bev = Bevacizumab, Gem = Gemcitabin, Ram = Ramucirumab, Vino = Vinorelbin, n. a. = not available = nicht verfügbar					

### Erhaltungstherapie nach Kombinationschemotherapie bei nicht resektabler Erkrankung

Der einzige Nachweis einer „erfolgreichen“ Erhaltungstherapie erfolgte mit Gemcitabin („Switch-Maintenance“), wodurch ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben von 3 auf 6 Monate für alle histologischen Subtypen gezeigt werden [22]. Konzepte mit anderen Substanzen, z. B. Pemetrexed-Monotherapie, erreichten nie den primären Studienendpunkt, eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens.

### Anti-Angiogenese in Ergänzung zur Erstlinienchemotherapie

Für die Erstlinien-Behandlung vor der Zulassung der dualen Checkpoint-Inhibition erscheint die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu Cisplatin und Pemetrexed beruhend auf den Ergebnissen aus der MAPS-Studie (*Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study*) empfehlenswert [23]. Hier konnte das mOS in der Kombination mit Bevacizumab um 2,7 Monaten verbessert werden (18,8 vs. 16,1 Monaten, HR= 0,77; p=0,0167). Aufgrund des abgelaufenen Patentschutzes der Substanz Bevacizumab wurde keine Zulassungserweiterung beantragt und somit kann diese Therapie nur nach einem bewilligten Härtefallantrag für eine Kostenübernahme eingesetzt werden.

### Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI) in Ergänzung zur Erstlinienchemotherapie

In der Phase 3-Studie IND227 (*study of cisplatin/pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with malignant pleural mesothelioma*) wurde der Nutzen der zusätzlichen Applikation von Pembrolizumab zur Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed geprüft [24]. Die Studie erreichte ihren primären Studienendpunkt eines signifikant verbesserten Gesamtüberlebens knapp (17,28 vs. 16,13 Monate, HR=0,79 (95%-KI: 0,64-0,98)). Die Subgruppenanalyse zeigte den größten Nutzen für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer nicht-epitheloiden Histologie (12,3 vs. 8,21 Monate, HR=0,57 (95%-KI: 0,36-0,89)). Dagegen war das OS bei der Gruppe mit epitheloider Histologie nur numerisch verlängert (19,8 vs. 18,2 Monate, HR=0,89 (95%-KI: 0,7-1,13)). Bis zur Veröffentlichung weiterer Ergebnisse von Studien, die ein ähnliches Konzept untersuchen, ist die kombinierte Chemo-/Immuntherapie nicht als Standard anzusehen.

### Immun-Checkpoint-Inhibition und Anti-Angiogenese in Ergänzung zur Erstlinienchemotherapie

In der BEAT-meso-Studie (*study of bevacizumab (B) and standard chemotherapy (C) with or without atezolizumab (A), as first-line treatment (TX) for advanced pleural mesothelioma*) wurde die Wirksamkeit der Hinzunahme eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Standard-Chemotherapie und Angiogenese-Hemmung durch Bevacizumab geprüft [25]. Auch wenn das mediane progressions-freie Überleben signifikant verbessert war (9,2 vs. 7,6 Monate, HR=0,72 (95%-KI: 0,59-0,89)), war das Gesamtüberleben nicht signifikant verlängert (20,5 vs. 18,1 Monate, HR=0,84 (95%-KI: 0,66-1,06)). Erneut profitierte nur die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht-epitheloider Histologie (19,8 vs. 18,2 Monate, HR=0,51 (95%-KI: 0,32-0,80)).

### Zweitlinientherapie

Die Auswahl der Zweitlinientherapie hängt von der Art der verabreichten Erstlinientherapie (duale Checkpoint-Inhibition oder Kombinationschemotherapie) ab.

Bei Progress unter oder nach der platinbasierten Kombinationschemotherapie gibt es weiterhin keine zugelassene Therapie. Bei Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand, die unter der platinbasierten Therapie eine Krankheitskontrolle über sechs Monate erreicht haben, kann bei allen histologischen Subtypen eine Re-Exposition mit Pemetrexed ggf. in Kombination mit Platin erfolgen [26, 27]. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass die Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Pemetrexed bei sarkomatoider Histologie schon in der Erstlinientherapie

deutlich weniger wirksam ist. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit einer Behandlung mit einer Monotherapie, z. B. mit Vinorelbin oder Gemcitabin. Die Empfehlung basiert auf kleinen, retrospektiven Analysen mit einer Ansprechrates von ca. 20% und einem mOS von 6–9 Monaten [28–32].

### Anti-Angiogenese als Zweitlinien-Therapie nach vorheriger Chemotherapie

In der Phase 2-Studie RAMES (*Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*) wurde bei vorbehandelten Patienten die Wirksamkeit von Gemcitabin kombiniert mit Ramucirumab oder Placebo untersucht [33]. Das mOS war signifikant verbessert (13,8 vs. 7,5 Monate, HR = 0,71, p = 0,057) ohne signifikante Unterschiede (schwergradige Nebenwirkungen) in Bezug auf thromboembolische Ereignisse, Hypertonie oder Hämatoxizität.

### Drittlinien-Therapie

In der Drittlinien-Therapie ist die Behandlung des Pleuramesothelioms aus medizinisch-onkologischer Sicht meistens Erfahrungssache und weniger Gegenstand harter Evidenz. Trotzdem kann es in Einzelfällen durchaus sinnvoll sein, Monotherapien in einer Drittlinien-Situation durchzuführen (z. B. mit Doxorubicin, Gemcitabin oder Vinorelbin) durchzuführen. Falls in der Erstlinientherapie keine Immun-Checkpoint-Inhibition erfolgte, sollte die Therapie mit einem Checkpointinhibitor als „Off-Label-Use“ beantragt werden.

### Immune-Checkpoint-Inhibition im resektablen Stadium:

Neben der bereits beschriebenen NICITA-Studie untersuchen andere Studien den Stellenwert der Checkpoint-Inhibition im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte (Tab. 3).

Tabelle 3: Checkpoint-Inhibitoren im multimodalen Einsatz (aktive Phase-I/II-Studien)

	NCT02707666	NCT03228537	NCT02592551	NCT03918252	NCT04177953 (NICITA)
Neo-Adj. Tx	Pembro	Atezo + CP	Durva +/- Treme; unbehandelt	Nivo +/- Ipi	keine
n	15	28	20 (8 + 8 + 4)	30	92
Histologie	E/B	E/B	alle	E/B	E (B)
Adj. Tx	4 x CP	RTx	keine	keine	CP +/- Nivo
ETx	ja (optional)	ja	keine	keine	ja

NCT = Studieneintragsnummer, Neo-Adj. Tx = neoadjuvante Therapie, n = Anzahl von Patienten, Adj. Tx = adjuvante Therapie, ETx = Erhaltungstherapie, Pembro = Pembrolizumab, Atezo = Atezolizumab, CP = Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed, Durva = Durvalumab, Treme = Tremelimumab, Nivo = Nivolumab, Ipi = Ipilimumab, E = Epitheloid, B = Biphasisch

## Immune-Checkpoint-Inhibition im fortgeschrittenen, nicht-resektablen Stadium

### Erstlinientherapie

Die Ergebnisse der CheckMate-743-Studie und die Auswahl der bevorzugt mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab zu behandelnden Patientinnen und Patienten wurden oben bereits erwähnt. Die Ergebnisse der IND227- und BEAT-meso-Studie waren ernüchternd. Ob die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie ein Therapiestandard werden kann, hängt von den Ergebnissen aktuell noch laufender Phase 3-Studien ab. Ergebnisse aus Phase 2-Studien waren sehr vielversprechend (s.u.).

Tabelle 4: ICI +/- Chemo-Kombinationstherapien in der Erstlinien-Therapie (Phase-II/III-Studien).

	NCT02784171	NCT04334759 (DREAM3R)	NCT03762018 (BEAT-meso)	NCT02899299 (CM-743)
Medikament	CP vs. Pembro/CP (vs. Pembro)	CP vs. Durva/CP	CP + Beva vs. CP + Beva + Atezo	CP vs. Nivo/Ipi
n	520	480	320	606
Histologie	alle	alle	alle	alle
Phase	III	III	III	III
Rando	ja	ja	ja	ja
ETx	ja (2 Jahre Pembro)	ja	ja	ja
EP	OS	OS	PFS/OS	OS

NCT = Studieneintragsnummer, n = Anzahl der Patienten, Rando = Randomisierung, ETx = Erhaltungstherapie, EP = Endpunkt, Pembro = Pembrolizumab, CP = Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed, Durva = Durvalumab, Beva = Bevacizumab, Atezo = Atezolizumab, Nivo = Nivolumab, Ipi = Ipilimumab, PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben

In der Phase 2-Studie DREAM (*Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma*) wurde nach sechs Monaten eine Progressionsfreiheit (PFS6) von 57% (90%-KI: 45–68 %) erreicht [34].

In einer ähnlichen Phase 2-Studie (PrE0505: *Durvalumab in Combination With Chemotherapy for First-Line Treatment of Unresectable Mesothelioma*) wurde ein medianes Gesamtüberleben von 20,4 Monaten erreicht (95%-KI: 13,0–28,5 Monate) [35].

In der Phase 3-Studie DREAM3R (*DuRvalumab With chemotherapy as First Line treatment in Advanced Pleural Mesothelioma*) werden 480 Patientinnen und Patienten mit MPM jeder Histologie eingeschlossen. Der primäre Endpunkt dieser Studie ist das Gesamtüberleben.

NCT02784171 untersucht die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Cislatin und Pemetrexed im Vergleich zur alleinigen Kombinationschemotherapie sowie zur Monotherapie mit Pembrolizumab bei 520 Patientinnen und Patienten. Die Rekrutierung ist bereits abgeschlossen.

### Immune-Checkpoint-Inhibition als Monotherapie in späteren Therapielinien.

Daten aus fünf kleineren Studien, in denen verschiedene Immun-Checkpoint-Inhibitoren als Monotherapie in der Rezidivbehandlung bei 25-64 Patienten untersucht worden sind, finden sich in Tab. 5.

Tabelle 5: Ergebnisse aus Phase-I/II-Studien zu ICI-Monotherapien in fortgeschrittenen Linien.

Studie	NCT02054806 (Keynote-028)	JapicCTI-No.163247 (Merit)	NCT02497508 (NivoMes)	NCT01772004 (JAVELIN)	NCT02399371 (U Chicago)
Medikament	Pembro*	Nivo	Nivo	Ave	Pembro
n	25	34	34	53	64
Phase	I	II	II	Ib	II
ECOG	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Vorthherapie	1	1-2	≥ 1	1	1-2
Histologie	alle	alle	alle	alle	alle
PR (%)	20	29	24	8	19
DCR (%)	72	67	47	58	66
PD (%)	16	26	50	34	n. a.
mPFS (Mo.)	5,4	6,1	2,6	4,1	4,5
mOS (Mo.)	18	17,3	11,8	10,7	11,5

NCT = Studieneintragsnummer, Pembro = Pembrolizumab, Nivo = Nivolumab, Ave = Avelumab, n = Anzahl der Patienten, ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status, PR = partielle Remission, DCR = Krankheitskontrollrate, PD = Progression, mPFS = medianes progressionsfreies Überleben, Mo. = Monate, mOS = medianes Gesamtüberleben, n. a. = nicht vorhanden, \* Einschluss nur bei PD-L1 ≥ 1% möglich

In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten mit ECOG ≤ 1 und histologisch gesichertem MPM (inkl. sarkomatoider Histologie) nach Versagen mindestens einer platinbasierten Standardtherapie eingeschlossen. Das mediane OS lag in den Studien zwischen 11 und 18 Monaten und das mediane PFS zwischen 2,6 und 6,1 Monaten.

In der Phase 3-Studie PROMISE-meso (*Pembrolizumab Immunotherapy Versus Standard Chemotherapy for Advanced pre-treated Malignant Pleural Mesothelioma*) wurden mit platinbasierter Erstlinienchemotherapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten zwischen einer Chemotherapie (Vinorelbin oder Gemcitabin) und Pembrolizumab randomisiert. Der primäre Endpunkt, eine Verbesserung des medianen PFS, konnte hier nicht erreicht werden [36]. Nachdem

die Ergebnisse aus der PROMISE-meso-Studie veröffentlicht wurden (s.u.), sollte eine Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor nur noch im Einzelfall nach vorheriger Stellung eines Härtefallantrages zur Kostenübernahme bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die noch keine Immuntherapie z. B. mittels dualer Checkpoint-Inhibition erhalten haben.

Die Phase 3-Studie CONFIRM (*CheckpOint Blockade For Inhibition of Relapsed Mesothelioma*) untersuchte den Nutzen von Nivolumab auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten, die mindestens mit einer Chemotherapie vorbehandelt waren. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten Placebo. Der primäre Endpunkt, eine Verbesserung des medianen OS wurde erreicht. Das OS lag für Nivolumab bei 9,2 Monaten (95%-KI 7,5–10,8) vs. 6,6 Monaten (95 %-KI 5,0–7,5) für Placebo (HR= 0,72 [0,55–0,94], p = 0,018) [37]. Obwohl das Studienergebnis positiv war, erfolgte kein Antrag auf eine Zulassungserweiterung, weil Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bereits als Erstlinientherapie zugelassen ist.

### Immun-Checkpoint-Inhibition als Kombinationstherapie in späteren Therapielinien

Während in der randomisierten Phase 2-Studie DETERMINE (anti-CTLA-4-Antikörper Tremelimumab vs. Placebo) für eine anti-CTLA-4-Monotherapie kein Vorteil gezeigt werden konnte [38], zeigt die Kombination von anti-CTLA-4 und anti-PD-1 auch nach einer vorherigen Chemotherapie eine vielversprechende Effektivität: Neben den überzeugenden Daten in der Erstlinien-Therapie (Checkmate-743) wurde die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab in der fortgeschrittenen Therapielinie in der Phase 2-Studie MAPS-2 geprüft. Hier wurde die Effektivität von Nivolumab als Monotherapie aber auch in Kombination mit dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab untersucht: Remissionsraten von 19% bzw. 28%, Krankheitskontrollraten von 40% bzw. 52% und ein medianes PFS von 4 bzw. 5,6 Monaten wurden berichtet [39].

NIBIT-MESO-1-Studie prüfte die Behandlung mit Durvalumab (PD-L1-Inhibitor) in Kombination mit Tremelimumab. Die Ansprechrate lag bei 28%, die Krankheitskontrollrate bei 65%, das mPFS bei 8 Monaten und das mediane OS bei 16,6 Monaten [40]. Die Ergebnisse der INITIATE-Studie waren ähnlich. Das mediane OS wurde hier in dem Beobachtungszeitraum nicht erreicht [41].

Tabelle 6: Ergebnisse aus Phase-II-Studien zu ICI-Kombinationstherapien in fortgeschrittenen Linien.

Studie	MAPS-2		NIBIT-Meso-1	INITIATE
Medikament	Nivo	Nivo + Ipi	Durva + Treme	Nivo + Ipi
n	63	62	40	34
PR (%)	19	28	28	29
DCR (%)	40	52	65	68
PD (%)	59	42	35	32
mPFS (Mo.)	4	5,6	8	6,2
mOS (Mo.)	11,9	15,9	16,6	NR (12,7 -NR)

Nivo = Nivolumab, Ipi = Ipilimumab, Durva = Durvalumab, Treme = Tremelimumab, n = Anzahl der Patienten, PR = partielle Remission, DCR = Krankheitskontrollrate, PD = Progression, mPFS = medianes progressionsfreies Überleben, Mo. = Monate, mOS = medianes Gesamtüberleben, NR = nicht erreicht

### Immun-Checkpoint-Inhibition und Angiogenese-Hemmung in späteren Therapielinien

In den letzten Jahren wurden in Analogie zur Therapie des Nicht-kleinzellige Lungenkarzinoms verschiedene Kombinationen aus Immun-Checkpoint-Inhibitoren und Angiogenese-Inhibitoren geprüft. Eine Phase 2-Studie, die die Kombination aus Nivolumab und Ramucirumab als Zweit- und Drittlinietherapie prüfte, verfehlte ihren primären Studienendpunkt, weil die ORR nur 40% betrug [42]. Dagegen hatte in einer anderen Phase 2-Studie die Kombination aus Pembrolizumab und Lenvatinib eine vielversprechende Antitumor-Aktivität. Die ORR in der Zweit- und Dritttherapielinie betrug 45% (95%-KI: 29%-62%). Allerdings traten schwerwiegende Nebenwirkungen bei 26% der Patientinnen und Patienten auf [43].

### Tumor Treating Fields (TTFields) in Ergänzung zur medikamentösen Therapie im fortgeschrittenen, nicht-resektablen Stadium

*Tumour Treating Fields* (TTFields) sind eine nicht-invasive Technologie, die über lokale Arrays auf der Körperoberfläche wechselnde elektrische Felder mit einer Feldstärke von ca. 150 kHz in den Bereich des Pleuramesothelioms appliziert. Dadurch wird in den Tumorzellen der Spindelapparat während der Mitose gestört. Der Zellzyklus gesunder Zellen wird von den TTF kaum beeinträchtigt. Die Geräte haben in Deutschland ein CE-Zertifikat erhalten. In der Phase 2-Studie STELLAR (*Tumour Treating Fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma*) betrug das mediane OS der Patientinnen und Patienten mit einem nicht-resektablen Pleuramesotheliom durch TTF in Kombination mit einer Erstlinientherapie bestehend aus Carboplatin oder Cisplatin und Pemetrexed 18,2 Monate (95%-KI: 12,1-25,8 Monate) [44]. Im Vergleich zu historischen Kontrollen kam es zu keiner Zunahme der medikamentösen verursachten Nebenwirkungen. Weil die Anwendung von *Tumour Treating Fields* beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom effektiver bei

gleichzeitiger Applikation einer Immun-Checkpoint-Inhibition war [45], werden aktuell in der Studie TIGER-meso die Effektivität und Sicherheit der *Tumor Treating Fields* bei gleichzeitiger Applikation verschiedener medikamentöse Therapien (z. B. Ipilimumab und Nivolumab, Platinderivat und Pemetrexed, Gemcitabin und Ramucirumab) untersucht.

## Zusammenfassung der onkologischen Therapieoptionen

Aus der onkologischen Perspektive ist wichtig festzustellen: Nach neuesten Ergebnissen ist die Kombination aus anti-CTLA-4- und anti-PD-L1-Antikörper der Chemotherapie hinsichtlich des medianen OS überlegen (Checkmate-743-Studie) und neben der Kombinationschemotherapie aus einem Platinderivat und Pemetrexed ein Therapiestandard bei epitheloider Histologie bei nicht resektablen Pleuratmesotheliomen. Bei nicht-epitheloider Histologie ist nur die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab der Standard der Erstlinientherapie. Die einzige randomisierte Phase 3-Studie bei Progression unter/nach Erstlinien-Chemotherapie (PROMISE-meso) zeigte im Vergleich zur Chemotherapie keine Überlegenheit der Immun-Checkpoint-Inhibition, jedoch eine höhere Remissionsrate. Des Weiteren ist in der Rezidivsituation eine Therapie mit Nivolumab dem Placebo im Hinblick auf mediane OS und PFS überlegen (CONFIRM-Studie) und bietet somit eine zusätzliche wirksame Behandlungsoption, falls bisher keine Immun-Checkpoint-Inhibition erfolgte.

Aktuell werden zahlreiche randomisierte Phase 3-Studien durchgeführt, die in naher Zukunft den breiteren Einsatz von kombinierten Chemo-/Immuntherapien beim Pleuramesotheliom in der Erstlinien-Behandlung verstetigen können. Zudem wird eine Vielzahl von Therapiekonzepten in fortgeschrittenen Therapielinien geprüft, so auch die Zelltherapie mit dendritischen Zellen, CAR-T-Zellen, onkolytischen Viren oder Gentherapien. Künftig wird es bedeutsam sein, im Studienkontext neue Erkenntnisse zu möglichen Biomarkern zu gewinnen, um entsprechend stratifizierend Subgruppen mit hohem bzw. niedrigem Benefit zu charakterisieren.

## Strahlentherapie

### Strahlentherapie des pleuraständigen Pleuramesothelioms

Die Lunge toleriert erfahrungsgemäß lokale Strahlendosen bis 20 Gy, oberhalb dieses Wertes tritt aufgrund einer induzierten Pneumonitis ein vollständiger Funktionsverlust der entzündlich veränderten Lungenanteile ein.



In einer Phase 2-Studie wurde gezeigt, dass nach einer lungenerhaltenden Pleurektomie eine adjuvante Strahlentherapie erfolgreich durchgeführt werden kann [46 neu]. Eine Phase 3-Studie verglich die radikale hemithorakale Radiatio mit 50 Gy in 25 Fraktionen mit der palliativen Radiatio nach nicht-radikaler, Lungenparenchym-sparender Resektion und anschließender Chemotherapie. Die radikale hemithorakale Radiation verbesserte die Zweijahres-Überlebensrate relevant (58% vs. 28%, HR=0,54, 95%-KI: 0,31-0,95) [47]. Alle Patientinnen und Patienten hatten nach der Resektion noch einen makroskopischen Resttumor, auf den ein Boost appliziert wurde. Die Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen und insbesondere an Pneumonitiden nach der radikalen hemithorakalen Radiatio war hoch, so dass die signifikante Verbesserung der Überlebenszeit mit einem nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungsprofil assoziiert ist und nur in Einzelfällen eine radikale hemithorakale Radiatio erfolgen sollte.

Die Strahlentherapie in palliativer Intention ist insbesondere zur Schmerzreduktion effektiv. In größeren retrospektiven und einer prospektiven Studie wurden Schmerzreduktionen bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten schon ab der zweiten Woche nach Beginn der Strahlentherapie beschrieben [48, 49].

### Strahlentherapie der Zugangswege

Zwei randomisierte Phase 3-Studien hatten gezeigt, dass eine prophylaktische Bestrahlung der thorakalen Zugangswege keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [50, 51].

### Strahlentherapie und extrapleurale Pneumektomie

Bei alleiniger Operation erleiden trotz maximaler zytoreduktiver Therapie durch extra-pleurale Pneumektomie (EPP) rund 80% der Patientinnen und Patienten ein intrathorakales Rezidiv [52]. In einer Phase 2-Studie wurde nach kompletter Resektion des Pleuramesothelioms entweder durch extrapleurale Pneumektomie oder durch Pleurektomie/Dekortikation in einer konventionellen Mehrfeldertechnik eine Gesamtdosis von 54 Gy appliziert. Die Anzahl der lokoregionären Rezidive ging in dieser Studie auf 13% zurück [53]. Allerdings betrug das Gesamtüberleben in den Stadien III und IV nur 10 Monate, so dass bei diesen Patientinnen und Patienten zu hinterfragen ist, ob diese geringe Verbesserung im Vergleich zur gleichen Behandlung ohne Strahlentherapie den Aufwand für eine komplexe sechswöchige Strahlentherapie tatsächlich rechtfertigt. Dagegen betrug das Gesamtüberleben in den Stadien I und II 33,8 Monate.

In der einarmigen Phase 2-Studie (SMART) erhielten Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem, resezierbaren, bisher unbehandelten Pleuramesotheliom eine Strahlentherapie des Hemithorax mit 25 Gy (Boost von Risikoarealen mit 5 Gy) gefolgt von einer EPP [54]. Im Falle eines Lymphknotenbefalls fand eine adjuvante Chemotherapie statt. Fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte postoperativ eine schwerwiegende Nebenwirkung. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz von Fernrezidiven lag bei 63,3%.

### Strahlentherapie bei Oligoprogression

Bei Oligoprogression nach vorheriger Chemotherapie wurde in einer retrospektiven Studie mit fokaler Strahlentherapie eine lokale Tumorkontrollrate von 76% nach einem Jahr beschrieben, so dass bei umschriebener Oligoprogression die fokale Strahlentherapie als individuelle Behandlungsmöglichkeit in Frage kommt [55].

Tabelle 7: Empfehlungen zur Strahlentherapie in internationalen Leitlinien

Leitlinie	Prophylaxe	Neoadjuvant	Adjuvant	Palliativ
ESMO [5]	nein (nur in Studien)	im Rahmen von Studien	im Rahmen von Studien, in spezialisierten Zentren	bei schmerzhafter Brustwandinfiltration oder Durchwanderungsmetastasen
ERS ESTS EACTS ESTRO [9]	nein	im Rahmen von Studien	im Rahmen klinischer Studien und/ oder mit chirurgischem Register	bei schmerzhaften Mesotheliom- infiltraten in Normalgewebe
NCCN [4]	nein		<b>Post-(E)P/D:</b> pleurale IMRT in spezialisierten Zentren  <b>Post-EPP:</b> Hemithorax-RT bei gutem AZ	bei schmerzhaften Mesotheliom- infiltraten (Thoraxwand, Mediastinum, Ösophagus) bei symptomatischen Fernmetastasen (Hirn, Weichteile, Knochen)

### Zusammenfassung der strahlentherapeutischen Optionen

Die moderne Strahlentherapie kann einen wesentlichen Beitrag zur erfolgreichen Therapie des Pleuramesothelioms leisten, der weit über die früher angedachte palliative Rolle hinausgeht. Die Strahlentherapie ist hierbei als integraler Bestandteil eines interdisziplinären Mesotheliom-Teams bei der Gestaltung und Umsetzung multimodaler Therapiekonzepte zu verstehen. Bei Ausfall oder Nichtdurchführbarkeit einzelner Komponenten des multimodalen Konzeptes kann eine zeitnah integrierte Strahlentherapie zu einer wesentlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse beitragen.

### Literatur

1. Bundesministerium für Arbeit. Merkblatt zur BK-Nr. 4105. Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards. Bundesarbeitsbl 1994; 1: 67
2. TRGS 910 GMBI. 2019 S. 120 v. 29.03.2019, GMBI 2014 S. 258–270
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Malignant Pleural Mesothelioma Version 1.2024 (November 21, 2023).

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpm.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf)

4. Baas P, Fennel D, Kerr KM et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Suppl. 05): v31–v39. doi:10.1093/annonc/mdv199
5. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1343–1373. doi:10.1200/JCO.2017.76.6394
6. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L et al. BTS guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Brit Med J Open Res* 2018; 5: e000266. doi:10.1136/bmjresp-2017-000266
7. Scherpereel A, Astoul P, Baas P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Euro Respir J* 2010; 35: 479–495. doi:10.1183/09031936.00063109
8. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2020; 55: 479–495. doi:10.1183/13993003.00953-2019
9. Onkopedia Leitlinie. Pleuramesotheliom. Stand November 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pleuramesotheliom/@@guideline/html/index.html>
10. Berzenji L, Van Schill PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7: 543–549. doi:10.21037/tlcr.2018.07.05
11. Lim E, Waller D, Lau K et al. Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2024;12(6):457–466. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00119-X.
12. Grosso F, Cerbone L, Curioni-Fontecedro A. MARS 2 trial: the future of pleurectomy decortication in pleural mesothelioma. *Lancet Respir Med* 2024;12(6):423–424. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00146-2. Epub 2024 May 10.
13. Hofmann HS, Ried M. Hypertherme intrathorakale Chemotherapie in der Thoraxchirurgie. *Chirurg* 2019; 90: 681–694. doi:10.1007/s00104-019-0989-y
14. Zhao ZY, Zhao SS, Ren M et al. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy on the malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 100640–100647. doi:10.18632/oncotarget.220625

15. Shah R, Klotz LV, Christoph DC et al. Nivolumab with chemotherapy in pleural mesothelioma after surgery. The NICITA trial. J Clin Oncol 41, 2023 (suppl. 16, abstr. TPS 8601).

doi:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.TPS8601

16. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet 2021; 397: P375–386

17. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. Ann Oncol. 2022; 33(5):488–499. doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.074.

18. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. J Clin Oncol 1999; 17: 25–30. doi:10.1200/JCO.1999.17.1.25

19. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21: 1556–1561. doi:10.1200/JCO.2003.06.122

20. Taylor P, Castagneto B, Dark G et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. J Thorac Oncol 2008; 3: 764–771. doi:10.1097/JTO.0b013e31817c73ec

21. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. Lancet 2008; 371: 1685–1694. doi:10.1016/S0140-6736(08)60727-8

22. Burgers JA, de Gooijer C, Cornelissen R et al. Switch maintenance gemcitabine after first line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma: a multicenter open label phase II trial (NVALT19). Poster presented at: European Society for Medical Oncology. Annual Meeting; 27 September–1 October 2019, Barcelona, Spain. Ann Oncol 2019; 30 (Suppl. 05): v851–v934. doi:10.1093/annonc/mdz394

23. Zalcman G, Mazieres J, Margery J 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: 1405–1414. doi:10.1016/S0140-6736(15)01238-6

24. Chu QC, Piccirillo MC, Greillier L et al. IND227 phase III (P3) study of cisplatin/pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (PM): A CCTG, NCIN, and IFCT trial. J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 17; abstr LBA8505)
25. Popat S, Felip E, Urania Dafni et al. BEAT-meso: A randomized phase III study of bevacizumab (B) and standard chemotherapy (C) with or without atezolizumab (A), as first-line treatment (TX) for advanced pleural mesothelioma (PM)—Results from the ETOP 13-18 trial. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA8002).
26. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2011; 72: 73–77. doi:10.1016/j.lungcan.2010.12.004
27. Nowak AK, McDonnell A, Cook A. Immune checkpoint inhibition for the treatment of mesothelioma. Expert Opin Biol Ther 2019; 19: 697–706. doi:10.1080/14712598.2019.1606209
29. Zauderer GM, Kass SL, Woo K et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2014; 84: 271–274. doi:10.1016/j.lungcan.2014.03.006
29. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L et al. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. Cancer Treat Rev 2010; 36: 24–32. doi:10.1016/j.ctrv.2009.09.003
30. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U et al. Second-line (poststudy) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2005; 16: 923–927. doi:10.1093/annonc/mdi187
31. Steele JP, Shamash J, Evans MT et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2000; 18: 3912–3917. doi:10.1200/JCO.2000.18.23.3912
32. Petrelli F, Ardito R, Conti B et al. A systematic review and meta-analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. Respir Med 2018; 141: 72–80. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.026
33. Pinto C, Zucali PA, Pagano M et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind,

placebo-controlled, phase 2 trial *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1438-1447. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00404-6.

34. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Hughes BGM et al. DREAM: A phase II study of durvalumab with first line chemotherapy in mesothelioma – First results. *J Clin Oncol* 2018; 36: 8503.

doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.8503

35. Forde PM, Anagnostou V, Sun Z et al. Durvalumab with platinum-pemetrexed for unresectable pleural mesothelioma: survival, genomic and immunologic analyses from the phase 2 PrE0505 trial. *Nat Med.* 2021; 27(11): 1910–1920. doi: 10.1038/s41591-021-01541-0

36. Popat SC-F A, Polydoropoulou V, Shah R et al. Multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab (P) vs single agent chemotherapy (CT) for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM): results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9–15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol* 2019; 30: v931. doi:10.1093/annonc/mdz394.091

37. Fennell D et al. Nivolumab versus placebo in relapsed malignant mesothelioma: Preliminary results from the CONFIRM phase III trial. *WCLC; 2020; Abstract PS01–11*

38. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo- controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1261–1273. doi:10.1016/S1470-2045(17)30446-1

39. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 239–253. doi:10.1016/S1470-2045(18)30765-4

40. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an openlabel, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 451–460. doi:10.1016/S2213-2600(18)30151-6

41. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 260–270. doi:10.1016/S2213-2600(18)30420-X

42. Dudek AZ, Xi MX, Scilla KA, et al. Phase 2 Trial of Nivolumab and Ramucirumab for Relapsed Mesothelioma: HCRN-LUN15-299. *JTO Clin Res Rep* 2023;4(12):100584. doi: 10.1016/j.jtocrr.2023.100584.
43. Douma L-A H, Lalezari F, van der Noort V et al. Pembrolizumab plus lenvatinib in second-line and third-line patients with pleural mesothelioma (PEMMELA): a single-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24(11):1219-1228. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00446-1.
44. Ceresoli GL, Aerts JG, Dziadziuszko R et al. Tumour Treating Fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): a multicentre, single-arm phase 2 trial *Lancet Oncol* 2019;20(12):1702-1709. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30532-7.
45. Leal T, Kotecha R, Ramlau R et al. Tumor Treating Fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study. *Lancet Oncol* 2023;24(9):1002-1017. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00344-3.
- 46 neu. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2761-2768. doi:10.1200/JCO.2016.67.2675
47. Trovo M, Relevant A, Polesel J et al. Radical Hemithoracic Radiotherapy Versus Palliative Radiotherapy in Non-metastatic Malignant Pleural Mesothelioma: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109(5):1368-1376. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.057.
48. Jenkins P, Milliner R, Salmon C: Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 47:2143-2149. DOI:10.1016/j.ejca.2011.05.012
49. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al.: Is Radiotherapy Useful for Treating Pain in Mesothelioma?: A Phase II Trial. *J Thorac Oncol* 10:944-950, 2015. DOI:10.1097/JTO.0000000000000499
50. Clive AO, Taylor H, Dobson L et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and largebore pleural procedures in malignant pleural



mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1094–1104. doi:10.1016/S1470-2045(16) 30095-X

51. Bayman N, Appel W, Ashcroft L et al. Prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma: An open-label, multicenter, phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1200–1208. doi:10.1200/JCO.18.01678

52. Rice D. Standardizing Surgical Treatment in Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 497–501. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.05

53. Rusch VW, Rosenzweig K, Venlatraman E et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 788–795. doi:10.1067/mtc.2001.116560

54. Cho BCJ, Donahoe L, Bradbury PA et al.: Surgery for malignant pleural mesothelioma after radiotherapy (SMART): final results from a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:190–197, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30606-9

55. Ghirardelli P, Franceschini D, D'Aveni A, et al.: Salvage radiotherapy for oligo-progressive malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 152:1–6, 2021.

DOI:10.1016/j.lungcan.2020.11.022