

25. April 2017

---

## Systemische Therapie des Pleuramesothelioms: Standards und neue Entwicklungen

**Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist eine seltene Erkrankung, die vom Rippenfell ausgeht und als Signaltumor für eine Asbestexposition gilt. Die Latenz zwischen Exposition und Auftreten der Erkrankung beträgt über 20 Jahre. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei etwa 2/100.000 mit erheblichen regionalen Unterschieden, Männer sind 3-4 mal häufiger betroffen. Histologisch am häufigsten ist der prognostisch günstigere epitheloide gefolgt vom sarkomatoiden und biphasischen Subtyp. Der Altersgipfel bei Diagnosestellung ist stetig gestiegen und liegt nun bei über 80 Jahren. Auch aufgrund des flächenhaften Wachstums ist das MPM eine schwer behandelbare Krankheit, die in der Regel nicht heilbar ist. Neben chirurgischen Maßnahmen zur Diagnosesicherung, zur Kontrolle von begleitenden Pleuraergüssen und zur Tumorreduktion spielt die systemische Therapie eine wesentliche Rolle bei der Versorgung von Patienten mit MPM. Die folgende Arbeit gibt eine Übersicht über die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten inklusive innovativer Ansätze.**

### **Systemische Standardbehandlung**

Die systemische Therapie ist die wesentliche Säule der Therapie des malignen Pleuramesothelioms (MPM), sowohl im multimodalen Ansatz in Verbindung mit chirurgischen Eingriffen, als auch im rein palliativen Kontext. Bei nicht resektabler Erkrankung hat sich (in den ersten größeren randomisierten Studien zu dieser Erkrankung überhaupt) die Kombination aus einem Antifolat mit Cisplatin einer Cisplatin-Monotherapie als überlegen erwiesen (1, 2). Als therapeutischer Standard gilt seither die Kombination aus Pemetrexed und Cisplatin, die einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie mit Cisplatin von 12,1 versus 9,3 Monaten gezeigt hatte (1). Bezüglich des Gesamtüberlebens hat sich in einer aktuellen Meta-Analyse die Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin der mit Cisplatin hinsichtlich des Überlebens als gleichwertig erwiesen (HR=1,04 (0,9-1,21)), die gerade bei den häufig älteren Patienten und Patienten in reduziertem klinischen Zustand zu bevorzugen ist (3); die Ansprechrate (CR + PR) war unter Cisplatin dabei allerdings höher (HR=1,23 (1,04-1,47)).

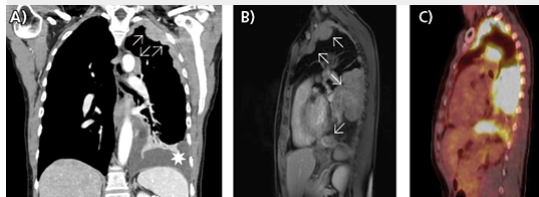
Üblicherweise werden im nicht operablen Stadium 4-6 Zyklen einer Platin-haltigen Therapie verabreicht, der Stellenwert einer Erhaltungstherapie ist aktuell nicht geklärt. Es laufen derzeit aber Therapieoptimierungsstudien, die klären sollen, ob 4 Zyklen Pemetrexed/Platin gegenüber 6 Zyklen gleichwertig sind ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov); NCT02497053) und ob eine Pemetrexed-Erhaltung nach Pemetrexed/Platin in der Erstlinie gegenüber der reinen Nachbeobachtung

vorteilhaft ist (NCT01085630).

Nach Versagen einer Erstlinientherapie oder auch bei späterem Progress gibt es keine zugelassene Rezidivbehandlung. Nach längerer Pause kann eine Pemetrexed-basierte Reinduktionstherapie eingesetzt werden, sofern nicht ein Progress Grund für den Therapieabbruch war. In der Praxis wird neben Gemcitabin auch Vinorelbin als Rezidivtherapeutikum auf Basis einer individuellen Therapieentscheidung gegeben, auch wenn die Datenlage hierfür dürftig und der Nutzen fraglich ist (4). Wenn möglich, wäre eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie zu bevorzugen. Jede Therapieentscheidung sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Nutzen und der Belastung getroffen werden. Je jünger und fitter ein Patient ist, desto mehr Lebenszeit wird durch ein aggressives Vorgehen möglicherweise zu gewinnen sein. Der Patient und seine Angehörigen sollten nach entsprechend umfassender Aufklärung unbedingt in den Entscheidungsfindungsprozess eingebunden werden.

Festzuhalten bleibt, dass es sich beim MPM um eine Erkrankung handelt, die in der Regel nicht heilbar ist, auch nicht durch aggressive Chirurgie und multimodale Behandlungsansätze. Zum Management von Patienten mit MPM gibt es auch aktuelle Praxis-Guidelines der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie ([www.esmo.org](http://www.esmo.org)) und des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network NCCN ([www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)). Abbildung 1 zeigt die Bilder einer Patientin mit einem Mesotheliom vom epitheloiden Typ mit den typischen pleuralen Tumorauflagerungen.

Abb. 1: Typischer Befund: (A) CT-Thorax, (B) MRT-Thorax und (C) PET-CT einer Patientin mit neu diagnostiziertem malignen MPM links; es finden sich z.T. grobknotige, stark PET-positive Auflagerungen auf der Pleura (Pfeile) sowie ein residuelles liquides basales Pleuraprodukt (Stern) in der CT nach Drainagetherapie.



## Moderne medikamentöse Ansätze

In den vergangenen Jahren hat es zahlreiche Studien mit neuen Medikamenten beim Mesotheliom gegeben, die jedoch in Europa seit geraumer Zeit zu keiner Neuzulassung geführt haben. Aktuelle Reviews beschäftigen sich mit der Entwicklung neuer Therapien beim MPM (5-7). Grob lassen sich die Therapieansätze in auf molekulare Targets ausgerichtete, antiangiogene und immuntherapeutische Strategien unterteilen. Überdies wurden rekurrierende Genveränderungen identifiziert, die in Zukunft vielleicht Angriffspunkte für molekulare Therapien bieten könnten. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ansatzpunkte der systemischen Therapie, für die es bereits Daten aus klinischen Studien gibt.

Tab. 1: Ansatzpunkte bei der systemischen Therapie des malignen Pleuramesothelioms -

Wirkstoffe in klinischen Studien (mod. nach (5)).

Wirkprinzip	Ansatzpunkt	Wirkstofftyp	Wirkstoff	Studiendesign	Ergebnis
zielgerichtete Therapie	EGFR-Blockade	Small-molecule-TKI	Gefitinib	Single arm, Phase II, firstline	negativ
			Erlotinib	Single arm, Phase II, firstline	negativ
		EGFR-MAB	Cetuximab	Single arm+Chemo, Phase II	ausstehend
	PDGF-Blockade	Small-molecule-TKI	Imatinib	Single-arm+Chemo, Phase I	negativ
	IGF-Blockade	IGF-MAB	Cixutumumab	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	ausstehend
	Multikinase-Inhibition	Multikinase-Inhibitoren	Sorafenib	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	negativ
			Sunitinib	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	negativ
	MET-Inhibition	Small-molecule-TKI	Tivantinib	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	fraglich
			Tivantinib	Single-arm+Chemo, Phase I-Ib	ausstehend
	mTOR-Blockade	mTOR-Inhibitor	Everolimus	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	negativ
NF2-Mutation	FAK-Inhibitor	Defactinib	Placebo-kontrolliert, Phase II, Erhaltungstherapie nach Chemo	negativ	
antiangiogene Therapie	VEGF-Inhibition	VEGF-MAB	Bevacizumab	Placebo-kontrolliert, Phase II, mit Carboplatin/Gemcitabin	negativ
				Open-label, randomisiert, Phase III, mit Pemetrexid/Cisplatin	positiv: OS-Vorteil
		Small-molecule-VEGF-R-TKI	Cediranib	Single arm+Chemo, Phase II	negativ
				Single-arm, vorbehandelt, Phase II	negativ
			Axitinib	randomisiert, Phase II+Chemo	negativ
Nintedanib	Placebo-kontrolliert, Phase II, mit Pemetrexid/Cisplatin	positives Signal			

Placebo-kontrolliert, Phase III, mit Pemetrexed/Cis	ausstehend					
Tumorgefäße	Vascular disrupting agent	NGR-hTNF	Randomisiert, Phase III, vorbehandelt	negativ		
Immuntherapie	Mesothelin	Mesothelin-MAB	Amatuximab	Single-arm+Chemo, Phase II	positives Signal	
				Placebo-kontrolliert, Phase II, mit Pemetrexed/Cisplatin	abgebrochen	
		Mesothelin-Immunotoxin	SS1P	Single-arm, Phase I, Mesothelin+	positives Signal	
		Mesothelin-drug-Konjugat	Anetumab-DM4	Single-arm, Phase I, Mesothelin+	positives Signal	
		Vakzine: Mesothelin exprimierende Listerien	CRS-207	Single-arm, Phase I, Mesothelin+	positives Signal	
	CTLA-4-Blockade	CTLA-4-MAB	Tremelimumab	Placebo-kontrolliert, Phase III, vorbehandelt	negativ	
	PD-(L)-1-Blockade	PD-1-MAB		Pembrolizumab	Single-arm, vorbehandelt, Phase II, PD-L1+	positives Signal
			Nivolumab	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	positives Signal	
			Avelumab	Single-arm, vorbehandelt, Phase Ib	positives Signal	
andere Ansätze	Anti-HSP90	HSP90-Inhibitor	Ganetespib	Single-arm+Chemo, Phase I/II	ausstehend	
	Chromatin	Histonacetylase-Inhibitor	Vorinostat	Placebo-kontrolliert, Phase III, vorbehandelt	negativ	
	Argininstoffwechsel	Arginindeaminase		ADI-PEG20	Single-arm, vorbehandelt, Phase II, ASS1-defizient	positives Signal
				ADI-PEG20	Placebo-kontrolliert, Phase II/III, ASS1-defizient, mit Pemetrexed/Cisplatin	ausstehend

### Zielgerichtete Therapieansätze

Zahlreiche Targets wurden, wie bei anderen Tumorerkrankungen auch, beim malignen Mesotheliom adressiert (5, 6). Idealerweise ist eine zielgerichtete Therapie an einen Biomarker

gebunden, der eine Vorauswahl der Patienten ermöglicht, um so beim Einzelnen den größtmöglichen Nutzen bei möglichst geringer Toxizität zu erzeugen.

Maligne Tumoren werden durch ein pathologisch gesteigertes Proliferationssignal unterhalten. Die physiologische Wachstumskontrolle ist außer Funktion, wobei zahlreiche Rezeptor-Kinase-Signaltransduktionswege bei diversen Tumoren als entscheidend für den malignen Phänotyp identifiziert und dafür jeweils spezifische Inhibitoren entwickelt wurden. Einige davon wurden auch beim MPM eingesetzt.

Mesotheliome, insbesondere vom epitheloiden Typ, exprimieren in 50-95% der Fälle den epidermalen Wachstumsrezeptor EGFR auf Proteinebene, aktivierende Mutationen im EGFR-Gen sind dagegen eine Rarität (5). Therapieversuche mit small-molecule-EGFR-TKI (Gefitinib, Erlotinib) waren enttäuschend, die Ergebnisse einer Studie unter Einsatz einer Kombination von Pemetrexed/Platin mit dem EGFR-Anti-körper Cetuximab stehen noch aus (NCT00996567).

Auch der Platelet-derived growth factor (PDGF) spielt beim MPM eine Rolle, hohe Serumspiegel sind mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (5). Eine Therapie mit dem PDGF-Inhibitor Imatinib scheint aber weder in Kombination mit Chemotherapie, noch als Monosubstanz wirksam zu sein (8). Der Insulin-like growth factor-Rezeptor IGFR ist beim Mesotheliom ebenfalls exprimiert, Studien mit dem monoklonalen Anti-IGFR-Antikörper Cixutumumab laufen derzeit (NCT01160458). Die Wirksamkeit von Multikinase-Inhibitoren wie Sorafenib und Sunitinib ist leider sehr begrenzt (7, 9, 10).

Die transmembrane Rezeptor-Tyrosinkinase MET (mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor) mit ihrem Liganden, dem hepatozytären Wachstumsfaktor HGF, ist am Zellwachstum und -überleben sowie der Angiogenese, Zellmigration, -invasion und der Metastasierung beteiligt. MET kann so zu einem molekularen Treiber des malignen Phänotyps werden. Verschiedene Formen der MET-Alteration sind bekannt, so z.B. die Proteinüberexpression, Gen-amplifikation und Genmutationen, auch finden sich erhöhte HGF-Serumspiegel bei Patienten mit MPM. MET ist bei der Mehrzahl der Mesotheliome exprimiert (6). Studien mit MET-Inhibitoren, z.B. dem small-molecule-MET-Tyrosinkinase-Inhibitor (MET-TKI) Tivantinib, laufen zurzeit (NCT02049060). Erste Daten scheinen vielversprechend, wobei die MET-Expression, den ersten Ergebnissen nach, nicht mit dem Erreichen einer Erkrankungskontrolle korrelierte (11).

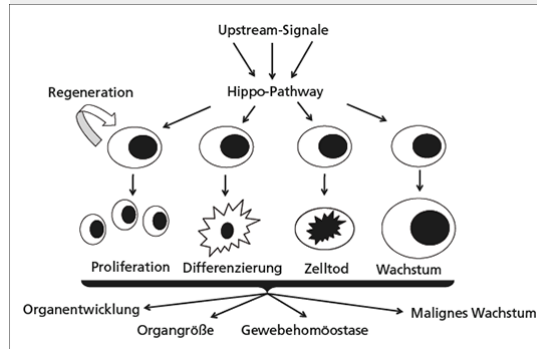
Versuche, am Ende der Signaltransduktionskaskade therapeutisch anzusetzen, waren bislang erfolglos; so brachte der ungezielte Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus nach Progress unter Chemotherapie keinen Vorteil (12).

## **Genetische Alterationen**

Es gibt einige Genveränderungen, die im Zusammenhang mit Mesotheliomen beschrieben wurden, so z.B. inaktivierende Mutationen im Bereich von Tumorsuppressorgenen wie CDKN2A oder dem NF2-Gen (5, 7). Das NF2 (Neurofibromatose Typ 2)-Gen ist, ebenso wie der potenzielle Tumorsuppressor LATS-1, ein Vertreter des sog. Hippo-Pathways, der beim Mesotheliom gehäuft von Mutationen betroffen ist (13). Der Hippo-Signaltransduktionsweg ist zellbiologisch essenziell für die Regulation von Zellproliferation, -differenzierung und Zelltod (14) und spielt eine wesentliche Rolle bei der Größenregulation in der Organentwicklung sowie der Geweberegeneration; eine Störung in diesen Prozessen kann zu Organfehlbildungen und

Tumorentwicklung führen (14). Abbildung 2 zeigt schematisch die zellbiologische Bedeutung des Hippo-Pathways.

Abb. 2: Schematische Darstellung der zellbiologischen Bedeutung des Hippo-Pathways: dieser koordiniert Zellproliferation, -differenzierung und -tod und spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Größenentwicklung von Organen sowie der Geweberegeneration; eine Störung in diesen Prozessabläufen kann zu Organfehlbildungen und Tumorentwicklung führen (mod. nach (14)).



Keimbahnmutationen im NF2-Gen bedingen Tumoren des ZNS (15), das Genprodukt von NF2 ist Merlin, ein Protein das tumorsuppressiv wirkt und Zell-zu-Zell-Kontakte inhibiert (15). Inaktivierende NF2-Mutationen finden sich in 40-50% der Mesotheliome, was einen Verlust an Merlin in den Tumorzellen bedingt (16). Diese Alteration im Hippo-Signalweg wiederum führt zu einer Aktivierung des onkogenen Yes-assoziierten Protein-1 (YAP-1) (15). Eine niedrige Merlin-Expression war in einer Studie mit einem kürzeren Überleben von Patienten mit MPM assoziiert (15). Ein anderer interessanter Aspekt ist, dass bei geringer oder fehlender Merlin-Expression die Mesotheliomzellen in eine größere Abhängigkeit von einem weiteren Zell-extrazelluläre-Matrix-induzierten Signalweg, nämlich FAK (fokale Adhäsionskinase), geraten (16). FAK ist eine nicht-Rezeptor-Tyrosin-kinase, die indirekt über Integrin- und Wachstumsfaktor-vermittelte Signale Zellproliferation, -überleben, -migration, -invasion sowie Krebsstammzell-erneuerung steuert (16). FAK-Alterationen finden sich bei vielen Tumor-entitäten und könnten so zu einem wichtigen Target für die Krebstherapie werden (16) – insbesondere auch beim MPM (5). Basierend auf diesen präklinischen Daten hat es eine erste Studie mit dem FAK-Inhibitor Defactinib beim MPM als Erhaltungstherapie nach Chemotherapie gegeben (COMMAND-Trial, NCT01870609). Trotz Stratifikation nach Merlin-Expression waren die ersten Ergebnisse in diesem Setting enttäuschend, weitere Studien wurden dennoch initiiert, auch in Kombination mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor ([www.clinicalTrials.gov](http://www.clinicalTrials.gov)). Eine sehr aktuelle Phase-I-Studie mit einem anderen FAK-Inhibitor mit höherer Selektivität (GSK2256098) an verschiedenen Tumortypen zeigte Wirksamkeit, v.a. bei Patienten mit Merlin-defizientem Mesotheliom (17). Dies wird ebenfalls in Studien weiter untersucht.

Neben Mutationen im NF2-Gen gibt es als weitere Vertreter des Hippo-Pathways auch gehäuft Alterationen in einem anderen Tumorsuppressor, nämlich LATS-1 (large tumor suppressor 1), der Apoptose fördert und die Zellproliferation negativ beeinflusst. LATS-1 ist eine Serin-Threoninkinase, die in vielen menschlichen Tumoren herunterreguliert ist (13). Für die Zukunft

wird die Identifizierung von therapeutisch angehbaren Targets im Hippo-Pathway erwartet, vor allem im direkten Umfeld zum YAP-1-Onkogenprodukt (13).

Eine weitere neuere Entdeckung sind somatische Alterationen in BAP-1 (BRCA-1/breast-cancer 1-associated protein), sowohl auf Protein- als auch auf DNA-Ebene. Bei BAP-1 handelt es sich um eine nukleäre Deubiquitinase, die Genexpression, Transkription und DNA-Reparatur reguliert (18). BAP-1-Genalterationen finden sich in etwa zwei Dritteln der sporadisch auftretenden Mesotheliome und gehören somit zu den am häufigsten zu beobachtenden Genveränderungen bei dieser Erkrankung (18). Familien mit einer Keimbahnmutation im BAP-1-Gen haben ein exzessiv erhöhtes Risiko, an Mesotheliomen und anderen eher seltenen Tumoren wie Uvealmelanomen zu erkranken (18-20). Dies scheint auch für das endemische Auftreten von Mesotheliomen in Regionen der Türkei (Kappadokien) verantwortlich zu sein, die hoch mit der dort natürlich vorkommenden asbestartigen Mineralfaser Erionit belastet sind (19). Es sterben hier bis zu 50% der Menschen an einem Mesotheliom, die genetische Disposition wird autosomal-dominant vererbt (19). BAP-1-Genmutationen sind meist mit einem Verlust an nukleärer Expression des BAP-1-Proteins in der Immunhistochemie vergesellschaftet (18). BAP-1 scheint ein wesentlicher molekularer Treiber bei der Entwicklung von Mesotheliomen zu sein, der auch eine Effektmodifikation von Asbest bewirkt. Für die Zukunft wären molekulare Therapieansätze zur Wiederherstellung der Funktion des alterierten BAP-1 bei Mesotheliom-patienten denkbar (18). Da BAP-1 auch die Expression der Histondeacetylase reguliert, könnten darüber vielleicht Patienten identifiziert werden, die von einer Therapie mit einem Histondeacetylase-Inhibitor profitieren könnten (20).

## **Antiangiogene Therapiestrategien**

Die Ausbildung tumoreigener Blutgefäße spielt eine essenzielle Rolle beim Wachstum von Tumoren und Metastasen, die Angiogenese ist ein komplexer Prozess aus pro- und antiangiogenen Faktoren (21). Neben VEGF und seinen Rezeptoren (R) sind hierbei auch andere Liganden/Rezeptoren, wie PDGF/-R und FGF/-R (fibroblastärer Wachstumsfaktor), beteiligt (21). Letztlich setzen Tumor- oder beteiligte Stromazellen spezifische Liganden frei, die auf Endothelzellen an entsprechende Rezeptoren binden und so abnorme Tumorgefäße entstehen lassen.

Entsprechend gibt es verschiedene Strategien, mit denen man in die Tumor-angiogenese therapeutisch eingreifen kann und die auch beim Mesotheliom teilweise schon zum Einsatz gekommen sind. Sowohl VEGF als auch VEGF-R sind beim Mesotheliom hoch exprimiert und bieten so die Rationale für eine antiangiogene Therapie (22). Derzeit sind 3 Ansätze im klinischen Alltag verfügbar: monoklonale Antikörper (MAB) gegen VEGF, Kinase-Inhibitoren gegen VEGF-R und andere Targets sowie sog. vascular disrupting agents (VDA), die die Integrität von aberranten Tumorgefäßen zerstören sollen.

Bevacizumab ist ein MAB gegen VEGF, der in verschiedenen Indikationen zugelassen ist. In einer ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie beim Mesotheliom (n=115), in welcher der Effekt von Gemcitabin/Cisplatin mit und ohne Bevacizumab geprüft wurde, konnte kein Vorteil im progressionsfreien (PFS) oder Gesamt-überleben (OS) für den Verum-Arm gezeigt werden (23). In einer neueren Phase-III-Studie an 448 Patienten, die 1:1 randomisiert Pemetrexed/Cisplatin in Kombination mit Bevacizumab bzw. Placebo erhielten, war dagegen ein Überlebensvorteil nachweisbar (18,8 vs. 16,1 Monate; HR=0,77 (0,62-0,95); p=0,0167),

allerdings auf Kosten einer höheren Toxizität (22). Vor allem Patienten mit sarkomatoidem oder gemischtem Typ scheinen hier von der zusätzlichen Antiangiogenese zu profitieren (22), wobei die Kombination in der Indikation derzeit in Europa nicht zugelassen ist.

Studien mit VEGF-R-small-molecule-TKI, vor allem mit einigen Multikinase-Inhibitoren (s.o.) waren größtenteils negativ, ebenso mit Axitinib (5) und Cediranib (NCT00243074); aktuelle Studien suggerieren dagegen einen möglichen Nutzen von Pazopanib (NCT00459862). Neuere Daten weisen überdies auf einen möglichen Effekt von Nintedanib hin. Bei Nintedanib (Vargatef®) handelt es sich um einen sog. Multiangiokinase-Inhibitor, der für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem Lungen-adenokarzinom in Kombination mit Docetaxel zugelassen ist (24). In einer aktuellen exploratorischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie an 87 Patienten mit Mesotheliom (25) zeigte sich im Vergleich von Pemetrexed/Cisplatin in Kombination mit Nintedanib vs. Pemetrexed/Cisplatin und Placebo ein Vorteil im PFS (9,4 vs. 5,7 Monate; HR=0,56 (0,34-0,91); p=0,017) sowie eine höhere Ansprechrates (59 vs. 44%; HR=1,83); in der Gruppe mit rein epitheloider Histologie ergab sich bei der geringen Patientenzahl ein Trend für ein verlängertes Überleben (18,3 vs. 15,2 Monate; HR=0,68 (0,36-1,3)). Eine entsprechende Phase-III-Studie wurde initiiert (NCT01907100).

Eine große randomisierte Phase-III-Studie mit dem VDA NGR015 (vaso-affines Peptid gebunden an TNF $\alpha$ : „vascular-targeted tumor necrosis factor alpha“) an 400 vorbehandelten Patienten erbrachte im Vergleich zu Placebo leider keinen Vorteil im Überleben als primärem Endpunkt (26).

## **Immuntherapie**

In der Onkologie unterscheidet man die aktive von der passiven Immuntherapie. Die passive Immuntherapie geht den Tumor direkt an und wird hauptsächlich durch den Einsatz von gegen Tumorepitope gerichteten MABs repräsentiert. Die aktive Immuntherapie zielt dagegen auf das Immunsystem ab und soll hier zu einer Aktivierung gegen den Tumor führen. Letzteres kann durch Vakzinierung oder aber durch moderne Immun-Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden. Alle genannten Strategien werden auch beim Mesotheliom verfolgt.

Als Target für eine Immuntherapie bietet sich das Mesothelin an. Es handelt sich hierbei um ein membranständiges Glycoprotein, das physiologisch nur auf Mesothelzellen exprimiert wird und einen Differenzierungsfaktor für diese Zellpopulation darstellt, dessen Funktion jedoch unklar ist (27). Mesothelin wird aber auch auf einer ganzen Reihe von Tumoren exprimiert, neben epitheloiden Mesotheliomen auch auf Ovarial-, Pankreas-, cholangiozellulären, triple-negativen Mamma- sowie Lungenadenokarzinomen (27). Beim Ovariakarzinom findet sich häufig eine Koexpression mit CA125 (MUC16), wobei Mesothelin an CA125 bindet. Diese Interaktion induziert eine Zell-zu-Zell-Adhäsion und unterstützt offensichtlich so die Tumorzellaussaat auf serösen Häuten (27). Über die Hochregulation von Matrixmetalloproteinasen werden Invasion und Metastasierung weiter gefördert (27).

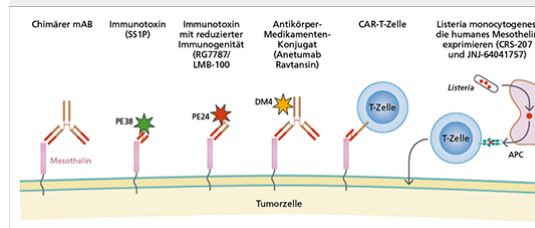
Mesothelin stellt so ein ideales Target für eine Immuntherapie dar, da es auf den entsprechenden Tumoren hoch exprimiert wird und durch die exklusive Expression auf serösen Häuten sonst keine vitalen Strukturen betroffen sind. Gravierende Toxizitäten waren so unter keiner der folgenden Therapien zu beobachten (27). Es gibt verschiedene Strategien, tumor-assoziiertes Mesothelin immuntherapeutisch zu adressieren: passiv mit MAB, Immuntoxinen und Antikörper-Medikamentenkonjugaten (ADC) und aktiv mit Hilfe von Vakzinierung. Außerdem gibt es Ansätze



mit gentechnisch veränderten T-Zellen (CAR-T: chimeric antigen receptor T-cells) Mesothelin-exprimierende Tumorzellen anzugreifen. Abbildung 3 zeigt schematisch die verschiedenen Angriffspunkte bei Mesothelin-exprimierenden Tumoren.

Abb. 3. Übersicht über die Ansatzpunkte Mesothelin-exprimierende Tumoren immunologisch anzugreifen (mod. nach (27)).

*mAB=monoklonaler Antikörper;*  
*PE=Pseudomonas-Exotoxin;* *DM4=Anetumab Raptansin (Antikörper-Medikamenten-Konjugat);* *CAR-T-Zelle=chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zelle (gentechnisch modifiziert);*  
*APC=Antigen-präsentierende Zelle*



### Mesothelin-spezifische monoklonale Antikörper

Amatuximab (MORAb-009) ist ein chimärer, hoch spezifischer Antikörper (AK) gegen Mesothelin, der Zelladhäsion verhindert und AK-abhängige Zytotoxizität (ADCC) vermittelt (27). In einer Phase-II-Studie an 83 Therapie-naiven Patienten, in der der AK in Kombination mit Pemetrexed/Cisplatin untersucht wurde, fand sich eine vielversprechende Erkrankungskontrollrate von 90% bei einem medianen Überleben von 14,8 Monaten (28). Die entsprechende randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie wurde im Januar 2017 aus firmenstrategischen Gründen abgebrochen (Mitteilung der Firma Eisai vom 11.01.2017).

### Mesothelin-spezifisches Immunotoxin

Bei SS1P handelt es sich um ein rekombinantes Protein, das ein Mesothelin-spezifisches Fv-Fragment an eine Pseudomonas-Exotoxin-A-Ladung koppelt. Wenn SS1P an Mesothelin bindet, gelangt es durch Endozytose in die Zelle und setzt das Zytotoxin frei (27). Es gibt jetzt mehrere Weiterentwicklungen dieser Art von Substanz, die sich durch eine geringere Immunogenität auszeichnen, die unter SS1P zur raschen Entwicklung neutralisierender Antikörper geführt hatte. Die Ergebnisse bei zumeist stark vorbehandelten Patienten sind recht positiv: von 10 Chemo-refraktären Patienten zeigten 3 ein signifikantes Ansprechen, 2 weitere sprachen danach wieder auf Chemotherapie an (29). Es laufen aktuell mehrere Studien ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)). Eine Kombination mit Taxanen scheint wirkungsverstärkend zu sein (30).

### Mesothelin-Antikörper-Medikamentenkongugate (ADC)

Anetumab Raptansin (BAY 94-9343) ist ein Anti-Mesothelin-AK, an den der Tubulin-Inhibitor DM4 gebunden ist. (27). Erste Daten an Mesothelin-exprimierenden MPM sind vielversprechend mit Erkrankungskontrollraten bei vorbehandelten Patienten bis 90% mit z.T. lang anhaltendem Effekt (31). Es gibt weitere Studien, auch bei anderen Mesothelin-positiven Tumoren und mit anderen

Vertretern dieser Substanzklasse ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)).

## **Vakzinierung**

Ein weiterer Ansatz, Mesothelin-exprimierende Tumoren immunologisch zu attackieren, ist die Vakzinierung. CRS-207 ist ein selektiv attenuierter Listerienstamm, der gentechnisch modifiziert Mesothelin exprimiert und zu einer starken adaptiven Immunstimulation mit messbarem Anstieg spezifischer T-Zellen führt (27, 32). In Kombination mit Chemotherapie gegeben, scheint es zu einem verbesserten Tumor-ansprechen und längeren Überlebenszeiten zu kommen (32). Ein spezifischer immunhistochemischer bzw. Differenzierungsmarker auf Mesotheliomen, WT-1 (Wilms-Tumor-1), wurde ebenfalls als Kandidat für eine Vakzinierung identifiziert; es läuft hierzu eine adjuvante Studie (NCT01890980).

## **Immun-Checkpoint-Inhibitoren**

Wie bei vielen anderen Tumoren werden Checkpoint-Inhibitoren auch beim MPM geprüft. Eine hohe PD-L1-Expression findet sich vor allem auf Mesotheliomen vom nicht-epitheloiden (sarkomatoiden) Typ und ist mit einer vermehrten Infiltration durch Immunzellen sowie einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (33). Es gibt derzeit Daten zum Effekt des CTLA-4 MAB Tremelimumab, zu den PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab sowie dem PD-L1-Inhibitor Avelumab.

Tremelimumab wurde an 571 vorbehandelten Patienten 2:1 randomisiert versus Placebo geprüft. Leider konnte dabei kein Überlebensvorteil dargestellt werden (34). In einer Studie mit Pembrolizumab waren in der Screeningpopulation von zumeist vorbehandelten Patienten 45% PD-L1-positiv, von denen 25 eingeschlossen werden konnten. In einer aktuellen Analyse wird hier von einer Erkrankungskontrolle bei 18 (70%) und einem Ansprechen bei 5 (20%) Patienten berichtet; die mediane Dauer des Ansprechens beträgt vielversprechende 12 Monate (35).

Eine weitere Studie mit 35 vorbehandelten, PD-L1-positiven Patienten zeigte eine Erkrankungskontrolle bei 27 Patienten (80%) bei einem medianen PFS von 6,2 Monaten (36). Auch Nivolumab (37) und Avelumab (38) zeigen eine Wirksamkeit. Eine ganze Reihe von Studien, teils in Kombination mit anderen Wirkstoffen (39), laufen derzeit an ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)).

## **Weitere Ansätze**

Das HSP90 (heat shock protein 90) ist ein Hilfsprotein, das für die korrekte Faltung komplexer Proteine erforderlich ist, diese Proteine stabilisiert und gegen Degradation, z.B. durch Hitze einwirkung, schützt. Es stabilisiert aber auch Proteine, die das Tumorwachstum unterstützen (40). Zur Wirksamkeit des HSP90-Inhibitors Ganetespib beim Mesotheliom laufen derzeit Studien (NCT01590160).

Epigenetische Phänomene können zum malignen Phänotyp beitragen und z.B. mit Histondeacetylase-Inhibitoren beeinflusst werden. Studien mit Vorinostat verliefen beim Mesotheliom allerdings negativ, ebenso wie mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib (5, 7). L-Arginin-Deprivation ist ein Therapieprinzip, das bei der akuten lymphoblastischen Leukämie in Form der L-Asparaginase Einsatz findet. Arginin ist eine Aminosäure, die von normalen Zellen mit

Hilfe der Argininsuccinat-Synthetase (ASS1) produziert werden kann. Etwa zwei Drittel der MPM weisen eine tumorspezifisch verminderte Expression von ASS1 auf, womit sie offensichtlich die Fähigkeit der Arginin-Produktion verlieren (5). Eine künstliche zusätzliche Deprivation bei ASS1-defizienten Mesotheliomen durch Gabe einer Arginin-Deaminase führte bei vorbehandelten Patienten gegenüber Placebo zu einer Verdopplung des PFS (5), entsprechende Studien in Kombination mit Chemotherapie laufen (NCT02709512).

## **Fazit**

Das Mesotheliom ist eine seltene Erkrankung, dessen Inzidenz in Deutschland angesichts der aktuellen Zahlen ([www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de), [www.gbe.de](http://www.gbe.de)) zurückgehen dürfte, während dies im restlichen Europa wegen des späteren Asbestverbots mit 10 Jahren Verzögerung zu erwarten ist. In vielen Ländern der Welt gibt es dagegen bis heute kein Asbestverbot, so dass das MPM global ein großes Problem bleiben wird. Aufgrund der diffusen Ausbreitung sind lokale Therapiemaßnahmen in den allermeisten Fällen nur von rein palliativem Charakter, die medikamentöse Behandlung ist der entscheidende Pfeiler der spezifischen Therapie. Entsprechend wichtig sind therapeutische Innovationen bei dieser Krankheit. Zu hoffen ist, dass sich die Pharmaindustrie wegen der schrumpfenden Gewinnaussichten durch den zu erwartenden Rückgang der Erkrankungszahlen in den reichen Ländern nicht aus der Entwicklung neuer Medikamente zurückzieht. Insbesondere die Immuntherapie und Therapien, die auf die funktionellen Konsequenzen von Alterationen im NF2/Hippo-Signalweg abzielen, scheinen hier vielversprechend.

**[Zu diesem Artikel ist ein CME-Test verfügbar - Klicken Sie hier um teilzunehmen und erhalten Sie 2 CME-Punkte.](#)**

*(Der Test ist bis zum 12.07.2018 verfügbar)*

**PD Dr. med. Thomas Duell**

*M.P.H.*



Pneumologische Onkologie, Asklepios  
Lungenfachkliniken  
München-Gauting  
Robert-Koch-Allee 2  
82131 Gauting

Tel.: 089/857910

Fax: 089/85791-1106

E-Mail: [t.duell@asklepios.com](mailto:t.duell@asklepios.com)

## ABSTRACT

T. Duell, Pneumologische Onkologie, Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting

---

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare disease deriving from the pleural serous membrane that is, due to its diffuse laminar spread, very hard to treat. Its incidence varies regionally between 16 to 39 per million, males are 3-4 times more likely to be affected. It is highly associated with (occupational) asbestos exposure, the latency period between exposure and diagnosis is more than 20 years. The disease is usually incurable, median survival ranges from 10 to 17 months. By histology the most frequent epitheloid subtype is differentiated from the sarcomatoid and biphasic type. Besides surgical measures for assuring diagnosis, controlling concomitant pleural effusions, and for tumor debulking, systemic therapy is the keystone of patient management. The review reflects the current options for systemic treatment including experimental strategies.

---

**Keywords:**

*malignant pleural mesothelioma, systemic treatment, immunotherapy, antiangiogenetic therapy, targeted therapy*