

# Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: <b>Malignt pleura mesotheliom (MPM)</b>	Dato: 19.9.2009	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Birgitte Volkersen, Niels Bjerring, Henrik Kirstein, Poul Clemmensen	Revision: 19.9.2011	Sider: 4

## 1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

Mesotheliomer er sjældne cancerformer, som opstår i serosabeklædte caviteter, oftest i pleura hul. Mesotheliomer forekommer også i peritoneum, pericardium og tunica vaginalis testis.

Incidensen af MPM er 1.25/100.000 i England og 1.1/100.000 i Tyskland. I 1998 var der i Europa 5000 dødsfald på grund af MPM, og frem til 2020 forventes tallet at stige til 9000. I Danmark diagnosticeres knap 100 nye tilfælde af MPM om året.

## 1.2 ÆTIOLOGI

Asbesteksponering er den vigtigste faktor for udvikling af MPM og kan forklare incidensstigningen siden 1960'erne. Forbud mod anvendelse af asbest blev forbudt i en række europæiske lande og USA i 80'erne og 90'erne. På grund af lang latentstid på 30-40 år fra eksponering til sygdomsudvikling forventes først et fald i antallet af tilfælde efter 2020.

Asbestfibre er naturligt forekommende silicat mineraler og inddeles i 2 typer. De smalle, nåleformede typer f.eks. crocidolit (=blå asbest) og amosit (=brun asbest) og de snoede, bøjelige typer f.eks. chrysotil (=hvid asbest). De nåleformede typer er mest carcinogene og mutagene og elimineres meget langsomt fra lungerne med en halveringstid på mere end 7 år. Crocidolit blev primært udvundet og eksporteret fra miner i Sydafrika og Australien.

Asbest har især været anvendt i bygningsindustrien, bilindustrien (bremsebelægninger) og skibsindustrien på grund af gode isoleringsegenskaber. Udover direkte asbest eksponerede ansatte har også deres partnere og børn en øget risiko for MPM på grund af asbestfibre på tøjet.

Risiko for MPM er relateret til varighed og intensitet af asbesteksponering samt type af asbestfibre, men der findes ikke nogen sikker, nedre grænse for eksponering.

Ca. 80% af patienter med MPM kan oplyse asbesteksponering, men kun ca. 10% af asbesteksponerede udvikler MPM, hvilket indikerer andre årsager eller cofaktorer.

Naturligt forekommende erionit i det centrale Anatolien i Tyrkiet viser en højst forskellig forekomst af MPM i de eksponerede befolkninger, tydende på

mulig genetisk disposition.

Simian virus 40 (SV40), et oncogent DNA virus, har været mistænkt som cofaktor i udviklingen af MPM, på grund af påvisning af virus i mesotheliomer. En evt. sammenhæng er dog fortsat uklar.

Eksponering for røntgenkontrastmidlet thoriumdioxid (Thorotrast) er en sjælden årsag til MPM.

Tobaksrygning er ikke en risikofaktor for udvikling af MPM.

## 1.3 PATOGENESE

Et enkelt lag mesothelceller beklæder pleuras overflade og har til formål gennem dannelse af glycoproteiner at sikre fri bevægelighed af pleurae under respirationen. Asbestfibre kan under inhalation penetrere lungeepithelet og trænge ud i pleura, beskadige mesothelcellelaget pga. mekanisk irritation og medføre inflammation. Denne proces kan medføre plaquedannelse eller MPM. Andre mekanismer for udvikling af MPM er asbestfibreneres evne til at afbryde mitosen medførende kromosomskade samt dannelse af toksiske iltradikaler.

MPM udvikles fra lokaliserede in situ mesotheliomceller, der er 1-4µ i tykkelse og polygonale. Cellerne secernerer inflammatoriske mediatorer og cytokiner efter stimuli. Der dannes multiple små foci af invasiv mesotheliom, som spredes hen over pleura og infiltrerer

Underliggende strukturer som lunge, mediastinum, brystvæg og peritoneum. Tumorfoci smelter gradvis sammen, fortykkes og danner til sidst et panser af tumor omgivende lunger.

60% af MPM er af epithelial type. 10% er sarcoma-toide, og de resterende er blandingstyper. Epithelial MPM har signifikant bedre overlevelse end sarcomatoid MPM, hhv. 14-15 og 7 mdr.

## 1.4. SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Debutsymptom hos hovedparten af patienter med MPM er dyspnø, ofte i kombination med brystsmertter. Sidstnævnte er associeret med en dårligere prognose, formentlig pga. tumorinfiltration af underliggende væv. Hoste, væggtab og træthed signalerer ofte fremskreden sygdom.

Patienter med peritonealt mesotheliom debuterer

med mavesmerter, og der findes ascites, ømhed og evt. palpable tumorer.

Sjældne debutsymptomer er dysfagi, Horner's syndrom og vena cava superior syndrom som udtryk for metastasering til intrathorakale strukturer. Pericardieeffusion kan ses.

MPM metastaserer ofte til regionale og supraclaviculære lymfeknuder. Knoglemetastaser og (sjældnere) miliær spredning ses.

Objektiv undersøgelse vil ofte vise tegn på unilateral pleuraeffusion med dæmpning ved perkussion og afsvækket/ophævet respirationslyd ved stetoskopi.

Rtg af thorax viser ofte en unilateral pleuraeffusion, evt. en eller flere pleurale tumorprocesser, og der kan være andre tegn på tidligere asbesteksponering i form af pleurale plaques eller asbestose.

### 1.5. UDREDNING

Hurtig og nøjagtig diagnosticering og stadielinddeling af MPM er vigtig for behandling, men også for muligheden for økonomisk kompensation af arbejdsbetinget lidelse. Når diagnosen er stillet skal der foretages anmeldelse til Arbejdsskadestyrelsen og evt. henvises til arbejdsmedicinsk speciallæge til yderligere klarlægning af erhvervseksponering. Hasteanmeldelse skal overvejes i tilfælde af fremskreden sygdom med forventet kort restlevetid.

Pleuracentese vil ofte være første undersøgelse. Cytologisk undersøgelse af pleuravæsken vil dog sjældent være sikker diagnostisk, da reaktive mesothelceller og celler fra både sarcomer og adenocarcinomer kan være svære at skelne fra MPM.

Finnålsaspiration fra mistænkt mesotheliom er ikke indiceret på grund af lav sensitivitet (<30%).

CT-scanning af thorax og abdomen vil typisk vise pleural effusion og pleura tumor(er), evt. med fortykkelse af interlobulære septae, samt evt. andre tegn på tidligere asbesteksponering (pleurale plaques, interstitiel fibrose/asbestose).

Histologisk biopsi vil i de fleste tilfælde være indiceret efter CT-scanning. UL- eller CT-vejledt biopsi kan foretages, primært i de tilfælde, hvor thorakoskopi er kontraindiceret. Diagnose opnås herved hos 60%, øges til 85% ved gentagne biopsier.

Thorakoskopi med biopsi er den anbefalede procedure, har en sensitivitet >90% og risiko for komplikationer er <10%.

Immunhistokemiske undersøgelser bør udføres for at understøtte morfologien. Det anbefales at anvende to positive og to negative markører for MPM. Positive markører er for epitheliale tumorer calretinin, WT1, EMA, HBME-1 og cytokeratin CK5/6. Negative markører er Ber-EP4, TTF1, CEA, EMA, MOC-31, CD15. For sarkomatoide tumorer endvi-

dere cytokeratin, vimentin, CD34.

Elektronmikroskopisk undersøgelse er indiceret i specielle tilfælde til bekræftelse af MPM, hvis immunhistokemiske undersøgelser ikke er konklusive. Påvisning af lange, tynde microvilli tyder stærkt på MPM.

Diagnostiske biomarkører (tumormarkører) for MPM anvendes ikke rutinemæssigt. Flere har vist lovende resultater vedrørende tidlig diagnose, prognose og behandlingseffekt/toxicitet, bl.a. osteopontin, serum mesothelin-related protein (SMRP) og megakaryocyte potentiating factor (MPF).

Blodprøver er uspecifikke og kan vise anæmi, leukocytose, trombocytose, høj SR, hypoalbuminæmi og forhøjede gammaglobuliner.

MR-scanning er indiceret i visse tilfælde, f.eks. hvis operation overvejes. MR er CT overlegen til vurdering af indvækst i thoraxvæg, og forholdene ved apex og diafragma. Stadielinddeling af lymfeknuder er vanskelig med både CT og MR pga. lav sensitivitet og specificitet.

PET-scanning udføres ikke rutinemæssigt i udredningen af MPM, men kan komme på tale, hvis operation overvejes, til identifikation af ekstrathorakal sygdom og stadielinddeling af lymfeknuder.

Hvis ekstrapleural pneumonektomi (EPP) vurderes indiceret suppleres med lungescintigrafi og ekkocardiografi.

Vigtigste prognostiske faktorer er

- St I eller II sygdom
- MPM af epithelial type
- Performance status 0 . 1

### 1.6. BEHANDLING

Ingen kirurgiske indgreb har i sig selv vist nogen overlevelseshæder. Kirurgisk tilgang til MPM er primært diagnostisk og pallierende, men kan i selekterede tilfælde sammen med adjuverende stråle- og kombinationskemoterapi være led i en kurativt intenderet behandlingsstrategi.

EPP er en kirurgisk fjernelse af hele lungen sammen med viscerale og parietale pleura, pericardium og størstedelen af samme sides diafragma. Fordi lungen fjernes helt kan man tillade større stråledoser ved den efterfølgende adjuverende strålebehandling. EPP er forbundet med betydelig perioperativ morbiditet og mortalitet. Indgrebet er

teknisk komplekst og krævende. EPP udføres i DK kun på Rigshospitalet.

Trimodalterapi i form af EPP adjuveret med kemoterapi og strålebehandling har hos selekterede grupper af patienter vist en vis succes med refereret 2 og 5 års overlevelse på henholdsvis 38% og 15%. 5 års overlevelsen er op til 46% ved epithelial histologi, negative lymfeknuder og frie resektionsrande. Behandlingstilgangen ved EPP og trimodalterapi er på grund af manglende randomiserede studier fortrinsvis empirisk.

I en enkelt blindet, randomiseret klinisk kontrolleret undersøgelse er der fundet effekt af kombinationsbehandling med Permetrexed (Alimta®)/ Cisplatin vs Cisplatin hos MPM patienter i PS 0-1, på MS, PFS, TR og QoL. Den mediane overlevelse blev forbedret med ca. 3 måneder (MS 13,2 mdr. i kombinationsgruppen mod 9,3 mdr. i cisplatin alene gruppen).

Alimta® har på denne baggrund opnået godkendelse til behandling sammen med Cisplatin til patienter med MPM.

Andre undersøgelser tyder på, at Cisplatin kan erstattes af Carboplatin og Permetrexed af et andet antifolatmiddel (Ralitrexed) med lignende effekt.

Behandling med EGFR (epidermal growth factor receptor) hæmmere, angiogenesehæmmere, HDAC (histon deacetylase) hæmmere m.fl. er på eksperimentalplanet, og behandling bør derfor kun foregå som led i klinisk kontrollerede undersøgelser.

Stråleterapi (ST) ved MPM bruges palliativt og som en integreret del af den kurativt intenderede trimodalterapi (se ovenfor).

Idet MPM altovervejende er en udbredt sygdom på diagnosetidspunktet og involverer nabo-

organer som lunge, øsofagus, hjerte og lever, er stråleterapi i kurativt øjemed sjældent muligt pga. toksicitet som f.eks. strålepneumonitis. Der er derfor ikke indikation for intenderet kurativ strålebehandling med lunge in situ ved MPM.

Profylaktisk stråleterapi overfor implantations-

metastaser i stikkanaler efter invasive procedurer har i randomiserede undersøgelser vist modstridende resultater. Risikoen for implantationsmetastaser er ligefrem proportional med omfanget af den invasive procedure, dvs. mindst efter TTNA og størst efter trucut biopsier eller thorakoskopi. Profylaktisk ST kan overvejes hos patienter i god performance status, som har gennemgået en større transthorakal procedure. ST skal i så fald gives fraktioneret i 3 doser og med mindst mulig forsinkelse.

Effekten af palliativ strålebehandling er ikke undersøgt i kontrollerede undersøgelser.

Palliativ strålebehandling er smertelindrende hos en del patienter, om end effekten er relativt kortvarig. Patienter med MPM og vena cava superior syndrom responderer dårligt på strålebehandling, men udvalgte tilfælde kan pallieres med anlæggelse af stent i vena cava superior.

Pleurodesebehandling kan forsøges til palliation af åndenød som følge af recidiverende store mængder pleuravæske. Det mest anvendte stof til pleurodese er talkum, men andre irritanter kan også anvendes (instilleret thorakoskopisk eller via dræn). Ved mere udbredt tumordannelse i pleura viscerale med ~~trapped lung~~ er chancen for succes med pleurodese mindre.

Sammenfatning

- Patienter med MPM i PS 0-1 med lokaliseret sygdom og uden væsentlig komorbiditet tilbydes evaluering på onkologisk afd, RH, mhp EPP og trimodalterapi.
- Patienter med inoperabel MPM i PS 0-2 tilbydes evaluering hos onkolog mhp. pallierende kemoterapi og/eller strålebehandling
- Profylaktisk strålebehandling kan overvejes til patienter i god PS, der har gennemgået større transthorakale indgreb, for at forebygge implantationsmetastaser.

- Patienter med MPM og vena cava superior syndrom bør vurderes mhp anden palliativ behandling, f.eks. stent i v. cava.
- Hos patienter med recidiverende store mængder pleuravæske bør gøres forsøg på pallierende pleurodese

## **1.6. EFTERKONTROL**

Patienter med MPM bør følges regelmæssigt i lungemedicinsk eller onkologisk regi i tæt samarbejde med primærsektor og palliativt team pga hyppig forekomst af behov for intervention i form af f.eks. pleuracentese og regulering af smertebehandling.

## 1.7. REFERENCER

West SD, Lee YCG. Management of malignant pleural mesothelioma. *Clin. Chest Med.* 2006; 27: 335-354.

Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.

Stahel RA, Weder W, Felip E. Malignant pleural mesothelioma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2008; 19 (Supplement 2):ii43-ii44.

de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009.

Ramalingam SS, Belani CP. Recent advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac. Oncol.* 2008; 3: 1056-1064.

BTS statement on malignant mesothelioma in the UK. *Thorax* 2007; ii1-ii19.