

VÅRDPROGRAM MESOTELIOM

Mesoteliom kommer att vara ett fortsatt problem i sjukvården, trots begränsningar i asbestanvändningen. Beroende på den långa latensen innan sjukdomen dyker upp, förväntas cirka 250000 nya fall i Väst-Europa under de närmsta 30 åren. Behandlingsresultaten har varit nedslående med en medianöverlevnad på 6-9 månader. Omfattande arbete för förbättring av behandlig pågår dock. Pemetrexed i kombination med cisplatin har visat förbättrad överlevnad jämfört med tidigare cytostatikabehandling (Vogelzang). Aggressivare radioterapi än vad som tidigare brukats har visat lovande resultat (Rusch, Lee). Extra pleural pneumonectomi (EPP), i kombination med kemo och/eller radioterapi, indikerar överlevnadsvinster för patienter med tidigt epitelialt mesoteliom (Rusch, Sugarbaker, Krug). På utvecklingssidan finns lokalbehandling såsom hyperterm intracavitär kemoterapi (Tilleman). Kliniska prövningar pågår, framför allt för behandling i andra linjen. I södra sjukvårdsregionen har vi att hantera cirka 30 nya fall av mesoteliom årligen. Principerna beskrivs i vårdprogrammet.

Lund hösten 2009

Per Jönsson
Thoraxkirurg, Lund

Författare och kontaktpersoner för förfrågningar:

Lars Ek, lungmedicin
Sven-Börje Ewers, radioterapi
Leif Johansson, patologi
Per Jönsson, thoraxkirurgi

samtliga vid Universitetssjukhuset i Lund

Histopatologi

WHO 2004, histologisk klassificering av pleurala tumörer

Mesoteliala tumörer	
Diffust malignt mesoteliom	9050/3
Epitelialt mesoteliom	9052/3
Sarkomatoitt mesoteliom	9051/3
Desmoplastiskt mesoteliom	9051/3
Bifasiskt mesoteliom	9053/3
Lokaliserat malignt mesoteliom	9050/3
Andra tumörer av mesotelialt ursprung	
Högt differentierat papillärt mesoteliom	9052/3
Adenomatoid tumör	9054/3
Lymfoproliferativa sjukdomar	
”Primary effusion lymphoma”	9678/3
Pyothorax-associerat lymfom	
Mesenkymala tumörer	
Epitelioitt hemangioendoteliom	9133/1
Angiosarkom	9120/3
Synovialt sarkom	9040/3
Monofasiskt	9041/3
Bifasiskt	9043/3
Lokaliserad fibrös tumör	8815/0
Calcifierande pleural tumör	
Desmoplastisk rundcellstumör	8806/3

I tabellen ovan ses en komplett klassifikation av pleurala tumörer enligt WHO/IASLC 2004. Många av dessa typer är dock extremt ovanliga. Epiteliala mesoteliom är vanligast. Det finns olika undertyper av epiteliala mesoteliom som ej beskrivs i klassifikationen, av dessa är den tubulopapillära typen vanligast. Den uppbyggs av relativt likstora celler med en, oftast, lätt eller måttlig cellatypi, och är i pleuracytologi svår att skilja från reaktiva mesotelceller. Den formar mycket distinkta papillära och tubulära formationer och har histologiskt ett typiskt utseende. Epitelioida mesoteliom är näst vanligast och uppbyggs av celler som oftast växer i solida mattor. Cellerna är rundade och har riklig cytoplasma och kärnor med prominenta nukleoler. Sarkomatoida mesoteliom kan imitera fibrosarkom, leiomyosarkom, malignt fibröst histiocytom eller pleomorft sarkom, ibland förekommer även metaplastisk brosk eller bennybildning. Blandade (bifasiska) mesoteliom har områden med såväl sarkomatoid som epitelial (vanligen tubulopapillär eller epitelioid) differentiering.

Storleken på biopsierna har betydande inverkan på vilken typ av mesoteliom som diagnostiseras. Desto större biopsier (öppen biopsi) desto fler tumörer kommer att vara av blandad typ och motsvarande färre av epitelial typ. Pleuravätska kan ibland användas och med hjälp av cellblock kan immunohistokemiska färgningar utföras. Detta fungerar dock inte alltid, delvis därför att vissa typer, såsom sarkomatoida mesoteliom, inte släpper ifrån sig några celler. Biopsi är därför fortfarande ”golden standard”, mellannål räcker om utbytet är representativt, i annat fall VATS biopsi.

Immunohistokemi och differentialdiagnostik

En sammanfattning av det immunohistokemiska mönstret vid mesoteliom återfinns i tabellen nedan. Man kan numera använda ett flertal immunohistokemiska markörer som är positiva eller negativa vid mesoteliom. Man bör använda åtminstone två positiva och två negativa markörer. I listan nedan är de negativa markörerna CEA, SIA och TTF-1. Om CEA eller SIA är positiva talar det starkt emot mesoteliom. TTF-1 definierar tumören som metastas av lungcancer. De positiva markörerna är CK5, Calretinin och WT-1. CK5 är, för praktiskt bruk, alltid positiv i epiteliala mesoteliom och i den epiteliala komponenten i blandade mesoteliom, däremot negativ i den sarkomatoida komponenten samt i adenocarcinom från lunga. Calretinin och WT-1 är vanligen positiva i epiteliala mesoteliom och oftast negativa i adenocarcinom. EMA är positiv i de flesta epiteliala mesoteliom och adenocarcinom, dock är infärgningen oftast membranös i mesoteliom medan den vanligen är diffus i adenocarcinom.

Epiteliala komponenten i mesoteliom liksom adenocarcinom är positiva i standardcytokeratiner såsom CAM5.2, MNF116 och AE1/3. Sarkomatoida mesoteliom skall vara positiva i en eller flera cytokeratiner samt i vimentin. Denna diagnos bör således inte ställas om alla cytokeratinfärgningar är negativa. CK7 är vanligen positiv i den epiteliala komponenten men ofta negativ i den sarkomatösa komponenten. Positiv CK20 talar starkt för metastas av coloncancer. Vimentin är vanligen negativ i epiteliala mesoteliom, men kan vara positiv i fr.a. storcellig lungcancer.

Immunohistokemisk panel vid mesoteliom

Antikropp	Mesoteliom		Adenocarcinom/metastas
	Epitelial komponent	Sarkomatoid komponent	
CK 5	+	-	-
Calretinin	+	+/-	-
WT1	+	+/-	-
<i>CEA</i>	-	-	+
<i>SIA</i>	-	-	+
<i>TTF-1</i>	-	-	+ (<i>lunga</i>)
CKMNF	+	+	+
CK7	+	+/-	+/-
EMA	+ (membranös infärgning)	-	+ (diffus infärgning)
Vimentin	+/-	+	(+)/-

CK5 = cytokeratin 5, WT-1 = Wilms tumour antigen -1, CEA = carcinoembryonalt antigen, SIA = sialosyl Tn antigen (klon B72.3), TTF-1 = thyroid transcription factor -1, CKMNF = cytokeratin MNF, CK7 = cytokeratin 7, EMA = ”epithelial membrane antigene”.

Lokaliserad fibrös tumör

Lokaliserad fibrös tumör kallades tidigare lokaliserat (fibröst) mesoteliom och är en specialform som inte omfattas av resten av vårdprogrammet. Den kan utgå från parietala eller visceral pleura och sitter ibland fast med en liten stjälk. Kan även utgå från lunga eller mediastinum. Mikroskopiskt spöckelig tumörpopulation med föga atypi. Växer ofta i ett

rytmiskt (storiformt) eller hemangiopericytom-liknande mönster. Ibland områden med cytologisk atypi och enstaka mitoser, vilket har liten prognostisk betydelse. Viktigast är komplett resektion av tumören vilket utföres som lokal kirurgi inklusive resektion av tumörbasen t ex kilresektion av lunga. Tumören recidiverar i cirka 10-20 % av fallen, och prognosen brukar då vara dålig. Immunohistokemiskt negativt för cytokeratin och EMA och positivt för vimentin och aktin, dessutom CD 34 positiv i merparten av fallen.

Tumörklassificering (IMIG)

Klinisk(c) tumörklassificering är svår att göra baserat på CT och MR. Thorakoskopi ger värdefull tilläggsinformation. Efter mediastinoskopi och pleuro-pulmectomi finns naturligtvis bättre förutsättningar för en exaktare (p) stadieindelning.

Det finns inga planerade förändringar i den sjunde editionen av stadieindelning av thoracala maligniteter.

Primärtumör

- T1a Tumör begränsad till ipsilateral parietal pleura men inget engagemang av visceral pleura
- T1b Tumör även engagerande visceral pleura
- T2 Tumör engagerande varje pleural yta (parietal, mediastinal, diafragmal och visceral) samt något av följande
- inväxt i diafragma
 - tumörväxt från visceralpleura in i lungparenchym
- T3 Som ovan samt något av följande
- inväxt i fascia endothoracica
 - inväxt i mediastinalt fett
 - solitära, resektabla områden med inväxt i bröstkorgsväggens mjukdelar
 - inväxt i men ej genomväxt av perikardiet
- T4 Som ovan samt något av följande
- diffus växt i bröstkorgsväggens mjukdelar eller inväxt i revben
 - genomväxt av diafragma in i peritoneum
 - direkt överväxt till contralaterala pleura
 - direkt överväxt till mediastinala organ
 - inväxt i kotor

- genomväxt av pericardium med eller utan effusion
- inväxt i myocardium

T3 beskriver lokalt avancerad men potentiellt resektabel tumör. T4 beskriver lokalt avancerad tumör som tekniskt inte är resektabel

Lymfkörtlar

- N0 Inga lymfkörtelmetastaser
- N1 Lymfkörtelmetastas i lunga eller lunghilus
- N2 Metastas ipsilateral mediastinum eller subcarinalt eller ipsilaterala lymfkörtlar längs arteria mammaria interna och peridiafragmalt
- N3 Metastaser till contralaterala mediastinum, contralaterala mammaria interna samt ipsi- eller contralaterala supraclaviculära lymfkörtlar

Stadieindelning

Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1,2	N1	M0
	T1,2	N2	M0
	T3	N0,1,2	M0
Stadium IV	T4	N0,1,2,3	M0
	T1,2,3,4	N3	M0
	T1,2,3,4	N0,1,2,3	M1

Diagnostik

Det är rimligt att utföra cytologisk undersökning av pleuravätska. Sensitiviteten är dock låg och eventuellt tumörmaterial svårt att värdera. För definitiv diagnos krävs i allmänhet biopsi och histopatologisk bedömning. Mellannålsbiopsi kan ge tillräckligt material. Om denna är negativ krävs thoroskopisk provtagning eller öppen biopsi. Om sannolikheten för mesoteliom är stor och patienten bedömes kunna bli föremål för kirurgisk behandling göres

thoracoskopisk biopsi direkt. Thoracoskopisk inspektion av pleurahålan måste ändå utföras före en eventuell resektion.

Tidigare har ofta hyaluronsyranivåer i pleuravätska mätts och ansetts kunna tala för mesoteliom. Specificiteten i denna metodik är dock så låg att konklusion angående behandling inte kan göras. Metoden kommer sannolikt att kunna ersättas av bestämning av mesotelin som har en högre diagnostisk sensitivitet och specificitet. Analysen finns dock ännu ej uppsatt för kliniskt bruk i Sverige.

Metoder för stadieindelning

CT och MRI är ungefär likvärdiga för stadieindelning. I praktiken användes CT i första hand. MRI är av värde för att bedöma eventuell inväxt i diafragma samt invasion av fascia endothoracica. Detta är relevant vid preoperativ kartläggning.

PET-scan är av värde framför allt för att detektera metastaser.

Thoracoskopi ger, förutom möjlighet till bra px, även tillfälle att värdera den ytliga pleurala utbredningen av tumören. Då skall porthålen läggas på ett sådant sätt att de kan extirperas i samband med incisionen vid en eventuell epp. Dessa skall läggas i linjen för en posterolateral thoracotomi.

För diagnostik av mediastinal lymfkörtelmetastasering krävs mediastinoskopi.

Palliativ behandling

Kemoterapi

Merparten av patienter kan inte bli föremål för kirurgi. Patienter med performansstatus WHO 0-1 erbjuds kemoterapi. Behandling med pemetrexed + cisplatin förlänger den mediana överlevnaden från 9,3 till 12,1 månader jämfört med behandling med cisplatin singelbehandling (Vogelzang). Mesoteliom är sålunda en behandlingsbar sjukdom. I första hand rekommenderas pemetrexed (Alimta¹) + cisplatin. Man kan överväga pemetrexed + karboplatin. Den senare regimen är ej dokumenterad i någon randomiserad studie men data från fas I och II studier indikerar jämförbar effekt och kan därför övervägas till patienter i palliativt syfte. Om man inleder med cisplatin-Alimta och biverkningarna blir för svåra kan man byta ut cisplatin mot carboplatin till andra/tredje cykeln. Emend bör ingå i antiemetika-regimen då cisplatin används. Se bifogade behandlingsregimer. Observera särskilt tillförsel av B₁₂ och folat samt steroidregimen.

Planerad behandling är 6 cykler varefter utvärdering med CT. Frågan om att behandla en andra omgång med cis/karboplatin + pemetrexed saknar stöd i litteraturen men används ändå om effekten intialt var god och det har gått minst tre månader sedan första linjens behandling avslutades. Man kan inte utifrån litteraturen för närvarande rekommendera meningsfull ”second line” behandling. Dock finns viss erfarenhet av framförallt vinorelbin (fas 2 studier) singelbehandling. En studie med detta preparat pågår i Danmark. En studie med behandling i andra/tredje linjen med vorinostat pågår i Lund.

Palliativ strålbehandling

Tumörförändringar som ger upphov till smärta eller andra symtom kan bestrålas i lindrande syfte. Stråldos och fraktionering väljes med hänsyn till lokalisation och volym. Ofta kan 25 Gy fördelat på 5 fraktioner eller 30 Gy på 10 fraktioner vara lämpligt.

Stick -och -dränage -kanals profylaktisk strålbehandling

Mesoteliom har ofta benägenhet att ge tumörimplantation i stick -och -dränage – kanalsområden på thorax. En randomiserad studie har visat att 21Gy profylaktisk bestrålning förebygger tumörrecidiv.

Med vida marginaler, 5-10 cm bestrålas aktuellt område av thoraxväggen. Stråldos: 21 Gy fördelat på 3 fraktioner, 7,0 Gy/fraktion, 3 dagar efter varandra. Specifikationsdjup motsvarar thoraxväggens tjocklek. Oftast kan bestrålningen ges med elektroner. Behandlingen bör ges 10-15 dagar efter dränering eller thorakoskopi.

Trimodalitetsbehandling

Kirurgi

Kirurgisk behandling skall inte anses vara kurativ utan ses som ett tumörreducerande ingrepp som tillsammans med kemo- och radioterapi kan ge förlängning av livet. Operationen föregås av induktionskemoterapi, 3-4 cykler Alimta/Cisplatin. Kirurgen följs av adjuvant radioterapi. Det finns två typer av operation. Extrapleural pulmectomi innebär borttagande av lunga med omgivande visceral och parietal pleura samt resektion av diafragma och hjärtsäck. Denna metodik är den vanligaste. Rekonstruktion av hjärtsäck och diafragma utföres med syntetisk protes. Det kirurgiska ingreppet är således mycket omfattande och inte utan risk för såväl komplikationer som behandlingsmortalitet. Åtgärdens för- och nackdelar måste naturligtvis på ett ingående sätt diskuteras med patienten. I vissa fall av mycket begränsad sjukdom kan pleurectomi och dekortikering utföras i stället. Ingreppet innebär att all makroskopisk tumörväxt skalas ut men lungan lämnas kvar. Resektion och ersättning av diafragma ingår i allmänhet. Efter operation har man i större internationella material konstaterat en medianöverlevnad på cirka 1½ år och femårsöverlevnad på 10-15%. Vår 5-årsöverlevnad är efter sträng selektion över 30%.

Förutsättningar:

Histopatologiskt verifierat mesoteliom av epitelial typ samt utvalda patienter med bifasiska tumörer. Preparaten skall vara bedömda av mesoteliopatolog i Lund. IMIG klassifikation T1 eller T2 med möjlighet för selektivt valda T3. Inga tecken på bulky N2-sjukdom eller N3-sjukdom. Utvalda fall med minimal N2-sjukdom kan accepteras.

Gott allmäntillstånd och god hjärt-lungfunktion. Operationen är mer krävande för patienten än sedvanlig pulmektomi.

Preop utredning

CT och MRI. MRI görs i utvalda fall i samband med op-planering.

Pet före och efter kemoterapi. Om metabol progress, tveksamt kirurgi.

Funktionsutredning med spirometri, diffusionskapacitet, ergospirometri med arbetsprov, UKG, lungscintigram med värdering av regional funktion. Patienten skall förväntas tåla ”en dryg pulmektomi”.

Mediastinoskopi.

Preoperativ kemoterapi

Inledande behandling med 3 cykler kemoterapi, pemetrexed(Alimta) + cisplatin (se schema).

Postoperativ strålbehandling efter pleuro-pulmektomi

Den postoperativa strålbehandlingen omfattar bestrålning av hela pleurakaviteten, operationsärr och dränageärr till en stråldos om 45 Gy fördelat på 25 fraktioner, 1.8 Gy/fraktion, 5 dagar/vecka. Områden som saknar marginal i PAD, dvs förekomst av tumörväxt i preparatytan bestålas med ytterligare 9Gy. Strålbehandlingen utföres efter CT-baserad individuell dosplanering och bör starta 4-6 veckor efter det thoraxkirurgiska ingreppet. Vid dosplaneingsscanningen så tillverkas bolus för de olika ärren och scanningen och dosplaneringen utföres med bolus på plats. Själva operations-och dränageärren markeras med metalltråd. Strålbehandlingen ges med IMRT (intensitetsmodulerad radioterapi) eller med tomoterapi. Dessa tekniker gör det möjligt att begränsa strålbekastningen på hjärtat, kvarvarande lunga och njurar samt hepar. Dessutom blir medulladosen lägre.

Riskorgan:

Medulla spinalis maxdos 45 Gy

Njurar: Patienten undersökes med renogram. Med IMRT eller tomoterapi så kan normala njurtoleranser dvs under 15 Gy i regel hållas till ipsilaterala njuren och den kontralaterala njuren sparas helt. Eventuella effekter av tidigare cytostatikaterapi ss cisplatin/pemetrexed måste beaktas.

Hepar: Högst 50% av levervolymen får bestrålas med mer än 30Gy.

Hjärta och pericard:

Maximalt 45 Gy till tumorsidans pericard. I övrigt belastas hjärtat med så låg dos som möjligt.

Kvarvarande lunga: Mindre än 10 Gy

Logistik

Diagnosen ställs i allmänhet efter thoracoskopisk biopsi. Ofta talkpleurodes i detta sammanhang för symtomlindring.

Kontakt med mesoteliomkirurg för genomgång av utredningsmaterialet och patienten diskuteras vid tumörrond.

Möjliga operationskandidater skall genom PET-CT varefter kemoterapi.

Parallellt utföres funktionsutredning.

Efter avslutad kemoterapi göres ny PET-CT och ställningstagande till om operation är möjlig. Mediastinoskopi, och informationssamtal med kirurg.

Operation.

Adjuvant radioterapi.

Uppföljning

Att kontrollera patienten med lungröntgen är av begränsat värde då förändringar i den opererade thoraxhalvan är svåra att värdera. Därför CT thorax/övra buk var sjätte månad. Ett eventuellt lokalrecidiv kan komma att behandlas med radioterapi.

Arbetsskadeanmälan

Om patienten är exponerad för asbest i sitt arbete skall detta anmälas som arbetsskada enl bifogad blankett.

Referenser

Boutin C et al. Chest 1995;108,754-58

Lee TT et al. J Thor Cardiovasc Surg 2002;124:1183-1189

IASLC, Goldstraw P. 2009. Staging manual in thoracic oncology.

Krug et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesotelioma. J Clin Oncol. 2009 ;27(18):3007-13.

Rusch VW et al. Ann Thorac Surg 1999;68:1799-1804

Rusch WR et al. J Thor Cardiovasc Surg 2001;122:788-795

Sugarbaker DJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:54-63

Tilleman TR et al. Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138 :405-11.

Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesotelioma: a phase II prospective study

Vogelzang NJ et al. J Clin Oncol 2003;21:2636-2644