

Referenceprogram Malignt Pleura Mesoteliom (MPM)

Maj 2020

Henrik Kirstein Jensen, Eric Santoni-Rugiu, Jesper Ravn og Jens Benn Sørensen

Indhold

Definition.....	1
Incidens.....	1
Ætiologi.....	2
Asbest.....	2
Genetik.....	2
Ekspositionstyper.....	3
Patogenese.....	3
Symptomer og kliniske fund.....	3
Udredning.....	4
Anmeldelser.....	5
Patologi.....	5
Stadieindeling.....	6
Behandling.....	7
Prognose.....	7
Efterkontrol.....	8
Hvad siger kræftpakken?.....	8
Referencer.....	8

En særlig tak til Karin Armbruster og Uffe Christian Bødtger fra Dansk Lungemedicinsk Selskabs Pleuragruppe for input til den indledende og diagnostiske del af referenceprogrammet.

Definition

Mesoteliomer er cancerformer, som opstår fra mesotelderiverede celler i serosa beklædte kaviteter, oftest i pleura hulen (MPM) 90 %. Mesoteliomer forekommer også i peritoneum (MPeM) 10 %, pericardium og tunica vaginalis testis <1 % (1).

Incidens

Incidensen knytter sig tæt til omfanget af import og forbrug af asbest 30-50 år forinden. Da mænd har været langt hyppigere udsat for erhvervsmæssig asbesteksponering er incidensen betydeligt højere hos mænd end kvinder (med M:K ratio på 4:1-5:1 i vestlige lande). Derfor udgør mændene stadigvæk 75% af de patienter som dør af malignt pleuralt mesoteliom (MPM). Derudover er denne kræfttype generelt langt hyppigere i den ældre befolkning (>90% af MPM tilfælde forekommer hos patienter som er ældre end 55 år med en gennemsnitlig alder ved diagnosetidspunkt der er >70 år i de fleste vestlige lande).

Udtræk fra NORDCAN databasen viser en Alders-standardiseret incidensrate (W) i Danmark (2012-16) er 1,7/100.000/år for mænd og 0,4/100.000/år for kvinder. Der er i DK betydelige regionale forskelle og tilsvarende tal for Region Nordjylland er henholdsvis 2,6 og 0,6, hvilket knytter sig til asbestcementfabrikation ("Eternitten") i

urbant område og 2 store skibsværfter i regionen. Desuden at al asbest importeret til Danmark blev udskibet i Aalborg hvorved flere andre erhvervsgrupper blev asbest eksponeret.

Det har været forudsagt at incidensen i nogle lande med tidligt forbud mod anvendelsen af asbest ville begynde at falde. Hidtidige foreliggende data for incidensen i Danmark indtil 2018 har dog endnu ikke vist faldende tendens, men derimod svag stigning.

I Danmark diagnosticeredes 147 nye tilfælde af MPM i 2018. (2)

De generelle begrænsninger, der stoppede det meste asbest brug, blev indført i de nordiske lande, først i Sverige i midten af 1970'erne, derefter i Island i 1982 og i Norge i 1983.

I DK blev forbuddet implementeret i flere tempi (3):

- 1972 blev det forbudt at bruge asbest eller asbestholdige materialer til termisk-, støj- og fugtisolering.
- 1980 blev det helt forbudt at bruge asbest, bortset fra i tagbeklædning, friktionsbelægninger, pakningsmaterialer og materialer til at fore f.eks. kuglelejer med.
- 1986 blev kravet skærpet yderligere. Herefter måtte der kun bruges asbest i eternitbølgepladerne B6 og B9 samt pakningsmaterialer og friktionsbelægninger.
- 1988 stoppede al anvendelse af asbest i tagbeklædninger.

Men eksponering kan fremdeles ske da asbest fortsat findes fuldt lovligt mange steder (gamle tagplader, installationer isoleret med asbest mm).

Ætiologi

I vor tid er asbesteksponering den vigtigste faktor for udvikling af MPM med en latenstid på 30-50 år fra eksponering til sygdomsforekomst.

Andre kendte risikofaktorer er Thorotrast (tidligere anvendt røntgen kontrastmiddel) og torakal strålebehandling, især hos yngre patienter pga. f.eks. malignt lymfom.

Derimod er tobaksrygning ikke en risikofaktor for udvikling af MPM

Asbest

Asbestfibre er naturligt forekommende silikatminerale og inddeles i 2 typer

- De smalle, nåleformede typer f.eks. crocidolit (blå asbest) og amosit (brun asbest) og
- De snoede, bøjelige typer f.eks. chrysotil (hvid asbest)

Den nuværende internationale opfattelse er at alle typer asbest skal klassificeres som kræftfremkaldende stoffer i klasse I, og at al asbest udsættelse uanset type er hovedårsagen til MPM, mens associationen mellem MPM og asbesteksponering angives forskelligt (4, 5).

Der foreligger dog holdepunkter for at risikoen for mesoteliom varierer med fibertype, hvor crocidolit og amosit er mere kræftfremkaldende end chrysotil (6).

Risikoen for MPM er relateret til varighed og intensitet af asbesteksponeringen. Samtidigt skal det understreges at der ikke kan konstateres en nedre grænse for risikofri asbesteksponering og MPM.

Genetik

Over 80% af patienter med MPM kan oplyse om asbesteksponering, dog diagnosticeres kun de færreste af asbesteksponerede med MPM (7), hvilket indikerer andre årsager eller kofaktorer i patogenesen. At der kan foreligge en arvelig øget risiko for at udvikle malignt mesotheliom er beskrevet for en dekade siden (8).

Personer der er bærere af en arvelig heterozygot patogen variant ("germline mutation") i *BAP1* genet, har en øget risiko for maligne mesotheliomer (og for malignt melanom i hud og øjne, nyrecancer og andre cancerformer). En germline mutation i *BAP1* genet ses hos 3-7% af patienter med maligne mesotheliomer (11). Flertallet af disse patienter vil have arvet mutationen og kan da også have en familieanamnese med en eller flere af disse

sygdomme, men hos et mindretal vil det være en nyopstået mutation i gameten og uden afficerede forfædre (9). Pga. deres genetiske prædisposition har individer med en germline mutation i *BAP1* genet en endnu højere risiko for MPM efter asbesteksponering end den generelle befolkning og plejer at udvikle MPM i yngre alder end patienter fra den generelle population med sporadisk MPM. Til gengæld har MPM patienter med germline mutation i *BAP1* genet en bedre overlevelse end MPM patienter uden genetisk prædisposition (11).

Nyere undersøgelser viser at der findes germline mutationer i flere andre gener end *BAP1* der medfører en øget risiko for maligne mesotheliomer. Således er der påvist germline mutationer hos 12% af patienter med maligne mesotheliomer(10),

Ekspositionstyper

Erhvervsmæssige ekspositioner

Asbest har været anvendt industrielt flere steder

- Asbestcementindustrien
- Bygningshåndværk
- Bilindustrien (bremsebelægninger) og
- Skibsindustrien
- Men også erhverv beskæftiget med udskibning og forflytning af asbest så som havnearbejdere, chauffører m.fl.

Eksposition kan også være sket ikke-erhvervsmæssigt:

- Husholdningsmæssigt – vask af arbejdstøj i hjemmet
- Miljømæssigt - naboskab til asbestcement fabrik
- Der findes i naturen (men ikke i Danmark) ca. 400 andre, mindre kendte typer af mineral fibre som er blevet associeret med mesoteliom. Blandt disse skal især nævnes erionit som blev anvendt til at bygge huse og bane veje i visse områder heriblandt Tyrkiet og medførende meget høje MPM-rater (12, 13).

Patogenese

Asbestfibrene penetrerer efter inhalation det pulmonale interstitium og når via lymfatisk drænage den viscerale pleura, den pleurale kavitet og derefter den parietale pleura, hvor de kan persistere og inducere kronisk inflammation og neoplasie. Derefter kan udvikling af MPM opstå, især hos individer som kan være genetisk prædisponerede (se fx ovenfor, de arvelige germline *BAP1* mutationer).

Symptomer og kliniske fund

Debutsymptom hos hovedparten af patienter med MPM er bryst smerter, ofte i kombination med dyspnø.

Hoste, vægttab og træthed signalerer ofte fremskreden sygdom. Dysfagi er sjældent.

Objektive fund: Ofte findes tegn på unilateral pleuraeffusion.

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

Metastaser til regionale og supraklavikulære lymfeknuder, perikardieffusion, Horner's syndrom, vena cava superior syndrom, knoglemetastaser og miliær spredning kan ses.

Udredning

Billeddiagnostiske undersøgelser.

Kontrast forstærket CT-scanning af thorax og abdomen. Typiske fund: pleuraeffusion og/eller pleura tumor(er) Evt. fortykkelse af interlobulære septae, og andre tegn på tidligere asbesteksponering (pleurale plaques, interstitiel fibrose/asbestose). Tumor kan være udbredt og omslutte hele lungen "lung encasement".

MR-scanning. Indiceret i visse tilfælde. MR er CT overlegen til vurdering af indvækst i thoraxvæggen, og til vurdering af forholdene ved apeks (indvækst i plexus) og diaphragma.

PET-scanning udføres ikke rutinemæssigt i udredningen af MPM, men kan komme på tale mhp. optimering af biopsi udbyttet ved thorakoskopi og udføres altid hvis operation overvejes til identifikation af ekstrathorakal sygdom og stadietinddeling af lymfeknuder.

Invasive undersøgelser.

Histologiske biopsier er standard-proceduren for at udtage materiale til definitiv diagnose af MPM. Følgende modaliteter er de mest anvendte i prioriteret rækkefølge:

Thorakoskopi (VATS eller LAT = local anaesthetic thoracoscopy) med biopsi er stadig standard-proceduren for at udtage materiale til definitiv diagnose af MPM. Undersøgelsen har en sensitivitet >90 % og risiko for komplikationer er <10 %. Der er dog ikke konklusive guidelines for hvor mange intrathorakale lokalisationer man bør bioptere or hvor meget væv man bør udtage, hvilket er relevant, idet MPM er heterogent og kan vise varierende histologi i forskellige biopsier.

Mini-thoracotomi med kirurgisk biopsi i intercostalrummet kan anvendes ved obliterated cavum pleurae.

UL- eller CT-vejledt TTNAB mhp. histologisk biopsi kan overvejes hos den skrøbelige patient. Diagnose opnås herved hos 60%, øges til 85% ved gentagne biopsier.

Pleuracentese. Vil ofte være første undersøgelse af differentialdiagnostiske årsager, fordi forekomsten af for eks. cytologisk og immunhistokemisk verificerede, fremmede, epiteliale celler i pleuravæsken er diagnostisk for karcinommetastase. Cytologisk undersøgelse af pleuravæsken vil derimod meget sjældent være diagnostisk for et MPM. For det første kan invasion ikke påvises i cytologisk materiale og sensitiviteten er også lav idet de sarkomatoide og bifasiske mesoteliomer med overvægt af den sarkomatoide komponent kun eksfolierer få/ingen celler. Dertil kan reaktive mesotel celler være svære at skelne fra maligne celler i et epiteloide mesoteliom, idet sidstnævnte oftest udviser beskeden celleatypi ift. andre cancertyper, mens reaktive mesotelceller, på den anden side, kan være ret prolifererende og atypiske.

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

Biomarkører I serum, plasma og pleuravæske har de forslåede biomarkører vist en utilfredsstillende sensitivitet og specifitet for MPM eller manglende validering. Isoleret brug af disse anbefales derfor ikke endnu i diagnostikken eller til behandlingsmonitorering (14).

Invasiv mediastinal udredning såfremt operation vurderes indiceret som led i en multimodal behandling.

Den meget skrøbelige patient.

Nogle patienter med MPM er på udredningstidspunktet så medtagede at de ikke tåler særlige undersøgelser og ej heller behandling udover medicinsk palliation. Asbestekspositions anamnese og simpel billeddiagnostik evt. suppleret med pleuracentese.

Anmeldes til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (AES). Ingen invasive undersøgelser kræves for at tilkende erstatning. Billediagnostik og dokumenteret eller sandsynliggjort udsættelse for asbest eller asbestholdige materialer på arbejdet er tilstrækkeligt. Hvis påvirkningen har været massiv, skal der kun have været tale om ugers påvirkning.

Anmeldelser

Erhvervsmæssig eksposition

MPM er anmeldelsespligt til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring såfremt sygdommen mistænkes at være erhvervsbetinget. Hasteanmeldelse skal overvejes i tilfælde af fremskreden sygdom med forventet kort restlevetid.

Patienten skal henvises til arbejdsmedicinsk speciallæge til yderligere klarlægning af erhvervseksponering. Dette sparer tid. Hvis det ikke gøres i sundhedsvæsenet beder Arbejdsmarkedets Erhvervssikring selv om det.

Anmeldelse foretages på: https://indberet.virk.dk/myndigheder/stat/AES/Anmeldelse_af_erhvervssygdomme

Ikke erhvervsmæssig asbest eksposition

Det er Styrelsen for Patientklager der modtager, oplyser og afgør sager efter "Lov om godtgørelse til andenhånds eksponerede asbestofre":

<https://www.retsinformation.dk/pdfPrint.aspx?id=201513>

Ansøgningsskema hentes på:

<https://stpk.dk/da/borgere/godtgoerelse-til-indirekte-asbestofre/-/media/90E64EF25177421EAE81750ED941F9C2.ashx>

Patologi

Mesotelcellerne stammer fra de mesodermale celler, der beklæder den embryonale celomatiske kavitet og bevarer deres evne til at differentiere sig i forskellige celletyper. Dermed kan mesotelcellerne danne tumorer med epitellignende (epiteloid), sarkomlignende (sarkomatoid) eller blandet (bifasisk) histologi. Ca. 60 % af MPM er af epiteloide type, 10 % er sarkomatoide, og de resterende er bifasiske (diagnosticeres når hver komponent repræsenterer mindst 10% af tumurvævet). De tre histologiske undertyper korrelerer med følsomheden for kemoterapi, med recidivrate efter kirurgi, og med overlevelsen, hvorfor de skal beskrives i svaret på biopsierne, mhp. at vælge den efterfølgende behandling.

Der er også blevet beskrevet forskellige vækstmønstre for hver histologisk undertype af MPM. De har prognostisk betydning (fx, det solide vækstmønster for de epiteloide mesotheliomer og det desmoplastiske vækstmønster for de sarkomatoide er associeret med dårligere prognose), hvorfor der ifølge IMIG ("International Mesothelioma Interest Group") og IASLC ("International Association for the Study of Lung Cancer") findes hensigtsmæssigt at nævne også det dominerende vækstmønster i beskrivelsen af biopsierne (15, 16).

Den specielle, kollageniserende variant af sarkomatoidt MPM, kaldt desmoplastisk MPM, er associeret med den værste prognose af alle mesoteliom-undertyperne (har særlig tendens til at inkarcerere lungen og de thorakale strukturer i fibrøst væv) og er særdeles vanskelig at diagnosticere, da den imiterer reaktiv fibrose og pleurale plaques. Påvisning af tumultarisk celleaflejring, nekroser, ekspansive noduli og/eller forekomst af områder med konventionelt, mere celletæt, sarkomatoidt mesoteliom samt især oplagt invasion i

fedtvævet/thoraxvæggen/lungevævet er nødvendig for diagnosticering af denne variant, men dette er ofte meget vanskeligt/umuligt på små biopsier. Derfor plejer diagnosticering af desmoplastisk MPM at kræve us. af mere omfattende pleuralt væv (fra store thorakoskopiske/kirurgiske biopsier eller pleurektomi præparater).

IMIG anbefaler at alle initiale mesoteliom-diagnoser bliver bekræftet af patologer med ekspertise i den komplekse mesoteliom-diagnostik. I en opgørelse fra det franske mesotheliom register PSNM fremgår det at den initiale diagnose i første omgang kun kunne bekræftes i 67 % af tilfældene når patologer med ekspertise i mesotheliom foretog revision af patologien (17). Selv blandt patologer med ekspertise i mesotheliom kan der være betydende interobservatør variation (kappa værdi på 0,45) når det gælder bifasiske mesotheliomer (18).

De hyppigste og ofte udfordrende histologiske differentielle diagnoser på biopsier fra patienter klinisk mistænkt for at have MPM er differentiering af epiteloïdt MPM fra en reaktiv mesotelproliferation og sarkomatoïdt/desmoplastisk MPM fra pleural fibrose. Udover konstatering af invasiv vækst af de prolifererende celler som essentiel diagnostisk kriterie, kan MPM diagnosen understøttes ved at påvise tab af BAP1 protein ekspresion vha. immunhistokemi (som surrogat for *BAP1*-mutation) og/eller homozygot deletion af *CDKN2A* tumorsuppressor gen vha fluorescens in-situ hybridisering (FISH). Da reaktive pleurale tilstande aldrig viser BAP1-tab eller *CDKN2A*-deletion, er disse to negative markører 100% specifikke for MPM (14, 15). Dog kan de ikke anvendes alene i diagnosen af MPM, idet deres sensitivitet er suboptimal (ca. 70% af epiteloide og <30% af sarkomatoide cases af MPM er BAP1-negative, mens 60-70% af epiteloide og >90% af sarkomatoide cases bærer *CDKN2A*-deletion). En evt. positivitet for BAP1 eller manglende *CDKN2A*-deletion i formodede tumorceller udelukker således ikke diagnosen af MPM. Kombinationen af BAP1-immunhistokemi og *CDKN2A*-FISH kan øge den diagnostiske sensitivitet af disse test. Som surrogat til FISH for *CDKN2A*-deletion kan immunhistokemisk påvisning af tabt ekspresion af MTAP (plejer at være ko-deleteret med *CDKN2A*) anvendes (15, 16).

MPM skal også differentieres fra en lang række af andre tumorer der kan afficere pleura. Hyppigste differentielle diagnoser for epiteloïdt MPM er metastase/spredning fra forskellige karcinomer, især lungeadenokarcinom. Til disse differentielle diagnoser bør man, iht. WHO og IMIGs retningslinjer (15), anvende et panel omfattende de 2-3 mest mesotel-specifikke markører calretinin, WT1 og D2-40/podoplanin samt 2 eller flere specifikke karcinom-markører (eller melanom/sarkom/lymfom-markører) afhængig af histologi, klinisk historie og differentiell diagnose. En bredspektret pan-cytokeratin (pan-CK) er også nyttig (farver stort set 100% mesotheliomer, men også de fleste karcinomer) til bekræftelse af den invasive vækst af MPM. Sarkomatoïdt MPM skal skelnes fra sarkomer eller sarkomatoïdt karcinom. Da denne type MPM er per definition lavt differentieret, er den ofte negativ for en/alle mesoteliale markører. Derimod er pan-CK positiv i næsten 100% af tilfælde og er meget behjælpelig i påvisning af invasion af sarkomatoïdt/desmoplastisk MPM dybt i pleura/fedtvævet/thoraxvæggen/lungevævet. Positivitet for pan-CK dog ses også i pulmonalt sarkomatoïdt karcinom. Udover korrelation med kliniske-radiologiske data og evt. immunhistokemi for specifikke karcinom-markører (TTF1, p40), er immunfarvning for GATA3 blevet anbefalet til differentiering af sarkomatoïdt og desmoplastisk MPM (oftest GATA3-positiv) fra pulmonalt sarkomatoïdt karcinom (oftest negativt) (Berg & Churg 2017).

Stadieindeling

Analysen af en stor international mesoteliom database foretaget af IASLC ifm. med den 8. udgave af UICC/AJCC TNM staging system for maligne tumorer har redefineret stadietindelingen af MPM, der oprindeligt blev forslået af IMIG i 1995. Omend det nye system stadig anvender involvering af overfladerne og lokal invasion til at definere udbredelsen af den primære tumor (T), er lymfeknude-kategorien (N) blevet modificeret således at involvering af hvilken som helst ipsilateral intrathorakal lymfeknude betragtes som N1 sygdom. Desuden inkluderer stadium IV nu kun patienter med ekstrathorakale metastaser.

Behandling

MPM er altovervejende en lokalt udbredt sygdom på diagnosetidspunktet og involverer naboorganer som lunge, øsofagus, hjerte og lever. Overordnet er palliativ kemoterapi og/eller strålebehandling derfor oftest eneste behandlingsmulighed.

Platinholdig kombinationskemoterapi er 1. linje behandling til MPM forudsat at patienterne kan tåle kemoterapi (PS 0-2). Hyppigst anvendes Cisplatin + Pemetrexed eller Carboplatin + Pemetrexed som 1. linje behandling, idet forlænget overlevelse og bedret livskvalitet er påvist. Som 2. linje behandling anvendes oftest Vinorelbine som dog har begrænset respons rate og overlevelses gevinst er ikke påvist (19). Brug af angiogenese hæmmere som Bevacizumab har givet varierende resultater og bruges visse steder i begrænset omfang, og Nintedanib har ikke vist sig effektivt som supplement til kemoterapi i en randomiseret undersøgelse (20). Targeteret behandling har ikke hidtil været virksomt ved malignt mesotheliom (21). Immunterapi er undersøgt i adskillige mindre ikke-randomiserede undersøgelser og har gennemgående kun haft begrænset effekt (22). Randomiserede undersøgelser pågår.

Palliativ strålebehandling kan være smertelindrende hos patienter hvor smerteudbredelsen matcher en underliggende sygdomsproces og skal derfor overvejes.

Profylaktisk stråleterapi mod spredning i stikkanaler efter invasive procedurer har i 3 af 4 randomiserede undersøgelser ikke vist signifikant effekt og anbefales derfor ikke.

Der er heller ikke evidens for at strålebehandling har en plads som neo- eller adjuverende behandling i forhold til kirurgisk behandling.

Kirurgisk tilgang til MPM kan i selekterede tilfælde sammen med neoadjuverende/adjuverende kombinationskemoterapi være led i en kurativt intenderet behandlingsstrategi.

Det kirurgiske indgreb udføres som lungebevarende pleurektomi/dekortikation (PD) eller udvidet pleurektomi/dekortikation (EPD) med resektion af samsidige perikardie og diafragma om nødvendigt. Derimod udføres ikke længere EPP (Ekstrapleural Pneumonektomi), som er en kirurgisk fjernelse af hele lungen sammen med viscerale og parietale pleura, pericardium og samsidige diaphragma, da det ikke giver en overlevelsesgevinst sammenlignet med PD/EPD.

Kirurgi som monoterapi hos patienter med sygdom i det laveste stadie kan overvejes som de-bulking procedure hos patienter der ikke tåler kemoterapi, men overlevelses gevinst påregnes ikke.

Kirurgisk kombinationsbehandling for MPM udføres i DK kun på Rigshospitalet.

Anden palliativ behandling

Patienter med MPM og vena cava superior syndrom responderer dårligt på strålebehandling og kan i udvalgte tilfælde aflastes med anlæggelse af stent i vena cava superior.

Pleurodesebehandling kan forsøges til palliation af åndenød som følge af recidiverende store mængder pleuravæske. Det mest anvendte stof til pleurodese er talkum, men andre irriterende stoffer kan også anvendes (instilleret thorakoskopisk eller via dræn). Ved mere udbredt tumordannelse i pleura viscerale med "trapped lung" er chancen for succes med pleurodese mindre og derfor kan der i stedet overvejes et permanent tunneleret dræn (IPC).

Prognose

Epiteloidt MPM har signifikant bedre median overlevelse end sarkomatoidt MPM, hhv. 14-15 og 7 mdr.

Vigtigste positive prognostiske faktorer er

- Stadium I eller II sygdom
- MPM af epiteloid type

- Epiteloidt MPM har en signifikant bedre overlevelse end bifasiske og sarkomatoide subtyper med median overlevelse hhv. 15, 10 og 4 mdr. ($p < 0,01$) Hos patienter der fik kirurgisk behandling var tallene hhv. 19, 12 og 4 mdr. og hos patienter hvor kirurgi ikke indgik i behandlingen hhv. 10, 8 og 3 mdr. (23)
- Mesotheliom kirurgi hos patienter med epiteloid subtype(23)
- Performance status
- *BAP1* germline mutation.

Efterkontrol

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

Hvad siger kræftpakken?

<https://www.sst.dk/da/Viden/Kraeft/Kraeftpakker>

Referencer

1. Deutsches Mesotheliomregister. Institut Für Pathologie. Ruhr-Universität, Bochum.
2. Cancerregisteret. Lungehindekræft 1978-2018.
3. AT-vejledning C.2.2-2 - 1. juli 2005 Opdateret juni 2019.
4. Mensi C et al. Impact of an asbestos cement factory on mesothelioma incidence: Global assessment of occupational, familial and environmental exposure. *Environment International* 2015; 74: 191-199.
5. Lee M et al. Diffuse mesothelioma of the peritoneum: A pathological study of 64 tumors treated with cytoreductive therapy.
6. Boudès V. et al. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis *Eur J Epidemiol* 2000;16:411-7
7. Raffn E et al Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark. *British Journal of Industrial Medicine* 1989;46:90-96
8. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001; 444–445.
9. Lone Sunde. Klinisk Genetisk afdeling AAUH. Personlig meddelelse
10. Panou V et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2018 36; 28:2863-2871.
11. Carbone M. et al Mesothelioma: Scientific Clues for Prevention, Diagnosis, and Therapy. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:402-429.
12. Baris YI, Sahin A, Ozesmi M, et al. An outbreak of pleural mesothelioma
 - a. and chronic fibrosing pleurisy in the village of Karain/Urgup in Anatolia. *Thorax* 1978; 33:181–192.
13. Baris YI, ed. Asbestos and Erionite Related Chest Diseases. Ankara, Turkey: Semih Offset Matbaacilik, 1987;3–169.
14. Cavallari I, Urso L, Sharova E, Pasello G, Ciminale V. Liquid Biopsy in Malignant Pleural Mesothelioma: State of the Art, Pitfalls, and Perspectives. *Front Oncol.* 2019 Aug 14;9:740
15. Husain AN, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017. Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Jan; 142(1):89-108.
16. Nicholson AG et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol.* 2020 Jan; 15(1):29-49).

17. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, et al. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med.* 2006; 63:390-395.
18. Galateau Salle F, Le Stang N, Nicholson AG, et al. New insights on diagnostic reproducibility of biphasic mesotheliomas: a multi-institutional evaluation by the International Mesothelioma Panel from the MESOPATH Reference Center. *J Thorac Oncol.* 2018; 13:1189-1203.
19. Sørensen JB, Ravn J, Bødtger U. Mesothelioma Pleurae. *Medicinsk Kompendium* 19. udgave, 2019, 923-927. Eds. Schaffalitsky de Mukcadell O, Svendsen JH, Vilstrup H, Munksgård 2019, ISBN 978-87-628-1752-4.
20. Scagliotti GV et al Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naive patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019 Jul;7(7):569-580
21. Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, Munck C Novel therapies for malignant pleural mesothelioma.. *Lancet Oncol.* 2018 Mar; 19(3):e161-e172.
22. Hann CL, Scherpereel A, Hellyer JA, Wakelee HA. Role of Immunotherapy in Small Cell Lung Cancer, Thymic Epithelial Tumors, and Mesothelioma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019 Jan; 39:543-552.
23. Meyerhoff RR et al. Impact of mesothelioma histologic subtype in the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Surg Res.* 2015; 196:23-32.

Der er hentet inspiration fra: BTS Guideline for the diagnosis and Management og Malignant Pleural Mesothelioma. *Thorax* 2018; 72 Supplement 1.