

Behandling og overlevelse af nordjyske patienter med malignt pleuralt mesotheliom i perioden 2002-2013, en retrospektiv analyse

Treatment and survival of patients with malignant pleural mesothelioma in North Jutland in the period 2002-2013, a retrospective analysis

Ida Nielsen¹, Vasiliki Panou² Oluf D. Røe^{3,4,5}

¹Medicinstuderende, 11. semester, Aalborg Universitet

² Reservelæge, Ph.d.-studerende, Lungemedicinsk afdeling & KKFC, Aalborg Universitetshospital

³Department of Cancer Research & Molecular Medicine, Norwegian University of Science & Technology (NTNU) Trondheim, Norge

⁴Cancer Clinic, Levanger Hospital, Norge

⁵KKFC & Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital, Danmark

Abstract:

Introduktion: Malignt pleuralt mesotheliom (MPM) er en sjælden asbest-induceret cancer i pleura forbundet med dårlig prognose. Nordjylland har været sæde for stor asbestindustri, hvilket har ført til en overrepræsentation af patienter med MPM i regionen.

Formål: Denne retrospektive undersøgelse har som formål at analysere behandling og overlevelse af nordjyske patienter diagnosticeret med MPM i en tolv-årsperiode.

Metode: Datagrundlaget var et indsamlet datamateriale for perioden 2002-2013 suppleret med en større journalgennemgang, da informationen var inkomplet. Klinisk-patologiske variabler såsom alder, stadium, performance status, histologisk subtype og komorbiditet blev undersøgt deskriptivt, og overlevelsen ved de forskellige behandlinger blev analyseret med tosidige t-tests ($p < 0.05$ regnes som signifikant).

Resultat: Efter specifikke kriterier blev 192 patienter inkluderet i studiet. Der blev fundet signifikante forskelle mellem median overlevelse ved ingen/symptomlindrende behandling, alle typer kemoterapi og alle typer kirurgi (3 vs 13.5 vs 21 måneder, $p \leq 0.001$). Herudover blev der fundet en signifikant forskel mellem median overlevelse ved pemetrexed-baseret kemoterapi og andre regimer af

kemoterapi (16 vs 11 måneder, $p = 0.034$). En signifikant forskel i median overlevelse blev også fundet mellem radikal kirurgi uden intensiv stråleterapi og irradikal kirurgi (51.5 vs 20 måneder, $p=0.047$) samt en tendens til bedre median overlevelse i forhold til trimodal-behandlede (51.5 vs 20 måneder, $p=0.083$). Numerisk har pleurektomi/dekortikation (P/D) bedre overlevelse end ekstrapleural pneumonektomi (EPP) i dette studie, selvom det ikke er statistisk signifikant (38 vs 19 måneder, $p= 0,127$). P-værdien ville sandsynligvis blive signifikant, hvis der var flere patienter i hver af de to grupper.

Konklusion: Med de forbehold, der følger et retrospektivt materiale, har vi gjort følgende konklusioner. Patienter, der får kirurgi kombineret med kemoterapi, har en bedre overlevelse end modtagere af kemoterapi alene, men begge har en bedre overlevelse end de patienter, der ikke får tumor modificerende behandling. Pemetrexed-baseret kemoterapi er forbundet med bedre overlevelse end anden kemoterapi. Herudover giver radikal kirurgi uden intensiv stråling bedre overlevelse end irradikal kirurgi og viser en tendens til bedre overlevelse i forhold til trimodal behandling. For få patienter i hver gruppe samt tegn til selektionsbias gør, at der ikke kan drages faste konklusioner angående optimal behandling af MPM.

Summary:

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an asbestos-induced cancer of the mesothelial lining of the lungs that is associated with a very poor prognosis. The incidence is increasing in Denmark as well as worldwide. Due to a large asbestos “Eternit” factory in Aalborg and two shipyards using asbestos prior to 1986, the incidence of MPM in the North Jutland Region is higher than the general incidence in Denmark. Asbestos is a mineral that becomes fibres when processed. These air-borne fibres enter the lungs and mesothelium and are carcinogenic due to direct and indirect effects through chronic inflammation. The “gold standard” of treatment today is a combination of a pemetrexed and

a platinum, but the optimal number of treatments has not been established. Treatments with curative intention – extra-pleural pneumonectomy (EPP) and radical pleurectomy/decortication (P/D) with chemotherapy alone or in combination with irradiation, so-called trimodal treatment - seem to increase survival, but still very few MPM-patients live more than 5 years (less than 5 % of all cases). The treatment of mesothelioma patients from North Jutland has been centralized to Rigshospitalet, but their outcome has not been analyzed previously. This retrospective study examines the treatment and survival of North Jutland patients diagnosed with MPM in the period 2002-2013. The aim is to document and compare the survival of the treatment modalities and overall survival (OS) of all patients diagnosed with MPM in North Jutland, in the period 2002-2013.

Patient data had been collected for the period 2002-2013, but this work was supplemented with a major record review, since the information was incomplete. Clinico-pathological variables such as age, TNM-stage, performance status, histological subtype, and comorbidity were examined descriptively and survival of the various treatments were analyzed by two-tailed t-tests ($p < 0.05$ considered as significant).

According to the prespecified criteria, 192 patients were included in the study. There were significant differences between the median survival for no treatment / palliative treatment, all types of chemotherapy and all types of surgery (3 vs 13.5 vs 21 months, $p \leq 0.001$). In addition, there was a significant difference between the median survival of pemetrexed-based chemotherapy and other chemotherapy regimens (16 vs. 11 months, $p = 0.034$). A significant difference in the median survival was also found between the radical surgery without intensive radiotherapy and irradiated surgery (51.5 vs 20 months, $p = 0.047$) and a trend towards improved median survival compared to trimodal-treated (51.5 vs 20 months, $p = 0.083$). The P/D had a numerically improved survival in comparison to EPP, but the difference was not statistically significant (38 vs 19 months, $p = 0.127$). However, this could also be due to the low number of cases in each group.

In conclusion, in this first study to analyze outcome of mesothelioma patients from North Jutland we found that patients undergoing surgery combined with chemotherapy, have a better survival than recipients of chemotherapy alone, but both have a better survival than patients who get no tumor modifying treatment. Pemetrexed-based chemotherapy has significantly better survival than other types of chemotherapy and radical surgery without intensive radiation was superior to irradiated surgery. The radical surgery without intensive radiation also showed a trend to improved survival over trimodal therapy. However, there was an obvious selection of patients in the various groups based on age, performance status and stage as well as histological type and the numbers in each group were too small to draw firm conclusions regarding which is the optimal treatment.

Introduktion:

Malignt pleuralt mesotheliom (MPM) er en sjælden cancer, som forårsages hovedsagligt af asbesteksposition. I Danmark er der ca. 110 tilfælde af MPM årligt, hvoraf omkring 20 % opstår i den nordjyske befolkning, som igen udgør ca. 10 % af den danske befolkning(1–3). Den høje incidens i Nordjylland skyldes forhenværende asbestrelateret industri i form af to skibsværfter og Aalborg Eternit-Fabrik. Eternit-Fabrikken lå i Aalborg by, og da asbest er et karcinogen med ingen laveste tærskel for eksposition, har det betydet, at både asbestarbejdere, deres familier og folk med bolig i nærheden har været i risiko for sygdomsudvikling (4). Asbest er et mineral, der ved bearbejdning let deler sig i små fibre (4). Når disse fibre bliver luftbårne, kan de indåndes og trænge igennem lungevævet til pleura. MPM opstår i pleuramesothel som en reaktion på gentagende cykler med skade, reparation og lokal inflammation forårsaget af disse små asbestfibre (4–6). Maligne mesotheliomer inddeles i 3 overordnede subtyper, hvor epitheloid er mest almindelig og har bedre prognose, mens sarkomatoid og bifasisk er sjældnere og har dårligere prognose (7). Asbestanvendelse i industrien

blev forbudt i Danmark i 1986, men nye tilfælde af MPM ses fortsat, da sygdommen typisk har en latenstid på mere end 30 år fra eksposition til manifestation (5,8). Epidemiologiske undersøgelser publiceret i 2000 har estimeret incidensen af MPM til at nå sit højdepunkt i Danmark omkring 2015, men det ses, at trenden er fortsat stigende (9). En fremtid i Danmark uden MPM-tilfælde er ikke forventelig, da asbest stadig vil eksistere i samfundet i form af de materialer, det blev anvendt i, hvorfor der ved erosion, nedrivning og ombygning uden værnemidler fortsat kan ske eksponering. Der findes tilmed andre og sjældnere årsager til MPM, men disse beskrives ikke nærmere her. På verdensplan vil incidensen af MPM højst sandsynligt stige, da mange lande stadig tillader industriel anvendelse af asbest (6,10). Patienter med MPM har en dårlig prognose med en median overlevelse på omkring 12 måneder, da sygdommen er aggressiv og uhelbredelig med kun få langtidsoverlevende (4–7). Mindre end 5 % lever længere end 5 år (4). Optimering af behandlingen er vigtig, så de afficerede på sigt kan leve længere med mest mulig livskvalitet.

Dette retrospektive studie undersøger behandling og overlevelse af nordjyske patienter diagnosticeret med MPM i perioden 2002-2013. Målet er at dokumentere og sammenligne overlevelsen ved sygdommens forskellige behandlinger, hvilket kunne få betydning for håndteringen af patientgruppen i fremtiden.

Behandling:

I Danmark er behandlingen af MPM centraliseret på Rigshospitalet. MPM er en relativt kemo- og stråleresistent cancer (11). Behandlingen er hovedsaglig af palliativ karakter, da sygdommen i princippet er uhelbredelig, men en lille gruppe patienter kan være kandidater til radikal behandling med kurativ intention (11). Palliativ behandling har til formål at lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlænge overlevelsen og består blandt andet af kemoterapi, pleuracentese, pleurodese (talkum-infusion i pleurahulen), palliativ stråleterapi og medicinsk smertebehandling.

Kurativt intenderet behandling består af forskellige kombinationer af kemoterapi, kirurgi og stråleterapi (11). Stråleterapi anvendes ikke som monoterapi, da dette har vist skuffende resultater (11). Inden for kemoterapien bruges betegnelserne linjer om rækkefølgen af anvendte medikamenter og serier om antallet af kure inden for hver linje. Der findes mange regimer, men standardbehandlingen i 1. linje er i dag en kombination af en pemetrexed og en platin, der, baseret på et stort fase-III-studie fra 2003, har vist bedre overlevelse i forhold til platin-monoterapi (median overlevelse på 12.1 versus 9.3 måneder)(12). Denne kombinationsbehandling blev standard i Danmark som 1. linje i 2008, men allerede i 2003 blev pemetrexed administreret som single-stof i 2. linje.

Kirurgiske indgreb overfor MPM udgøres af ekstrapleural pneumonektomi (EPP) og pleurektomi/dekortikation (P/D). EPP består af *en bloc* resektion af pleura, lunge, perikardium, diaphragma og tilhørende mediastinale lymfeknuder (13). P/D er en resektion af pleura, hvor lungene bevares (13). P/D menes at være et mindre traumatisk indgreb med nedsat morbiditet i forhold til EPP, og et mindre kohortestudie af trimodal-behandlede udført med P/D har vist en medianoverlevelse på 33 måneder(13–16). Flere andre studier har også indikeret, at MPM patienter behandlet med P/D havde et tilsvarende til bedre udfald end patienter behandlet med EPP (14,17). Kirurgi klassificeres som enten radikal eller irradikal, alt efter om der efterlades pleura-tumorstof eller ej.

Den mest intensive behandling af MPM er trimodal-behandling, der består af præoperativ kemoterapi, radikal operation (EPP eller P/D) efterfulgt af intensiv stråling (minimum 50 Gy i daglige fraktioner på 1.8-2.0 Gy) (18). Der er blandede/begrænsede forskningsresultater angående trimodal-behandlingens effekt i forhold til anden behandling. MARS studiet af trimodal-behandling versus kemoterapi viste ingen forskel i overlevelse, men studiet havde nogle begrænsninger i frafald og

parallel behandling (17). To andre studier har vist en medianoverlevelse på 29 måneder for trimodal-behandlede, men disse var ikke randomiserede (19,20).

Materialer og Metode:

En retrospektiv undersøgelse er foretaget af patienter, der blev diagnosticeret med malignt mesotheliom (MM) i perioden 2002-2013 i Region Nordjylland, samt deres klinisk-patologiske variabler (n=265). Cpr-numrene er hentet fra Patologisk Instituts register med tilladelse fra Den Videnskabetiske Komité og Datatilsynet for Region Nordjylland. Patienter med MM i pleura (MPM), histologisk biopsi og sufficient journaldata blev inkluderet i studiet (n=192). Eksklusionskriterier har været MM i andre organer, reviderede og usikre MM diagnoser, MM diagnose stillet kun ved cytologi, fejlbehandling og manglende journaloplysninger (n=73). En mindre gruppe af de inkluderede er fortsat levende (n=8). For at indgå i studiet er deres overlevelse censureret til december 2015.

Ved gennemgang af indsamlet data og elektroniske journaler er der for hver inkluderet patient registreret diagnosealder, diagnose (måned/år), død (måned/år), overlevelse (måneder), lokalisation (MPM), TNM-klassificeret stadium (I-II, III-IV), WHO performance status (0-1, 2, 3-4), MM subtype (epitheloid, anden), komorbiditet (ja, nej) og behandling. Anden pludselig årsag til død end MPM registreres ligeledes.

Diagnose-tidspunktet fastsættes til den måned sygdommen verificeres histologisk. I tilfælde af længere periode mellem cytologisk og histologisk verificering af samme patient, sættes diagnositidspunktet til den måned, hvor patienten gives besked om diagnosen. Komorbiditet er tilstede, hvis patienten er diagnosticeret med enten symptomatisk hjertelidelse (angina, hjerteinsufficiens, arytmi), diabetes, apopleksi med sequelae, kronisk lungesygdom (KOL, asbestose), kronisk nyresygdom, kronisk tarmsygdom eller anden samtidig cancer.

På baggrund af den indsamlede data omkring behandling inddeles populationen i hovedkategorierne ”ingen/symptomlindrende behandling”, ”alle typer kemoterapi” og ”alle typer kirurgi”. Patienterne i kategorien ”alle typer kemoterapi” underinddeles yderligere (uanset linjerækkefølge eller antal serier) i modtagere af pemetrexed-baseret kemoterapi og modtagere af anden-baseret kemoterapi. Patienterne i kategorien ”alle typer kirurgi” underinddeles i trimodal-, radikalt og irradikalt behandlede. Både trimodal- og radikal gruppen har fået radikal kirurgi, men er forskellige i forhold til den mængde stråleterapi, de modtager (hhv. ~60 og ~30 Gray). Strålebehandling behandles ikke separat, da det hovedsagligt gives i forbindelse med kemoterapi og kirurgi.

Da både behandlingstilbud og behandlingskvalitet kan have ændret sig i observationsperioden, må der tages hensyn til tiden. Før 2008 blev kombinationen af en platin og vinorelbine oftest anvendt i 1. linje. Pemetrexed blev i Danmark rutine som 1. linje behandling i 2008, og herefter blev P/D også mere brugt end EPP. For at vurdere tidens indflydelse opdeles populationen i grupperne 2002-2007 og 2008-2013, som derpå sammenlignes.

For alle grupper behandlet med kemoterapi beregnes middelværdien for antallet af modtagne serier, for at kunne tage behandlingsmængden med i betragtning. For underkategorien pemetrexed-baseret kemoterapi sammenlignes overlevelsen ved 1. linje behandling med overlevelsen ved 2. linje behandling, for at kunne tage linjerækkefølgen i betragtning. Overlevelse ved EPP og radikal P/D sammenlignes for at få et indblik i, hvilken type operation, der giver det bedste resultat i studiepopulationen.

På basis af datamaterialet laves deskriptive analyser af de forskellige behandlings overlevelse samt fordeling med hensyn til alder, stadium, performance status, subtype og komorbiditet.

I tillæg til deskriptive analyser laves en statistisk sammenligning af behandlingsgrupperne med tosidige t-tests, der ved $p < 0.05$ regnes som signifikante.

Resultater:

I perioden 2002-2013 blev 265 patienter diagnosticeret med malignt mesotheliom i region Nordjylland. Ud af disse blev 73 ekskluderet efter de specifikke kriterier: 31 havde MM i andre organer, to blev revideret til benign tilstand, to blev revideret til anden cancer, tre havde usikker diagnose, en var fejlbehandlet, tre havde manglende journaloplysninger og 31 var diagnosticeret på basis af cytologiske undersøgelser. I studiepopulationen var der ingen eksempler på anden årsag til død end MPM. Af de 192 inkluderede var kun 8 (4.2%) fortsat i live, hvoraf seks var opereret med P/D (fire radikalt, to irradikalt), en fik ingen behandling og en fik 2. linje pemetrexed-baseret kemoterapi.

Fordeling af behandlingstyper og klinisk-patologiske variabler

Ud af de 192 inkluderede patienter fik 47 (24.5%) ingen/symptomlindrende behandling, 116 (60.4%) modtog alene kemoterapi og 29 (15.1%) blev behandlet med kirurgi. Detaljeret behandlingsfordeling af patienterne præsenteres i **Tabel 1**.

Tabel 1. Studiepopulations behandlingsfordeling		
	Antal patienter, n	%
Inkluderede patienter	192	100
Behandlingsfordeling:		
Ingen/symptomlindrende behandling	47	24.5
Alle typer kemoterapi	116	60.4
Pemetrexed-baseret kemoterapi	89	46.4
➤ Pemetrexed i 1. linje	59	30.7
➤ Pemetrexed i 2. linje	30	15.6
Anden-baseret kemoterapi	27	14.1
Alle typer kirurgi	29	15.1
Trimodal behandling	10	5.2
➤ Ekstrapleural pneumonektomi	8	4.2
➤ Radikal pleurektomi/dekortikation	2	1.0
Radikal kirurgi uden intensiv stråling	8	4.2
➤ Radikal pleurektomi/dekortikation	8	4.2
Irradikal kirurgi	11	5.7

Procenter angivet med 1 decimal

Table 2. Behandlingsgruppernes fordeling af alder, subtype, performance status, stadium og komorbiditeter.

	Ingen/ symptom- lindrende		Alle typer kemoterapi		Pemetrexed -baseret		Pemetrexed 1. linje		Pemetrexed 2. linje		Anden- baseret		Alle typer kirurgi		Trimodal		Radikal		Irradikal		EPP		Radikal P/D	
Antal	47		116		89		59		30		27		29		10		8		11		8		10	
Medianalder	74		66		66		69		62		65		63		59		66		63		59		65	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Komorbiditet	22	46.8	31	26.7	22	24.7	16	27.1	6	20.0	9	33.3	4	13.8	1	10	0	0	3	27.3	1	12.5	0	0
Subtype																								
Epitheloid	23	48.9	57	49.1	44	49.4	28	47.5	16	53.3	13	48.1	20	69.0	10	100	6	75	4	36.4	8	100	8	80
Ukendt	5	10.6	7	6.0	6	6.7	4	6.8	2	6.7	1	3.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anden	19	40.4	52	44.8	39	43.8	27	45.8	12	40.0	13	48.1	9	31.0	0	0	2	25	7	63.6	0	0	2	20
Performance status																								
Ukendt	1	2.1	3	2.6	1	1.1	1	1.7	0	0	2	7.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-1	24	51.1	101	87.1	80	89.9	53	89.8	27	90.0	21	77.8	29	100	10	100	8	100	11	100	8	100	10	100
2	4	8.5	10	8.6	6	6.7	4	6.8	2	6.7	4	14.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-4	18	38.3	2	1.7	2	2.2	1	1.7	1	3.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stadium																								
I-II	13	27.7	57	49.1	40	44.9	20	33.9	20	66.7	17	63.0	18	62.1	7	70.0	5	62.5	6	54.5	6	75	6	60
III-IV	34	72.3	59	50.9	49	55.1	39	66.1	10	33.3	10	37.0	11	37.9	3	30.0	3	37.5	5	45.5	2	25	4	40

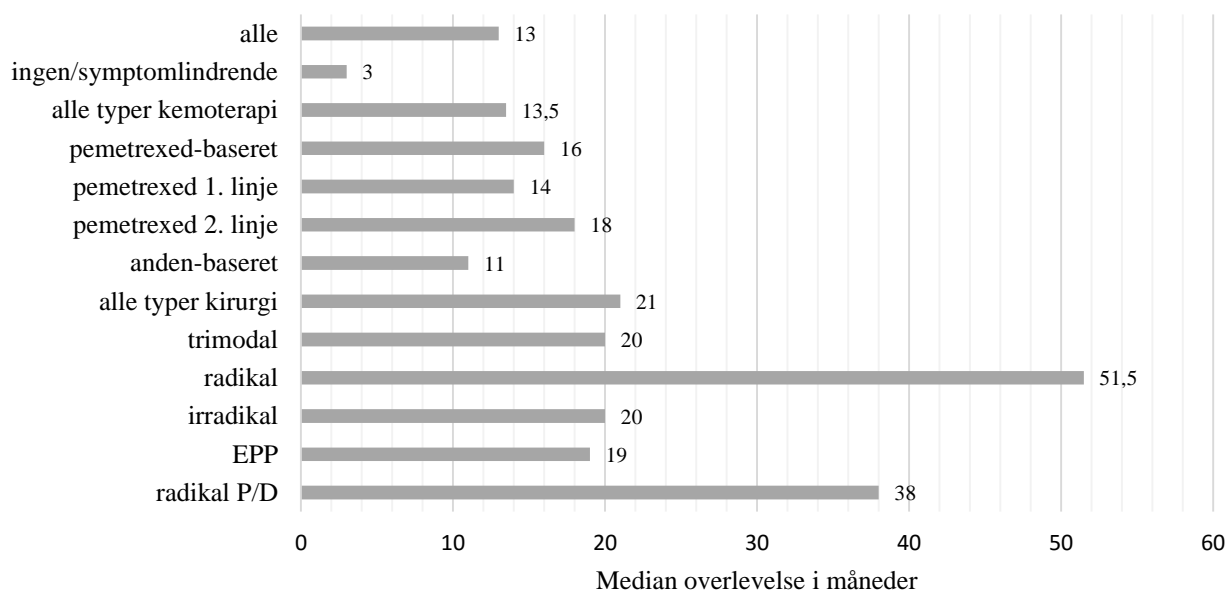
Procenter er angivet med en decimal

Behandlingsgrupperne er blevet undersøgt mht. fordeling af alder, subtype, performance status, stadium og komorbiditeter (**Table 2**). Tabellen læses således: For modtagere af ingen/symptomlindrende behandling er medianalderen 74 år, 46.8% har en komorbiditet, 48.9 % har epitheloid subtype, 51.1 % har PS 0-1 og 27.7% befinder sig i stadium I-II. De prognostisk gode variabler er mest repræsenteret hos dem, der er behandlet med kirurgi, mens prognostisk dårlige variabler mest ses hos modtagere af ingen/symptomlindrende behandling (komorbiditet 13.8 vs 46.8%, epitheloid subtype 69.0 vs 48.9%, performance status 100 vs 51.1%, stadium I-II 62.1 vs 27.7%).

Overlevelse relateret til behandling

Median overlevelse i måneder er fundet for hele studiepopulationen og de forskellige behandlingsmodaliteter (**Figur 1**). Det bemærkes, at modtagere af radikal kirurgi uden intensiv stråling har en median overlevelse på 51.5 måneder, og at medianoverlevelsen efter radikal P/D er på

38 måneder. Herudover er det interessant, at medianoverlevelsen på anden-baseret kemoterapi er 11 måneder, mens den er 16 måneder på pemetrexed baseret kemoterapi.



Figur 1. Median overlevelse i måneder for de forskellige behandlingsmodaliteter.

Tabel 3. Resultater af dobbeltsidede t-tests af overlevelse mellem de forskellige behandlingsgrupper.

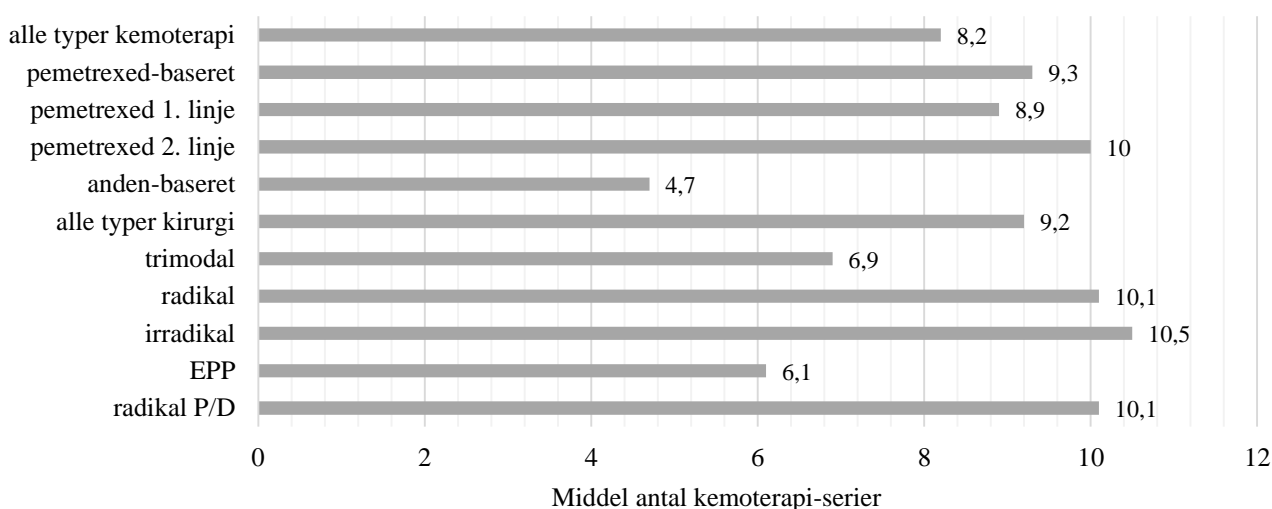
Sammenlignede grupper		p-værdi
Alle typer kemoterapi	Ingen/symptomlindrende	p < 0.001
Ingen/symptomlindrende	Alle typer kirurgi	p < 0.001
Alle typer kemoterapi	Alle typer kirurgi	p = 0.001
Pemetrexed-baseret kemoterapi	Anden-baseret kemoterapi	p = 0.034
Pemetrexed 1. linje	Pemetrexed i 2. linje	p = 0.220
Trimodal	Radikal	p = 0.083
Trimodal	Irradikal	p = 0.737
Radikal	Irradikal	p = 0.047
Radikal P/D	EPP	p = 0,127

p-værdi angivet med 3 decimaler

Dobbeltsidede t-tests blev udført for at sammenligne overlevelsen mellem de forskellige behandlingsgrupper (**Tabel 3**). Signifikante forskelle i overlevelse blev fundet mellem grupperne ”ingen/symptomlindrende behandling”, ”alle typer kemoterapi” og ”alle typer kirurgi” ($p \leq 0.001$),

mellem modtagere af hhv. pemetrexed-baseret og anden-baseret kemoterapi ($p=0.034$) og mellem radikal kirurgi og irradikal kirurgi ($p=0.047$). Derudover kunne der spores en tendens til bedre overlevelse af de radikalt opererede i forhold til de trimodal behandlede ($p=0.083$).

Det gennemsnitlige antal modtagne serier med kemoterapi varierede mellem de forskellige grupper (**Figur 2**), og der var desuden en stor spredning i antallet af serier (1-28). Det bemærkes, at patienter behandlet med anden-baseret kemoterapi, trimodal kirurgi og EPP gennemsnitligt modtog færre serier end de andre behandlingsmodaliteter (hhv. 4.7, 6.9, 6.1 versus ~10 serier).



Figur 2. Gennemsnitlig antal kemoterapi-serier givet ved de forskellige behandlingsmodaliteter 2002-2013

Behandling og overlevelse i tidlig og sen periode

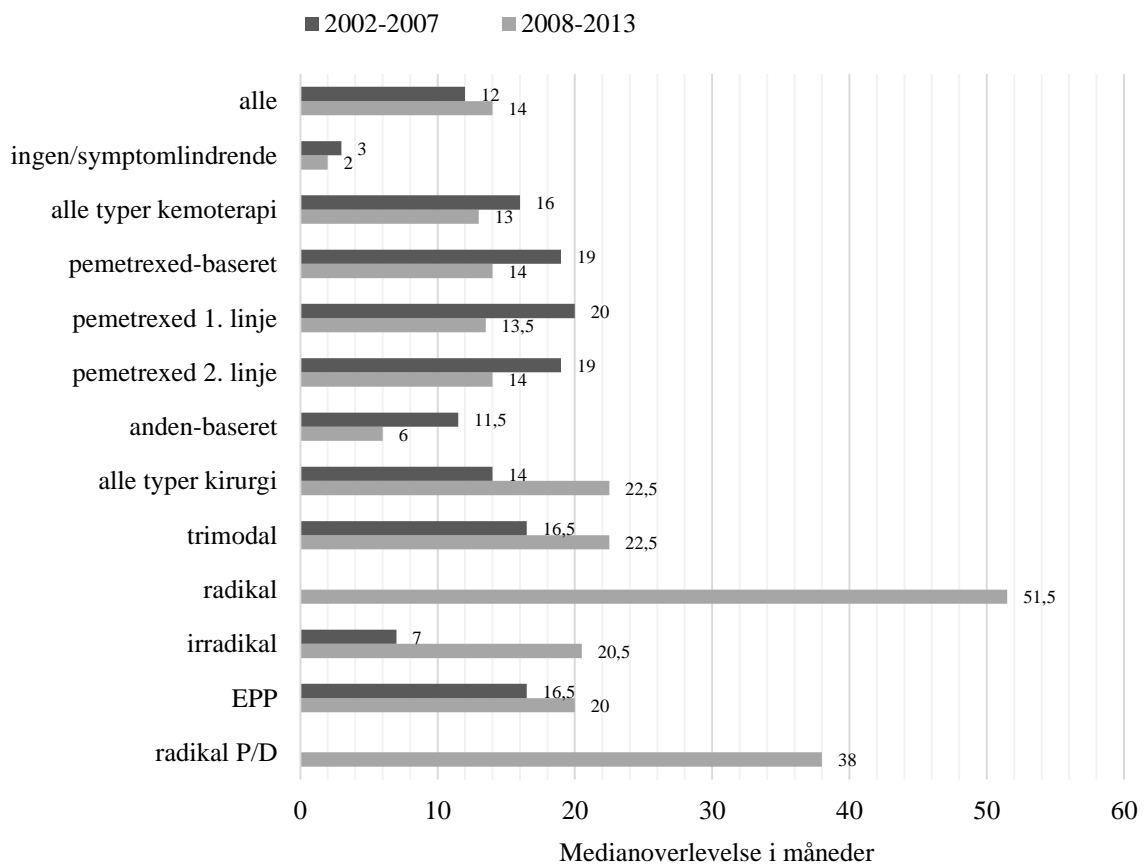
Ud af 192 inkluderede blev 73 diagnosticeret i den tidlige periode (2002-2007) og 119 i den sene periode (2008-2013). Detaljeret behandlingsfordeling af patienterne præsenteres i **Tabel 4**. Det bemærkes, at andelen af patienter behandlet med anden-baseret kemoterapi er stor i den tidlige periode (24.7%:7.5%). Ligeledes blev pemetrexed i 2. linje anvendt mest i den tidlige periode (34.2%:4.2%), mens pemetrexed i 1. linje blev brugt mest i den sene periode (48.3%:1.4%). Herudover bemærkes det, at EPP mest blev anvendt i den tidlige periode (8.2%:1.7%), hvorimod radikal P/D kun bruges i sen periode (8.4%).

Tabel 4. Behandlingsfordeling i tidlig og sen periode

	2002-2007		2008-2013	
Antal, n	73		119	
<u>Behandlingsfordeling</u>	Antal, n	%	Antal, n	%
Ingen/symptomlindrende	22	30.1	25	21.0
Alle typer kemoterapi	44	60.3	72	60.5
Pemetrexed-baseret	26	35.6	63	52.9
▪ 1. linje	1	1.4	58	48.7
▪ 2. linje	25	34.2	5	4.2
Anden-baseret	18	24.7	9	7.6
Alle typer kirurgi	7	9.6	22	18.5
Trimodal	6	8.2	4	3.4
Radikal	0	0	8	6.7
Irradikal	1	1.4	10	8.4
EPP	6	8.2	2	1.7
Radikal P/D	0	0	10	8.4

Procenter angivet med 1 decimal

Median overlevelse ved de forskellige behandlinger blev fundet for tidlig og sen periode (**Figur 3**).



Figur 3. Median overlevelse for de forskellige behandlinger i tidlig og sen periode.

Tabel 5. Resultater af dobbeltsidede t-tests af overlevelse mellem tidlig og sen periode

Sammenlignede grupper		p-værdi
2002-2007	2008-2013	
Hele den tidlige gruppe	Hele den sene gruppe	p = 0.150
Ingen/symptomlindrende behandling	Ingen/symptomlindrende behandling	p = 0.284
Alle typer kemoterapi	Alle typer kemoterapi	p = 0.583
Pemetrexed-baseret kemoterapi	Pemetrexed-baseret kemoterapi	p = 0.501
Pemetrexed i 2. linje	Pemetrexed i 2. linje	p = 0.586
Anden-baseret kemoterapi	Anden-baseret kemoterapi	p = 0.026
Alle typer kirurgi	Alle typer kirurgi	p = 0.402
Trimodal	Trimodal	p = 0.732

p-værdi angivet med 3 decimaler

Der findes en signifikant forskel på overlevelse mellem tidlige og sene modtagere af anden-baseret kemoterapi (11.5 vs 6 måneder, $p=0.026$). Andre sammenligninger af overlevelse mellem tidlige og sene grupper har vist ikke-signifikante forskelle (**Tabel 5**). Ved behandlingstyperne pemetrexed i 1. linje, irradikal kirurgi, radikal kirurgi uden intensiv stråling, radikal P/D og EPP var gruppestørrelsen i enten tidlig eller sen periode for lille til sammenligning.

Diskussion:

Der findes begrænset dokumentation omkring MPM-behandling i Danmark uden for specifikke studier (21,22). I denne deskriptive, retrospektive analyse af 193 nordjyske patienter, vises det, hvilke modaliteter som er blevet anvendt, og hvilken overlevelse hver gruppe har haft. Valget af perioden 2002-2013 blev gjort ud fra de fakta, at alle nordjyske MPM-patienter før 2002 hovedsagligt fik ingen/symptomlindrende behandling, og at 2013 er det seneste diagnoseår, hvor størstedelen af populationen forventeligt var afgået ved døden i december 2015.

Patienter med MM i pleura, diagnosticeret på baggrund af cytologisk undersøgelse af pleuravæske alene, indgår ikke i populationen pga. usikkerhed ved diagnoseformen, da reaktive mesothelceller og

celler fra både sarkomer og adenokarcinomer kan være svære at skelne fra MPM. Det er dog interessant, at de fleste med cytologisk diagnose er placeret i kategorien ingen/symptomlindrende behandling (n=28/31), noget som indikerer, at patienter i denne kategori har været i for dårlig tilstand til at kunne modtage behandling. Én patient blandt de ekskluderede var speciel, da denne oprindeligt var diagnosticeret som sarkom, men peroperativt fik ændret diagnosen til MPM. Denne fik EPP uden forudgående kemoterapi og efterfølgende strålebehandling og blev derfor ekskluderet fra studiet.

Median overlevelse for studiepopulationen beregnes til 13 måneder, hvilket ikke er ringere end det, som er rapporteret i andre studier (4–7).

Ingen/symptomlindrende behandling versus alle typer kemoterapi versus alle typer kirurgi

Dette studie har vist signifikante forskelle mellem median overlevelse ved ingen/symptomlindrende behandling, alle typer kemoterapi og alle typer kirurgi (3 vs 13.5 vs 21 måneder, $p \leq 0.001$). I fordelingen af patienter mellem grupperne forekommer der kendt selektion, da nogle forhindres i at få kemoterapi eller kirurgi pga. lav performance status, komorbiditet, fremskreden TNM-stadium eller ikke-epitheloid subtype. For at blive tilbudt kemoterapi skal man have en performance status under 3, og er den under 2 kan man undergå operation (18). Ældre og komorbide har ofte dårlig PS og kan dermed ikke holde til hverken cellegifte eller operative indgreb. Lav TNM-stadium er associeret med længere overlevelse, da det er ensbetydende med begrænset udbredelse af canceren og dermed mulighed for operation (14). Bifasisk og sarkomatoid MPM har en dårlig prognose uafhængig af behandling og tilbydes derfor ikke kirurgi (23). Den kendte selektion kommer til udtryk i fordelingen af klinisk-patologiske variabler grupperne imellem. I rækkefølgen alle typer kirurgi, alle typer kemoterapi og ingen/symptomlindrende behandling stiger medianalderen (hhv. 63 år, 66 år, 74 år) og andelen med komorbiditet (hhv. 13.8%, 26.7%, 46.8%), mens der sker et fald i andelen med diagnosestadium I-II (hhv. 62.1%, 49.1%, 27.7%), epitheloid subtype (hhv. 69.0%, 49.1%, 48.9%)

og PS 0-1 (hhv.100%, 87.1%, 51.1%). Behandlingsgruppernes variation i medianoverlevelse kan altså skyldes en kombination af forskelle i behandlingseffekt og forskelle i klinisk-patologiske variabler, men hvor stor en andel de hver især bidrager med, lader sig ikke bedømme her. I gruppen, der ikke fik tumor modificerende behandling, var der en subgruppe med tidligt stadium, uden komorbiditet og med epitheloid subtype, som muligvis burde have haft behandling.

Pemetrexed-baseret versus andre regimer kemoterapi

Pemetrexed er i dag standard behandling i 1. linje, men har også vist effekt i 2. linje (22). Dette studie har fundet en signifikant forskel mellem median overlevelse ved pemetrexed-baseret kemoterapi og andre regimer af kemoterapi (16 vs 11 måneder, $p = 0.034$). Pemetrexed-patienterne har i gennemsnit modtaget 9.3 serier kemoterapi, mens anden-patienter i gennemsnit har modtaget 4.7 serier. Det vides ikke, om de færre serier hos anden-gruppen skyldes manglende tilbud, eller om de blev for syge til at modtage behandling. Det er sandsynligt, at patienter behandlet med pemetrexed har haft bedre respons og færre bivirkninger til den givne kemoterapi og derfor har fået flere serier. Modtagere af pemetrexed i 1. linje (14 måneder) har numerisk kortere overlevelse end modtagere af pemetrexed i 2. linje (18 måneder), men t-test af overlevelse viste dog en ikke-signifikant forskel mellem grupperne ($p=0.220$).

Tidlig versus sen periode

Der var ingen signifikant forskel i overlevelse mellem tidlig og sen periode, når alle behandlinger blev analyseret under et - eller ved analyse af alle typer kemoterapi og alle typer kirurgi, hvilket kan tyde på, at der ikke er sket radikale forbedringer i behandlingen af denne sygdom (**Tabel 5**). Pemetrexed, det mest aktive stof inden for behandling af MPM, blev allerede fra 2003 anvendt i 2. linje hos en stor del af patienterne. Fra 2008 blev pemetrexed standard i 1. linje, men det ser ikke ud

til at have påvirket overlevelsen signifikant. Det samme kan man sige om EPP og P/D, der hhv. var mest benyttet i tidlig og sen periode.

Radikal versus irradikal og trimodal kirurgi

Patienter i dette studie har en signifikant bedre overlevelse på radikal kirurgi uden intensiv stråling i forhold til irradikal kirurgi (51.5 vs 20 måneder, $p=0.047$) samt en tendens til bedre overlevelse i forhold til trimodal-behandlede (51.5 vs 20 måneder, $p=0.083$). Det bemærkes, at ud af den lille gruppe ($n=8$) af stadig levende har fire modtaget radikal kirurgi og to irradikal kirurgi, hvorfor de gruppesammenlignede p -værdier, hvori radikal og irradikal gruppen indgår, på sigt kan ændre sig. Alle kirurgisk behandlede har PS 0-1. Det giver mening, at de irradikalt behandlede kan have lavere overlevelse end de radikalt behandlede, da gruppen ud over restvæv både har en større andel med komorbiditet (27.3%:0%) og mindre andel af epitheloid subtype (36,4%:75,0%). Det er interessant, at der ses en tendens til, at de trimodal-behandlede har dårligere overlevelse i forhold til radikalt behandlede. Trimodal-gruppen får relativt høje stråledoser (~60 versus ~30 Gray), hvis bivirkninger måske kunne bidrage til kortere overlevelse. En publikation fra RH beskriver en øget mortalitet ved høje stråledoser, og denne har resulteret i en modifikation af behandlingen (24). Klinisk-patologiske variabler er fordelt således, at trimodal-gruppen har lavest medianalder (59 år: 65 år), størst andel med epitheloid subtype (100%:66.7%) og flest med komorbiditet (10.0%:0%), men da grupperne er meget små, kan der dog ikke lægges megen værdi i disse sammenligninger. Alle de radikalt behandlede uden intensiv stråling er opereret med P/D ($n=8$), mens flest trimodal-behandlede har fået EPP ($n= 8/10$). Alle de radikalt behandlede har fået pemetrexed i 1. linje, mens de trimodal-behandlede fordeles på 4 pemetrexed i 1. linje, 1 pemetrexed i 2. linje og 5 på anden-baseret, hvilket betyder, at trimodal-gruppen muligvis har fået en mindre effektiv kemoterapi i forhold til de radikalt behandlede. Derudover har de trimodal-behandlede gennemsnitligt fået færre kemoterapi-serier end de radikalt behandlede (6.9 vs 9 serier), men der findes også evidens for, at færre EPP-behandlede

end P/D-behandlede kan holde til yderligere kemoterapi ved tilbagefald (13). En review artikel omkring trimodal-behandling med EPP viste perioperativ mortalitet fra 0-12.5% og morbiditet fra 50-82.6%, hvilket viser, at denne behandling er forbundet med stor risiko (25). Vort studie kan ikke genfinde lige så høj en medianoverlevelse for trimodal behandlede som andre tidligere nævnte studier (20 vs 29/33 måneder)(15,16,19,20).

EPP versus radikal P/D

Numerisk har radikal P/D bedre overlevelse end EPP i dette studie, selvom det ikke er statistisk signifikant (38 vs 19 måneder, $p=0,127$). Et større antal i begge grupper ville være nødvendigt for at afklare dette. Blandt de ti patienter behandlet med radikal P/D er en ret stor del stadig i live ($n=4$), hvilket på sigt kan resultere i en lavere/signifikant p -værdi. Større studier har vist, at P/D kan give en bedre overlevelsen end EPP- blandt andre Flores et al 2008 (14). En metaanalyse foretaget af Taioli et al i 2015 finder ikke en signifikant forskel i overlevelse mellem P/D og EPP, men viser stor heterogenitet blandt resultaterne af andre studier. Signifikant lavere mortalitet i forbindelse med P/D versus EPP blev dog påvist (26).

Ulemper ved studiet:

Den kirurgiske population er forholdsvis lille, hvilket giver større usikkerhed omkring median overlevelse for undergrupperne.

Linjerækkefølgen af anden-baseret kemoterapi tages ikke i betragtning pga. stor heterogenitet i populationen.

Patienternes patologiske diagnoser er ikke blevet reevalueret, men da de inkluderede patienter er diagnosticeret i eller efter 2002, forventes misklassifikation ikke at være signifikant, da periodens diagnosemetoder regnes for værende troværdige.

Da data er hentet fra journaler skabt i samarbejde med patienter, kan der være en risiko for fejlfortolkning i analysen grundet hukommelsesbias.

For modtagere af pemetrexed-baseret kemoterapi kunne ikke alle antal serier findes pga. manglende information fra RH. Dette betyder, at det gennemsnitlige antal serier for denne gruppe muligvis er større end angivet.

Vi har ikke lavet ekstensive overlevelsesanalyser med Kaplan-Meier eller Cox-regression, der kunne have afdækket nye sammenhænge, men pga. et lavt antal censurerede patienter (4.2%) er t-tests gode nok til præliminære analyser.

Fordele ved studiet:

For at omhandle MPM er dette et relativt stort studie, og en lignende gennemgang er ikke tidligere publiceret for danske patienter.

Der er en antalsmæssig god fordeling mellem behandlingerne, og vi har valideret patient-informationerne gennem ekstensiv journalgennemgang.

Konklusion:

Denne første retrospektive analyse af behandlingsresultater for MPM patienter i Nordjylland har vist, at pemetrexed-baseret er forbundet med bedre overlevelse end anden-baseret kemoterapi. Sammenligning mellem pemetrexed-behandling i 1. linje og 2. linje har vist ingen signifikant forskel i overlevelse. Man kan se en signifikant forskel i overlevelse mellem dem som har fået kirurgi (kombineret med kemoterapi) over dem der har fået kemoterapi alene over dem der har fået igen/symptomlindrende behandling ($p \leq 0.001$). Radikal kirurgi uden intensiv stråling har givet bedre overlevelse end irradikal kirurgi og vist en tendens til bedre overlevelse i forhold til trimodal

behandling. Studiet viser inkonklusive resultater omkring forskelle i overlevelse mellem P/D og EPP. Der er ingen signifikante forskelle i overlevelse mellem patienter behandlet i 2002-2007 vs 2008-2013, hverken for de kemoterapi- eller kirurgisk behandlede patienter, hvilket viser, at der ikke er sket radikale forbedringer i behandlingen af MPM.

Det lille antal af patienter i hver behandlingsgruppe og tegn på tilstedeværelse af selektionsbias gør, at faste konklusioner omkring optimal behandling ikke kan drages, men de overstående fund er i tråd med de aktuelle anbefalinger for behandling af MPM i Danmark. Det er vigtigt, at patienter, der helbredsmæssigt er i stand til at få kemoterapi, tilbydes dette og yderligere, at dem med lavt stadium, god performancestatus, epitheloid subtype samt begrænset komorbiditet tilbydes kirurgi. Det kunne være af interesse at forske mere i det optimale antal og rækkefølge af kure både separat og før kirurgi.

Interessekonflikter: Ingen.

Referencer:

1. Cancerregistret. Statens Serum Institut.
2. Tal fra datamaterialet holdt op mod tal fra Cancerregistret.
3. Danmarks Statistik.
4. Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev.* 2015 Mar;24(135):115–31.
5. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet.* 2005;366(9483):397–408.
6. Carbone M, Yang H. Molecular pathways: targeting mechanisms of asbestos and erionite carcinogenesis in mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(3):598–604.
7. Røe OD, Anderssen E, Helge E, Pettersen CH, Olsen KS, Sandeck H, et al. Genome-wide profile of pleural mesothelioma versus parietal and visceral pleura: The emerging gene portrait of the mesothelioma phenotype. *PLoS One.* 2009;4(8):1–15.
8. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant

Mesothelioma: Facts, Myths and Hypotheses. 2012;227(1):44–58.

9. Kjaergaard J, Andersson M. Incidence rates of malignant mesothelioma in Denmark and predicted future number of cases among men. *Scand J Work Environ Health*. 2000 Apr;26(2):112–7.
10. Stayner L, Welch LS, Lemen R. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:205–16.
11. Porpodis K, Zarogoulidis P, Boutsikou E, Papaioannou A, Machairiotis N, Tsakiridis K, et al. Malignant pleural mesothelioma: current and future perspectives. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 4):S397–406.
12. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003 Jul;21(14):2636–44.
13. Hasegawa S. Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Sep;62(9):516–21.
14. Flores R, Pass H, Seshan V, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008. p. 620–6, 626 e1–3.
15. Datta A, Smith R, Fiorentino F, Treasure T. Surgery in the treatment of malignant pleural mesothelioma: recruitment into trials should be the default position. *Thorax*. 2014;69(2):194–7.
16. Bolukbas S, Eberlein M, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Radical pleurectomy and chemoradiation for malignant pleural mesothelioma: The outcome of incomplete resections. *Lung Cancer*. 2013;81(2):241–6.
17. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):763–72.
18. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, 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(3):479–95.
19. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer*. 2011;71(1):75–81.
20. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al.

Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):3007–13.

21. de Lima VAB, Sørensen JB. Third-line chemotherapy with carboplatin, gemcitabine and liposomised doxorubicin for malignant pleural mesothelioma. *Med Oncol*. 2015 Feb;32(2):458.
22. Sørensen JB, Sundholm S, Perell K, Thielsen A-K. Pemetrexed as Second-Line Treatment in Malignant Pleural Mesothelioma after Platinum-Based First-Line Treatment. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007. p. 147–52.
23. <https://danskmesotheliom.files.wordpress.com/2011/12/mpm-referenceprogram-nov-20111.pdf>.
24. Kristensen CA, Berthelsen AK, Kjaer-Kristoffersen F, Ravn J, Sørensen JB, Engelholm S-A. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):96–9.
25. Cao C et al. A systematic review and metaanalysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014;83(2):240–5.
26. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. Elsevier; 2015 Feb 2;99(2):472–80.