

Richtlijn: Mesothelioom

Mesothelioom is een tumor van het longvlies (80%), meer zeldzaam ook van het buikvlies, het pericard of de tunica vaginalis. Op basis van gegevens van het Belgisch Kankerregister (www.kankerregister.org) werden er in 2006 in totaal 242 gevallen geregistreerd in België.

In 80% van de gevallen is er een verband met inhalatie van asbestvezels (vooral amfibolen zoals crocidoliet en amosiet). Mogelijks is er ook invloed van infecties door Simian virus 40 en van genetische factoren. Patiënten met een mesothelioom zijn gemiddeld 50 tot 70 jaar oud, aangezien het mesothelioom zo'n 20 tot 30 jaar na asbestexpositie wordt gediagnosticeerd. De klachten zijn vooral dyspnee en thoracale pijn.

Diagnose

Mede gezien de mogelijke medicolegale implicaties (vergoeding voor een bewezen vroegere beroeps- en/of omgevingsgebonden asbestexpositie via het Fonds voor de Beroepsziekten en het Asbestfonds) is een correcte diagnose uiterst belangrijk.

Beeldvormende technieken

- RX/CT: pleuravocht /pleuraverdikking +/- wandinvasie; pleurale “plaques”,
- MRI: soms nuttig bij vermoeden mediastinale of diafragma invasie,
- PET / PET-CT: aanbevolen bij kandidaat voor multimodale behandeling.

Weefseltechnieken

- Medische thoracoscopie onder sedatie of VATS (video-assisted thoracic surgery) onder algemene narcose verdient de voorkeur, omwille van de ruimere bipten, correcte intrathoracale staging en mogelijkheid tot talkpoudrage in één tijd.
- Beeldvorming (CT, echografie) geleide punctie is een minder invasief alternatief.
- Minder frequent is thoracotomie met open bipt nodig, soms voor meer gevorderde stadia van mesothelioom of na talkage, wanneer de thoraxholte niet meer voor een thoracoscopie toegankelijk is.

Tumormerkers

- Serum mesotheline is een beloftevolle merker voor mesothelioom, met een 64-73% sensitiviteit bij 95% specificiteit. Niet bruikbaar voor screening naar mesothelioom, eventueel wel voor therapie monitoring (zo verhoogd).

Pathologie

- Beschikbaarheid van talrijke ruime weefselfragmenten is belangrijk,
- Immunohistochemie voor differentiatie met adenocarcinoom of sarcoom (cytokeratine 5 en 6, calretinine, vimentine, ...),
- Diverse histologische subtypes worden onderscheiden: epitheloid type (50%), sarcomatoïd type (15%), mixed type (30%), desmoplastisch type.

Staging en prognose

TNM staging volgens de classificatie van de International Mesothelioma Interest Group (IMIG) wordt toegelicht in de tabel.

Er zijn twee prognostische score systemen (CALGB en EORTC) die belang hebben voor de overleving (40% of 12% 1-jaars overleving): belangrijke factoren zijn performantiestatus, stadium, thoracale pijn, dyspnee, gewichtsverlies, laag Hb, verhoogde WBC, verhoogd LDH, sarcomatoïd subtype, leeftijd >75 jaar.

De gemiddelde prognose na diagnose bedraagt 9 tot 13 maanden (onbehandelde patiënten).

Behandeling van niet-operabele patiënten

De meerderheid van de patiënten zijn bij diagnose reeds geen kandidaten meer voor *heelkunde*.

Bestraling als primaire behandeling van het niet-resecabel mesothelioom werd al langer verlaten omwille van de uitgesproken long toxiciteit als gevolg van een hemi-thorax bestraling.

Eerste lijn chemotherapie

Bij fitte, inoperabele patiënten kan deze worden overwogen, vooral met een combinatie van cisplatine en pemetrexed.

- Voor 2003 waren er vooral fase II studies met chemotherapeutica in monotherapie (doxorubicine, epirubicine, methotrexaat, cisplatine) die een tumorrespons van 10 tot 20% konden aantonen. Voor combinatieschema's met vooral (cis)platinumderivaten en doxorubicine of gemcitabine bestaat er fase II evidentie dat deze behandelingen een respons kunnen geven van gemiddeld 20% met een gemiddelde overleving van 8 tot 15 maanden.
- Of hedendaagse chemotherapie tot verbeterde overleving en palliatie van klachten zonder een te hoge toxiciteit leidt is nooit in grootschalig onderzoek bestudeerd. Deze vraag werd onderzocht in de Britse MRC studie, waarbij patiënten worden gerandomiseerd tussen enerzijds maximale symptoomcontrole, en anderzijds oudere chemotherapie met vinorelbine of het schema cisplatin-vinblastine-mitomycine. De studie toonde geen significant verschil in overleving of levenskwaliteit tussen BSC en chemotherapie. De studie diende vroegtijdig te worden beëindigd wegens te beperkte rekrutering. De gebruikte chemotherapie was niet de beste keuze qua efficiëntie, noch qua tolerantie.
- Sinds 2003 zijn er enkele grotere, gerandomiseerde, fase III studies gerapporteerd met het toedienen van een combinatiechemotherapie van cisplatine en een “multitarget” antifolaat (hetzij pemetrexed of raltitrexed).
- De behandeling met cisplatine (75 mg/m² D1) en pemetrexed (500 mg/m² D1) in een driewekelijks schema, samen met foliumzuur 0.4 mg dagelijks en vitamine B12 1000 µg om de 3 cycli, leidt tot een betere tumorrespons, betere 1-jaars- en mediane overleving, en betere symptoomcontrole in vergelijking met een controle arm op basis van enkel cisplatine. Daarom is de combinatie van een platinumderivaat (cisplatine of ook carboplatine) en pemetrexed de standaard eerstelijns chemotherapie voor fitte patiënten met een niet-operabel mesothelioom geworden. België is er enkel terugbetaling voor het epitheloïd type, terwijl de EMEA registratie er voor alle subtypes is.
- Ook de combinatie van cisplatine (80 mg/m² D1) en raltitrexed (3 mg/m² D1) in een driewekelijks schema leidt tot een net significante responsverhoging en een verbeterde mediane overleving in vergelijking met een monochemotherapie op basis van cisplatine. Raltitrexed (Tomudex^o) is niet terugbetaald in België.
- Eerstelijns chemotherapie voor maligne mesothelioom wordt best vroegtijdig na de diagnose gestart eerder dan laattijdig op geleide van symptomen van de patiënt. Dit was de conclusie van een kleinschalige, gerandomiseerde Britse studie.
- Intracavitare chemotherapie, het inbrengen van chemotherapeutica in de pleura via een thoraxdrain of ook soms peroperatief (evt. onder hyperthermie) is geen standaard behandeling en hoort enkel thuis in het kader van protocollen.

Tweede lijn chemotherapie

- Er bestaat momenteel nog geen standaard tweedelijns chemotherapie voor maligne pleuraal mesothelioom. Doxorubicine bevattende schema's (bijv. cyclofosfamide-doxorubicine-etoposide schema) of gemcitabine monochemotherapie (medical need programma) kunnen worden overwogen bij fitte patiënten (PS <2).
- Er is momenteel geen indicatie voor “doelgerichte therapieën” (targeted agents) voor mesothelioom patiënten, tenzij in protocollen.

Multimodale behandeling voor potentieel operabele patiënten

Resectie of radiotherapie als enige modaliteit van behandeling voor mesotheliom hebben gefaald om de overleving te verlengen.

Chirurgie is daarentegen een essentieel element in multimodale behandeling, die aanvankelijk slechts in beperkte mate werd uitgevoerd, maar thans meer intensief wordt bestudeerd voor een “geselecteerde” groep van mesotheliom patiënten, ook binnen de LLCG. Zowel neo-adjuvante als adjuvante chemotherapie, als ook postoperatieve radiotherapie kunnen hierbij gecombineerd worden met radicale resectie. Een voorafgaande multidisciplinaire bespreking van kandidaat mesotheliom patiënten voor multimodale therapie is noodzakelijk.

Criteria voor multimodale behandeling

De kansen op operabiliteit worden in het LLCG protocol bepaald op basis van een aantal strikte functionele en oncologische criteria.

De voornaamste functionele criteria zijn:

- Leef tijd <65 jaar,
- Karnofsky $\geq 80\%$,
- aPCO₂ <45 mmHg en aPO₂ >65 mmHg bij kamerlucht ademen,
- Cardiale linkerventrikel ejectiefractie >45% (transthoracale echocardiografie),
- Berekende (voorspelde) postoperatieve FEV₁ >1 liter,
- VO_{2max} bij spiro-ergometrie ≥ 15 mL/kg/min,
- Normale hematologische parameters,
- Normale lever- en nierfunctie (berekende klaring >60 mL/min)

De oncologische criteria zijn:

- Confirmatie over de histologische diagnose (bevestiging door mesotheliom panel),
- Volledige staging, inclusief de invasieve testen als laparoscopie ter evaluatie van transdiafragmatische invasie of peritoneale aantasting, en mediastinoscopie voor het bepalen van de N-status,
- Patiënten met cT1-2 N0-1 M0 van alle histologisch subtypes,
- Patiënten met cT1-2 N2 M0 enkel van het epitheloïd subtype,
- Metastasen (M1) en doorbraak door de endothoracale fascia (T3) op meerdere plaatsen zijn exclusiecriteria.
- Voorafgaande talk pleurodese mag zijn uitgevoerd. Dit geeft vaak een betere algemene conditie van de patiënt, waardoor de operatie zo optimaal mogelijk worden voorbereid. Ook mag er een profylactische irradiatie van de thoracoscopische insteekplaatsen worden voorzien (minstens 2 weken van de pemetrexed toediening gezien de sterke radiosensibilisatie door dit middel).

Inductiechemotherapie

- Drie cycli cisplatine-pemetrexed (schema: cf. niet-operabele patiënten).
- Na de inductiechemotherapie wordt er een tumor responsevaluatie uitgevoerd (gewijzigde RECIST criteria) via een nieuwe PET/CT scan
- Tevens gebeurt een nieuwe functionele oppuntstelling (uitgebreidheid hiervan hangt af van de prechemotherapie functionele evaluatie).

Heelkunde

Verschillende chirurgische technieken zijn mogelijk, maar de radicale techniek in het kader van multimodale behandeling is de extrapleurale pneumonectomie (EPP).

- Wegnemen van beide pleurabladen, zowel parietaal als visceraal, samen met de ipsilaterale long, het hemidiafragma en het pericard (worden vervangen door Goretex patch),
- Technisch moeilijke operatie, met hoge morbiditeit ($\pm 60\%$) en mortaliteit (tussen 3 en 10%), die momenteel voornamelijk wordt gebruikt in multimodale behandeling en quasi uitsluitend in prospectieve protocollen.

Postoperatieve radiotherapie

Een zestal weken na de operatie (EPP) wordt er een bestraling voorzien.

- Het veld is het volledige operatiegebied, d.w.z. de hele homolaterale thoracale caviteit, inclusief operatielittekens, de trajecten van de thoracale drains, de diafragma reconstructie met Goretex patch en het homolaterale mediastinum/pericard,
- Voor sterilisatie van de microscopische tumorhaarden die mogelijks achterbleven na resectie dienen doses van meer dan 50Gy voorzien te worden. In het LLCG protocol wordt een dosis van 54Gy in 30 fracties van 1.8Gy over zes weken toegediend, eventueel aangevuld door een boost (10Gy/2Gy) bij onvolledige resectie of pathologisch aangetaste klieren,
- Gezien de grootte van het te bestralen volume, de toe te dienen dosis en de nabijheid van kritische organen (myelum, hart, lever, nier, heterolaterale long), is het gebruik van een hoge precisie radiotherapietechniek met CT scan in bestralingshouding (3D conformele radiotherapie) of intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) noodzakelijk. Deze aanpak laat een nauwkeurige evaluatie van de dosis op het complexe doelvolumen alsook van de kritische organen toe.
- Binnen LCG worden kandidaat patiënten voor multimodale therapie voor mesothelioom sinds 2009 in overweging genomen voor deelname aan een studie van de Zwitserse SAKK groep, waarbij mesothelioom patiënten na resectie worden gerandomiseerd tussen wel of geen adjuvante thoracale bestraling.

Nota: de pleurale decorticatie

Een alternatieve chirurgische behandeling voor patiënten met een mesothelioom, niet fit genoeg voor een multimodale behandeling met EPP, is een pleurale decorticatie gevolgd door chemotherapie. Een pleurale decorticatie bestaat uit het wegnemen van zowel de parietale als de viscerale pleura, maar zonder long-, diafragma- of pericardresectie. Deze operatie wordt beter getolereerd dan de EPP en laat, omwille van de kortere postoperatieve revalidatie, toe om snel met een nabehandeling (veelal chemotherapie) te starten. Deze multimodale behandeling biedt symptoomcontrole, doch is zelden radicaal, gezien volledige pleura resectie heel moeilijk te bekomen is, met een hoog percentage van lokaal tumorrecidief (>60%). Tevens bemoeilijkt de aanwezigheid van de (resterende) long het plannen van een postoperatieve radiotherapie.

Palliatieve maatregelen

- Talk pleurodese via pleuroscopie of VATS: een thoracoscopische talk poudrage is, in vergelijking met andere technieken van pleurodese, de meest efficiënte techniek om de symptomen veroorzaakt door een maligne pleuravochtuitstorting onder controle te houden.
- Radiotherapie: gelokaliseerde bestraling voor palliatie van pijn als gevolg van transthoracale- of transdiafragmatische invasie van het mesothelioom is te overwegen. Standaard worden hiervoor hypofractionele schema's gebruikt, bv. 30Gy/3Gy of 20Gy/4Gy.
- Steekgat bestraling: profylactische lokale radiotherapie ter hoogte van de insteekplaatsen (van thoracoscopie of punctie biopsie) wordt aanbevolen. Ook hiervoor worden hypofractionele schema's gebruikt: bijv. 16Gy/8Gy, 21Gy/7Gy of 20Gy/4Gy).

Literatuur

Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754-758.

Cowan S., Pechet T. Pleurectomy and decortication for malignant mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 517-521.

Cugelle DW, Kamp DW. Asbestos and the pleura. *Chest* 2004; 125: 1113-1117.

Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, et al. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 620-625.

Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al., on behalf of the MS01 Trial management Group. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: results of the medical research Council/British thoracic Society MS01 multi-centre randomised trial (ISRCTN54469112). *Lancet* 2008; 371: 1685-1694.

O'Brien MER, Watkins Ryan DC et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 270-275.

Paul S, Neragi-Miandoab S, Jaklitsch M. Perioperative assessment and therapeutic options for patients with malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 505-516.

Pistoleri M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma. *Chest* 2004; 126: 1318-1329.

Rudd RM. Malignant mesothelioma. *British Medical Bulletin* 2010; 93: 105-123.

Rusch VW (editor). The International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-1128.

Sugarbaker DJ (guest editor). Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Semin Thor Cardiovasc Surg* 2009; 21: 95-193.

Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomised phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-6889.

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: 2636-2644.

Wang ZJ et al. Malignant pleural mesothelioma: Evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105-119.

Tabel 1 : International Mesothelioma Interest Group (IMIG) stadiëring (Rusch, 1995)

T1

- T1a: Tumor limited to the ipsilateral parietal pleura, including mediastinal and diaphragmatic pleura. No involvement of the visceral pleura.
- T1b: Tumor involving the ipsilateral parietal pleura, including mediastinal and diaphragmatic pleura. Scattered foci of tumor also involving the visceral pleura.

T2: Tumor involving each of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features:

- Involvement of diaphragmatic muscle.
- Confluent visceral pleural tumor (including the fissures) or extension of tumor from visceral pleura into the underlying pulmonary parenchyma.

T3: describes locally advanced but potentially resectable tumor: Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features:

- Involvement of the endothoracic fascia.
- Extension into the mediastinal fat.
- Solitary, completely resectable focus of tumor extending into soft tissues of the chest wall.
- Non-transmural involvement of the pericardium.

T4: describes locally advanced technically unresectable tumor. Tumor involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic and visceral) with at least one of the following features:

- Diffuse extension or multifocal masses of tumor in the chest wall, with or without associated rib destruction.
- Direct transdiaphragmatic extension of tumor to the peritoneum.
- Direct extension of tumor to the contralateral pleura.
- Direct extension of tumor to one or more mediastinal organs.
- Direct extension of tumor into the spine.
- Tumor extending through to the internal surface of the pericardium with or without a pericardial effusion; or tumor involving the myocardium.

NX: Regional lymph nodes cannot be assessed

N0: No regional lymph node metastases

N1: Metastases in the ipsilateral bronchopulmonary or hilar lymph nodes.

N2: Metastases in the subcarinal or the ipsilateral mediastinal lymph nodes, including the ipsilateral internal mammary nodes.

N3: Metastases in the contralateral mediastinal, contralateral internal mammary, ipsilateral, or contralateral supraclavicular lymph nodes.

MX: Presence of distant metastases cannot be assessed.

M0: No distant metastasis.

M1: Distant metastasis present.

Stage Ia = T1aN0M0

Stage Ib = T1bN0M0

Stage II = T2N0M0

Stage III = Any T3M0, Any N1M0, Any N2M0

Stage IV = Any T4, any N3, any M1.

Synthese tabel: Mesothelioom

Diagnose

- Bevestiging van histologische diagnose door mesothelioom panel.

Staging

- Gebeurt volgens de International Mesothelioma Interest Group (IMIG) classificatie.

Behandeling

- Preventieve bestraling van thoracale punctie- of insteekplaatsen wordt aanbevolen (dosis: 2 x 8 Gy)
- Chemotherapie bij fitte, inoperabele patiënten: combinatie van cisplatine (of carboplatine in bijzondere situaties) en pemetrexed.
- Talkpleurodese via pleuroscopie/VATS is de meest efficiënte behandeling voor een symptomatische maligne pleuravochtuitstorting.
- Bij patiënten die niet fit genoeg zijn voor een multimodale behandeling kan pleurale decorticatie gevolgd door chemotherapie een alternatief zijn.

Protocol multimodale behandeling

- Bij patiënten geselecteerd op basis van strikte oncologische (volledige tumor staging) en functionele criteria.
- Operabele patiënten worden overwogen voor een gecombineerde, 3-ledige behandeling: cisplatine-pemetrexed inductiechemotherapie, extrapleurale pneumonectomie, en al dan niet 3D radiotherapie.