Malignt pleuralt mesoteliom

Sajitha Sophia Sritharan[1, 2], Jens Lundby Frandsen[2], Øyvind Omland[3] & Jens Meldgaard Bruun[2]

KLINISK PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers
3) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Klinisk Institut, Arbejdsmedicin, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2018;180:V06170439

Malignt mesoteliom (MM) er en sjælden og aggressiv cancer med en dårlig prognose [1], og den er samtidig en diagnostisk udfordring. Sammenhængen mellem asbeteksponering og MM blev først beskrevet i 1960'erne på baggrund af observationer af minearbejdere i sydafrikanske miner [2, 3]. I 1980'erne blev anvendelse af asbest forbudt i Danmark, men på grund af tilstandens lange latenstid er sygdommen fortsat vigtig og af interesse i dag. Diagnosen er vigtig at få stillet af hensyn til behandlingsmulighederne og på grund af de erstatningsmæssige konsekvenser samt medicinalstatistikken.

I artiklen præsenteres den hyppigste form for MM, malignt pleuralt mesoteliom (MPM) med fokus på diagnostikken og de nuværende behandlingsmuligheder.

DEFINITION

MM opstår i de mesoteliale celler i de serosabeklædte kaviteter, og MPM udgør ca. 80%. Tilstanden ses også i peritoneum, pericardium og tunica vaginalis testis [4, 5].

EPIDEMIOLOGI OG ÆTIOLOGI

Incidensen af MM har været stigende i Danmark siden opdagelsen af sammenhængen mellem asbeteksponering og udviklingen af cancer, hvilket skyldes den lange latenstid, som varierer fra 15 år til 70 år [1, 4]. Der diagnosticeres godt 100 tilfælde om året i Danmark (**Figur 1**) [6]. Incidensen er forskellig blandt kønnene, idet over 80% af patienterne er mænd, hvilket primært skyldes arbejdseksponering [1, 5]. I 2015 var der 126 nye tilfælde af MM blandt mænd, men blot 35 tilfælde blandt kvinder [6]. Sygdommen ses blandt ældre mennesker, og medianalderen på diagnosetidspunktet er 74 år [1]. Medianoverlevelsen er dårlig, 6-12 måneder [1, 7]. I perioden 2010-2014 var overlevelsen efter et år hos danske patienter 54% for mænd og 59% for kvinder, og efter fem år var den 6% for mænd og 12% for kvinder [8].

Asbest er den eneste risikofaktor, der er sikkert dokumenteret. Udviklingen af MPM er relateret til varigheden og intensiteten af asbeteksponeringen. 2-10% af dem, der har været udsat for en langvarig asbeteksponering får MPM, og over 80% af patienterne med MPM har en anamnese med asbeteksponering. Nyere forskning tyder på, at genetisk disponering kan have betydning, idet man i Tyrkiet, hvor der er naturlig forekommende erionit, har set varierende forekomst af MPM. Et onkogent DNA-virus er en mulig kofaktor i udvikling af canceren, idet man har påvist virus i mesoteliomer, men sammenhængen er uklar. Rygning er ikke en risikofaktor [1, 2, 4, 7].

HOVEDBUDSKABER

- Incidensen af malignt pleuralt mesoteliom stiger i Danmark, selvom der i mere end 30 år har været forbud mod anvendelsen af asbest.
- Diagnosen er vanskelig at stille og kræver oftest en torakoskopisk biopsi med en immunhistokemisk analyse.
- Diagnosen er vigtig, da der fortsat er livsforlængende behandling, og patienterne har krav på erstatning ved erhvervsmæssig asbeteksponering.

PATOGENESE OG PATOLOGI

I laget af mesotelceller, der beklæder pleuras overflade, danner asbestfibrene toksiske iltradikaler, og ved inhalation kan de på grund af størrelsen ikke fagocyteres af makrofagerne. De penetrerer lungevævet og pleura, og pga. den mekaniske irritation induceres der inflammation. Dette kan medføre benigne tilstande som pleuraplaques, pleuritis og asbestose, men også MPM. Mesoteliomerne opdeles i tre typer: 1) epiteliale, 50-70%, 2) sarkomatoide, 10-20% og 3) blandingstyper/bifasiske, resten [1, 7].

SYMPTOMATOLOGI

MPM ses som ukarakteristiske pulmonale symptomer i form af åndenød, brystsmerter og/eller hoste. Dyspnø er det første symptom i 90% af tilfældene. Årsagen til symptomerne er især pleuraeffusion, men de kan også skyldes tumorindvækst i thoraxvæggen eller irritation af interkostale nerver. Ved udbredt sygdom kan almene symptomer som træthed, vægttab og nattesved dominere. Der kan opstå symptomer fra andre organer på grund af spredning, f.eks. vena cava-obstruktion, hjertetamponade, Horners syndrom, dysfagi, paralyse af phrenicus- eller laryngis recurrens-nerven. Ved spredning gennem diafragma kan der opstå obstruktion af tarmene og derved symptomer som abdominale smerter, oppustethed og opkastninger. Et sjældent tegn på MPM er paraneoplastisk syndrom [1, 2, 4, 5].

DIAGNOSTIK

MPM er en diagnostisk udfordring pga. de uspecifikke

kliniske tegn samt den lange latenstid, og fordi det er svært at skelne fra benigne pleurale og pulmonale tilstande. **Figur 2** viser den hyppigste udredningsmåde.

Billeddiagnostiske undersøgelser

Røntgen af thorax

Den første billeddiagnostiske undersøgelse er oftest røntgen af thorax, der foretages på grund af dyspnø, her ses der i 80-95% af tilfældene pleuraeffusion [7]. Cytologisk undersøgelse af pleuravæsken har en lav sensitivitet, 32-76% [1]. På røntgenbilledet kan der ses forkalkede pleurale plaques, og hvis disse er over pleura diaphragmatica (bilateralt), er det patognomonisk for asbesteksponering, men patienterne med MPM kan være foruden dette. I få tilfælde ses der pleurale tumorer [2, 7, 9].

CT af thorax

CT med kontrast er mere sensitiv og bør være den første billeddiagnostiske undersøgelse ved mistanke om MPM. Denne kan vise pleuraeffusion, lymfeknuder i hili og mediastinum samt tilstedeværelsen af pleurale tumorer. Tumorerne har tendens til at omslutte lungeoverfladen langs de interlobære fissurer og den mediastinale del af pleura og diafragma, hvorfor der kan ses fortykket og puklet pleura [4, 7].

MR-skanning

MR-skanning bruges ikke rutinemæssigt i den diagnostiske udredning, men kan anvendes til at se invasion i thoraxvæggen og gennem diafragma [4].

Positronemissionstomografi-CT

Positronemissionstomografi (PET)-CT giver yderligere informationer om spredning af canceren, heriblandt ekstratorakal spredning og lymfeknudeinvolvering. De fleste patienter er PET-positive, men de kan være PET-negative [10]. Undersøgelsen optimerer diagnostikken, da man torakoskopisk kan bioptere fra de mest PET-positive områder [4, 5, 10].

Torakoskopi med biopsi

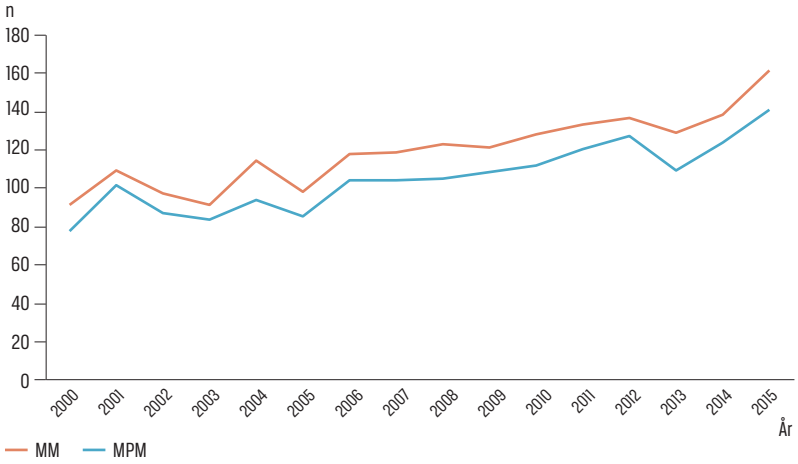
Torakoskopisk biopsi er guldstandard. Sensitiviteten er > 90%, og risikoen for komplikationer er < 10%. Ved kontraindikationer for torakoskopi, foretages der CT- eller UL-vejledt biopsi for at se histologien, der har en sensitivitet på 77-87% og en specificitet på 100%. Finnålsaspiration har lav sensitivitet (~30%) og kan ikke benyttes til at stille diagnosen med [5, 9, 11].

Immunhistokemi

Det er svært at skelne mellem MPM og andre kræfttyper. Diagnosen stilles ved immunhistokemiske undersøgelser, hvor man anvender to positive og to negative markører for MPM for at skelne dem fra andre cancertyper og benigne tilstande. For at adskille epitelialt MPM fra adenokarcinom, anvendes der calretinin (som er essentiel) og f.eks. cytokeratin CK5/6 som positive markører, mens man f.eks. anvender karcinoembryonisk antigen og tyroid transkriptionsfaktor-1 som negative markører [9, 11-13].

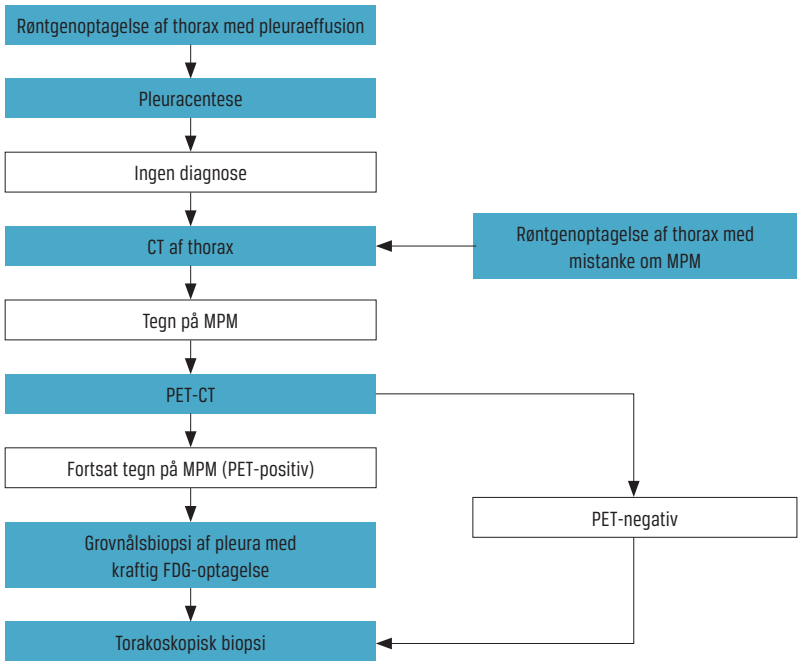
FIGUR 1

Incidensen af malignt mesoteliom (MM) og malignt pleuralt mesoteliom (MPM) i perioden 2000–2015. MPM udgør størstedelen af MM-tilfældene.



FIGUR 2

Den hyppigste diagnostiske udredningsvej.



FDG = fluordeoxyglukose; MPM = malignt pleuralt mesoteliom; PET = positronemissionstomografi

TABEL 1

De mest favorable prognostiske faktorer for malignt pleuralt mesoteliom.

Faktor	Forudsætning for favorabel prognose
Histologi	Epitelialt malignt pleuralt mesoteliom
Performancestatus	0-1
Alder	< 75 år
Stadie	Lavt tumorstadie
Spredning	Minimal
Biokemi	Normale niveauer af hæmoglobin, laktat-dehydrogenase, leukocytter og trombocytter

Biomarkører

De seneste år er biomarkører som osteopontin, mesotelinrelateret protein og *megakaryocyte potentiating factor* foreslået til anvendelse i diagnostikken af MPM. Markørerne kan være overudtrykt ved MPM, men også ved andre cancere og benigne tilstande [2, 14, 15]. Nyere studier tyder på, at en kombination af flere markører kan være mere brugbar end blot en enkelt markør [16]. Specificiteten og sensitiviteten af disse markører er desværre ikke tilstrækkelig høj til diagnosticering, og de anvendes ikke rutinemæssigt [9, 11, 14, 15, 17].

PROGNOSTISKE FAKTORER

Tabel 1 viser de faktorer, der er associeret med en bedre prognose [2, 4, 5, 9].

BEHANDLING

Behandlingsstrategien lægges efter følgende faktorer [5]: 1) sygdommens stadie (TNM-systemet), spredning og histologi, 2) performancestatus, 3) kardiopulmonal status og 4) komorbiditeter.

Behandlingen i dag er kemoterapi, men man kan også behandle med kirurgi og/eller stråleterapi. Omkring 75% af patienterne med MPM er inoperable og derfor uhelbredeligt syge [17-19].

I litteraturen er der konsensus om, at en multimodal behandlingstilgang er mest optimal for patienterne med MPM, især ved tidlig diagnose og favorable prognostiske faktorer, idet det rent teoretisk øger muligheden for helbredelse. Dog foreligger der ikke sufficient evidens for, hvor effektiv den multimodale tilgang egentlig er [1, 5, 19]. Den såkaldte trimodalterapi: neoadjuverende kemoterapi, ekstrapleural pneumonektomi (EPP) og til sidst adjuverende stråleterapi er tidligere blevet brugt til udvalgte patienter med MPM, men anvendes ikke længere i Danmark, da den er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet [17, 18, 20, 21].

Kemoterapi

Guldstandarden er kombinationsbehandling med cisplatin og pemetrexed. Studier har vist, at kombinationsterapien er mere effektiv end monoterapi med cisplatin. *Vogelsang et al* har i et randomiseret fase III-studie påvist, at kombinationen cisplatin og pemetrexed forlænger overlevelsen mere end cisplatin alene (12,1 mdr. vs. 9,3 mdr.). Der var længere tid til progression (5,7 mdr. vs. 3,9 mdr.), og patienterne oplevede øget livskvalitet [22]. Man giver 4-6 serier kemoterapi og følger behandlingsresponset med CT af thorax og øvre abdomen [18].

Monoklonalt antistof f.eks. bevacizumab sammen med kemokombinationen er anvendt, når kirurgi ikke var en mulighed. I et randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) konkluderede man, at overlevelsen var signifikant højere hos patienterne, der fik bevacizumab sammen med kombinationsterapien, end hos patienter, der kun fik kombinationsterapien (18,8 mdr. vs. 16,1 mdr.) [23]. I Danmark bruges behandlingen ikke, idet der fortsat ikke er set en signifikant effekt uden for mange alvorlige bivirkninger (f.eks. tromboemboliske komplikationer og nyresvigt) [17].

Kirurgi

Kirurgi er som behandlingsvalg kontroversiel, idet der ikke er RCT'er om dette [19]. I Danmark er Rigshospitalet skandinavisk center for behandlingen af MPM. Årlig opereres der ca. 20 patienter, mens 40 årligt udredes med henblik på operation [18, 20]. Kirurgien omfatter radikal pleurektomi, idet EPP er påvist at give betydelig morbiditet og mortalitet og ikke er fundet at forlænge langtidsoverlevelsen eller forbedre livskvaliteten [20, 24-26].

Pleurektomi/dekortikation

I pleurektomi/dekortikation (P/D) [25] indgår resektion af pleura parietale og viscerale, hvor lungen bevares. Den opdeles i tre typer: 1) *extended* P/D: parietal og visceral pleurektomi for at fjerne alt tumorvæv med resektion af diafragma og/eller perikardiet, 2) P/D: parietal og visceral pleurektomi uden at fjerne diafragma eller perkardiet og 3) partial pleurektomi: partial fjernelse af pleura parietale og/eller viscerale til diagnostik og/eller af palliative årsager, hvor tumorvæv fortsat vil være tilstede.

Fordelen ved proceduren er, at lungen bevares, hvorved den postoperative lungefunktion ikke ændrer sig signifikant. Mortaliteten er ca. 4%, og medianoverlevelsen er ca. 16 måneder [25, 26].

Palliativ kirurgi

Patienter, der har fået kemoterapi, kan efterfølgende have behov for palliativ kirurgi. Dette kan f.eks. være talkumpleurodese. Hvis patienterne fortsat får ukontrolleret pleuraeffusion, kan det være nødvendigt at foretage P/D som palliation [27, 28].

Stråleterapi

Stråleterapi har ikke vist sig at forlænge overlevelsen og bruges udelukkende som palliation f.eks. hos patienter, der har thoraxsmerter pga. indvækst. For at forebygge udvækst af mesoteliom gennem porthullerne fra torakoskopien kan der også gives bestråling af porthullerne. Sandsynligheden for udvikling af svær pneumonitis øges ved stråleterapi [11, 17, 18].

KONKLUSION OG PERSPEKTIVERING

MPM er en diagnostisk udfordring, hvor torakoskopisk biopsi og immunhistokemiske analyser ofte skal foretages, før diagnosen kan stilles. I den daglige klinik skal der være opmærksomhed på dette, så patienterne hurtigt får en korrekt diagnose og behandling. Erhvervsmæssig asbesteksponering er derfor en vigtig del af sygehistorien. Patienter med MPM skal henvises til arbejdsmedicinsk udredning, og anmeldelse til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring skal udføres, idet de er erstatningsberettigede. Patienter, der indirekte har pådraget sig MPM f.eks. ved vask af asbestfyldt arbejdstøj (ægtefælle/samlever), har siden januar 2016 også haft mulighed for at få erstatning [29]. Lægen har pligt til at anmelde erhvervsbetinget MPM senest ni dage efter påvist sygdom, i modsat fald kan lægen idømmes en bøde. Patienten kan selv rejse erstatningskravet, hvis dette ikke er gjort af lægen. For at bevare muligheden for erstatning skal erstatningskravet rejses inden for et år [30].

SUMMARY

Sajitha Sophia Sritharan, Jens Lundby Frandsen, Øyvind Omland & Jens Meldgaard Bruun:

Malignant pleural mesothelioma

Ugeskr Læger 2018;180:V06170439

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare cancer with a poor prognosis. The disease is of importance, since the incidence in Denmark is increasing despite cessation of the use of asbestos in the 1980s. MPM has a long latency period, and the first symptom is often dyspnoea, typically caused by pleural effusion. The diagnosis is a challenge, because cytology often is non-conclusive, and thoracoscopy is needed to obtain biopsies for immunohistochemistry. The occupational history is important, since the patients are entitled to compensation. The treatment is often limited to palliation.

KORRESPONDANCE: *Sajitha Sophia Sritharan*. E-mail: sajisrit@rm.dk

ANTAGET: 22. november 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. april 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Patel SC, Dowell JE. Modern management of malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2016;7:63-72.
2. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. Chest 2009;136:888-96.
3. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind Med 1960;17:260-71.
4. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. Orphanet J Rare Dis 2008;3:34.
5. Neumann V, Löseke S, Nowak D et al. Malignant pleural mesothelioma – incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. Dtsch Arztebl Int 2013;110:319-26.
6. Nye kræfttilfælde i Danmark, Cancerregisteret 2015. Sundhedsdatastyrelsen. www.sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/sygdomme/cancerregisteret/cancerregisteret-2015.pdf?la=da (3. maj 2017).
7. Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC Jr et al. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. Cancer Control 2006;13:255-63.
8. NORDCAN: www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp. Lungehinde, Danmark (17. mar 2017).
9. Scherpereel A, Astoul P, Baas et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010;35:479-95.
10. Yildirim H, Metintas M, Entok E et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. J Thorac Oncol 2009;4:1480-4.
11. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinje for malignt pleura mesotheliom (MPM). https://www.lungemedicin.dk/fagligt/63-malignt-mesotheliom-rev.html (28. sep 2017).
12. Husain AN, Colby T, Ordonez N et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2012 – update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2013;137:647-67.
13. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. Arch Pathol Lab Med 2008;132:397-401.
14. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:1541-9.
15. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. J Thorac Oncol 2008;3:851-7.
16. Bonotti A, Foddis R, Landi S et al. A novel panel of serum biomarkers for MPM diagnosis. Dis Markers 2017;2017:3510984.
17. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. Eur Respir Rev 2016;25:472-48.
18. Pakkeforløb for lungehindekræft. Sundhedsstyrelsen. https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/~/media/748870F4A6F94A9C9B05384258B850C6.ashx. (12. maj 2017).
19. Scherpereel A. Malignant pleural mesothelioma: new treatments, new hopes? Eur Respir J 2017;49:1700319.
20. Instruks for kirurgisk behandling af malignt pleuralt mesoteliom (MPM). Region Hovedstaden VIP. http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=XAB2090E0442A3613C1257A8C005D338A&dbpath=/VIP/Redaktoer/130134.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g (12. maj 2017).
21. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis 2013;5:e254-e307.
22. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:2636-44.
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;387:1405-14.
24. Cao C, Tian D, Park J et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2014;83:240-5.
25. Takuwa T, Hasegawa S. Current surgical strategies for malignant pleural mesothelioma. Surg Today 2016;46:887-94.
26. Flores RM, Pass HI, Seshan VE et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:620-6.
27. Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:1117-21.
28. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2014;384:1118-27.
29. Styrelsen for patientsikkerhed. Godtgørelse til indirekte asbestofre.

1. januar 2016. https://stps.dk/da/borgere/erstatning/godtgoerelse-til-indirekte-asbestofre (21. sep 2017).
30. For sen anmeldelse af erhvervssygdomme kan medføre bøde. Ugeskr Læger 2005;167:4502-3.