

# Kliničke i molekularne osobitosti pleuralnog mezotelioma

## *Clinical and Molecular Features of Pleural Mesothelioma*

**DARKO KATALINIĆ<sup>1,2</sup>, IVAN ALERIĆ<sup>1,2,3</sup>, ALEKSANDAR VČEV<sup>1,2,4</sup>**

<sup>1</sup>Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; <sup>3</sup>Klinika za plućne bolesti, KBC Zagreb; <sup>4</sup>Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Mezoteliom predstavlja agresivni tumor nastao neoplastičnom transformacijom mezotelijalnih stanica seroznih ovojnica. Iako može nastati na bilo kojoj anatomskoj lokalizaciji koja sadrži mezotel, najčešće se javlja na pleuri. U Hrvatskoj je u 2018. zabilježeno ukupno 97 slučajeva s prosječnom stopom incidencije od 2,4/100 000 osoba. Najveći broj slučajeva mezotelioma uzrokovan je profesionalnim i okolišnim izlaganjem spojevima azbesta, a otkrivaju se s latencijskim razdobljem i od nekoliko desetaka godina, vrlo često u uznapredovalom kliničkom stadiju kada su terapijske mogućnosti znatno ograničene. Stopa ukupnog preživljenja izrazito je nepovoljna. Nastanak mezotelioma temelji se na razvoju kroničnoga upalnog procesa potenciranog utjecajem mutagenih radikala iona kisika i proteinske molekule HMGB1 (engl. *High Mobility Group Protein B1*) što unutar mezotelijalnih stanica dovodi do aktivacije signalizacijskog puta NF-κB (engl. *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells*). Nastali mikrookoliš dovodi do neoplastične transformacije mezotelijalnih stanica, osobito onih s već ranije akumuliranim genskim oštećenjima. U predmetnom članku sažeta je epidemiologija, etiopatogeneza i klinički tijek mezotelioma, a dodatno se osim standardnih dijagnostičkih modaliteta diskutiraju uloge različitih slikovnih metoda prikaza i primjene serumskih i molekularnih biomarkera u kliničkoj obradi bolesnika. Također su pregledno opisane i sažete trenutno dostupne mogućnosti liječenja koje obuhvaćaju kirurško, kemoimunoterapijsko, radioterapijsko i multimodalno liječenje.

**KLJUČNE RIJEČI:** mezoteliom pleure, kliničke i molekularne osobitosti, dijagnostika, liječenje

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Mesothelioma is an aggressive tumor caused by neoplastic transformation of mesothelial cells of the serous membranes. Although it can occur at any anatomical localization that contains a mesothelium, it most often occurs in the pleura. In 2018, a total of 97 cases were recorded in Croatia with an average incidence rate of 2.4/100.000 persons. Most cases of mesothelioma are caused by occupational and environmental exposure to asbestos compounds, and are diagnosed with a latency period of several decades, very often in an advanced clinical stage when therapeutic options are significantly limited, and the overall survival rate is extremely unfavorable. The pathophysiology of mesothelioma is based on the development of a chronic inflammatory process potentiated by the influence of mutagenic oxygen ion radicals and the protein molecule HMGB1 (High Mobility Group Protein B1), which leads to activation of the NF-κB (Enhancer of Activated B-Cells) signaling pathway within mesothelial cells. The resulting microenvironment leads to neoplastic transformation of mesothelial cells, especially those with previously accumulated genetic damage. The present article summarizes the epidemiology, etiopathogenesis and clinical course of mesothelioma, and additionally discusses the roles of different imaging techniques as well as application of serum and molecular biomarkers on top of standard diagnostic modalities. Finally, the article presents currently available treatment options that include a surgical approach, chemoimmunotherapy, radiotherapy, and multimodality treatment.

**KEY WORDS:** pleural mesothelioma, clinical and molecular features, diagnostics, therapy

### → Uvod

Mezoteliom predstavlja rijetku, neizlječivu vrstu zloćudne neoplazme nastale neoplastičnom transformacijom mezotelijalnih stanica, najčešće seroznih ovojnica poput pleure i peritoneuma, te rjeđe perikarda i *tunicе vaginalis* testisa. Radi se o iznimno podmukloj vrsti tumora koji se uobičajeno javlja nakon latencijskog razdoblja od 30 – 50 godina po izlaganju spojevima azbesta (1). Bez obzira na relativno smanjenje ukupne incidencije mezotelioma diljem svijeta u zadnjih 30-tak godina, njegova iznimno loša prognoza sve više čini značajni

dio pulmološke i onkološke problematike. Dosadašnje međunarodne i nacionalne smjernice u specifičnome onkološkom liječenju ove neoplazme nisu bile do kraja jasno definirane i značajno su se međusobno razlikovale, što je prvenstveno utjecalo na prognozu bolesti (2). Ipak, tijekom zadnjih 20-tak godina došlo je do značajnog poboljšanja u multimodalnom liječenju mezotelioma uvođenjem u kliničku praksu inovativnih lijekova s ciljnim djelovanjem.

### Epidemiologija

Najveći broj slučajeva mezotelioma dijagnosticira se u osoba

između 50. i 60. godine starosti. Muškarci obolijevaju 3 puta češće u odnosu na žene. Incidencija diljem svijeta iznosi od 0,1 – 1/100 000 osoba godišnje u državama bez aktivne azbestne industrije, te oko 2 – 3/100 000 osoba godišnje u država gdje je azbest još uvijek prisutan u industrijskim postrojenjima (3 – 5). U Sjedinjenim Američkim Državama liječi se godišnje oko 3300 slučajeva (u usporedbi s 220 000 slučajeva raka pluća) s time da je zamijećeno kako incidencija mezotelioma u razdoblju od 2000. do 2020. godine blago opada, u najvećoj mjeri zbog primarne prevencije koja obuhvaća sprječavanje izlaganja azbestu i uklanjanje azbesta iz industrijske i opće uporabe (1). Nasuprot ovim podacima, u Ujedinjenom Kraljevstvu, Kini, Brazilu, Iranu, Indiji i zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza došlo je do porasta incidencije (6). Prema podacima iz retrospektivnih studija, u razdoblju između 1994. i 2008. godine standardizirana stopa mortaliteta od mezotelioma sukladno dobi rasla je za oko 5,3 % na godišnjoj razini, najviše kao posljedica dugogodišnje latencije ranijem izlaganju spojevima azbesta koji su bili u širokoj industrijskoj i građevinskoj uporabi od 1945. do 1990. (5). Godine 2019. Rojas i suradnici objavili su do sada jednu od najvećih epidemioloških znanstvenih studija o mezoteliumu koja je uključivala stanovništvo južne Amerike (Argentina, Brazil, Meksiko, Venezuela, Nikaragva, Panama, Kolumbija, Kostarika i Peru). Prema navedenoj studiji, bolesnici su bili značajno mlađi, stopa izloženosti azbestnim spojevima bila je iznimno niska, a prosječno preživljenje značajno duže u usporedbi sa stanovništvom Sjeverne Amerike i Europe što se objašnjava visokim stupnjem genske predispozicije za razvoj mezotelioma (7). U Hrvatskoj je u 2018. zabilježeno ukupno 97 slučajeva, od čega 69 muškaraca i 28 žena, uz godišnju stopu incidencije od 3,5/100 000 za muškarce i 1,3/100 000 za žene (prosječno 2,4/100 000 osoba godišnje) što je u skladu s epidemiološkim podatcima iz drugih europskih zemalja (8).

## Etiologija i patogeneza

### Azbestni minerali i erionit

Najveći broj slučajeva mezotelioma uzrokovan je okolišnim ili profesionalnim izlaganjem azbestnim mineralima koji se javljaju u obliku serpentina (od kojih je najpoznatiji krozoit) i amfibiola (u ovu skupinu se ubrajaju krokidolit, amozit, antofilit, aktinolit i tremolit). Najčešće vrste azbesta koje uzrokuju mezotelium su krokidolit i amozit, dok se krizotil kao uzročnik javlja s manjom učestalošću (9). Iako se na prvi pogled činio kao idealna sirovina, već 1902. u Engleskoj je azbest prepoznat kao „opasna prašina“, a neposredno nakon toga zabilježen je i prvi slučaj oštećenja pluća (azbestoze). Azbest je široko rasprostranjen u ljudskom okolišu, osobito unutar stijena, te predstavlja značajan javnozdravstveni i ekološki problem (10). Oslobađa se u zrak u obliku sitnih čestica

koje se udišu prilikom obnavljanja i rušenja objekata jer je zbog svojih povoljnih fizikalnih svojstava mahom korišten u građevinskoj industriji do 1970-tih godina, nakon čega je u najvećem broju zemalja zabranjen. Ostali oblici izloženosti azbestu uključuju stanovanje u blizini industrijskih pogona koji koriste azbestne minerale kao sirovinu, te profesionalnu izloženost u rudarstvu, industriji cementa, brodograđevnoj i keramičkoj industriji. Slično kao i azbestni minerali, erionit predstavlja još jednu vrstu prirodnog minerala koji je također povezan s razvojem mezotelioma. Vlakna navedenih minerala (obično su dužine od 5 – 25 µm) nakon udisanja limfnom cirkulacijom bivaju transportirana do pluća i pleure, odnosno vezivnog tkiva i mezotelnih stanica, nakon čega dolazi do njihovog odlaganja u intersticij gdje ostvaruju direktni citotoksični utjecaj. U nastanku mezotelioma posebno je opasan razvoj kroničnoga upalnog procesa koji je potenciran stvaranjem mutagenih radikala iona kisika i proteinske molekule HMGB1 (engl. *High Mobility Group Protein B1*) što unutar mezotelnih stanica dalje aktivira signalizacijski put NF-κB (engl. *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells*). Ovako promijenjeni stanični mikrookoliš dovodi do neoplastične transformacije mezotelnih stanica, osobito onih koje su akumulirale genska oštećenja ili koje su bile kontinuirano izložene pojačanim koncentracijama mutagenih radikala kisika (11).

### Kromosomske i genske promjene

Genskim profiliranjem stanica mezotelioma susreće se promijenjeni, izrazito kompleksni kariotip u kojem se nalaze mnogobrojne aneuploidije i ostale kromosomske aberacije. Najčešće se detektiraju gubitak kopije kromosoma 22 kao i delecije na kratkim krakovima kromosoma 1, 3 i 9 (1p, 3p, 9p) i dugom kraku kromosoma 6 (6q), te poremećaji u signalnom putu gena *p53* (12, 13). Osim navedenih, dokazane su i promjene u tumor-supresor genima *p16 (CDKN2A)* i *p14 (ARF)* kao i gubitak funkcije neurofibromina-2 (*NF2*). Kako su stanice mezotelioma većinom poliklonalne, nađene su delecije i promjene funkcija niza gena poput *BRCA-1 (BAP-1)*, *SETDB1*, *SETD2*, *DDX3X*, *DDX51*, *ULK2*, *RR2* i *CFAP45* (14). Ipak, najčešća genska promjena koja se detektira kod pacijenata s mezoteliumom je mutacija gena *BRCA-a (BAP-1)*. U usporedbi s mnogim drugim tumorima, zloćudne stanice mezotelioma iskazuju manju učestalost mutacija koje rezultiraju stvaranjem strukturalno promijenjenih proteina ili enzima (oko 25 mutacija po tumoru) što značajno ograničava potencijal razvoja i djelovanja molekularno-ciljane terapije (15).

### Ostali etiološki čimbenici

Interleukin-8 pokazuje direktni utjecaj na rast stanica mezotelioma u staničnoj kulturi, a zabilježeni su i slučajevi

radijacijski-induciranoga sekundarnog mezotelioma kod osoba koje su bile liječene torij-dioksidom, odnosno kod osoba kod kojih je radioterapija provedena kao modalitet liječenja non-Hodgkinovog limfoma ili raka testisa (16, 17). Simian virus-40 (SV-40) je DNA virus koji dovodi do transformacije mezotelinih stanica *in vitro* (18). Znanstvene studije s podacima o njegovome kokancerogenom utjecaju su kontroverzne, dok direktni utjecaj SV-40 na izazivanje mezotelioma u ljudi *in vivo* nije dokazan (19).

## Klinička prezentacija

Znakovi i simptomi koji se razvijaju kod bolesnika s mezoteliomom su izrazito nespecifični i principijelno ovise o lokalizaciji tumora. U 90 % slučajeva radi se o zahvaćanju pleure, u 5 % slučajeva peritoneuma, a u samo 0,5 % slučajeva perikarda. Mezoteliom testisa, odnosno *tunice vaginalis*, predstavlja klinički raritet. Svi oblici mezotelioma mogu se javiti u lokaliziranom obliku i klinički lošijoj varijanti u obliku difuznog rasta sa zahvaćanjem veće površine serozne ovojnice. Mezoteliom pleure svojom kliničkom simptomatologijom može imitirati bilo koji oblik patološkoga intratorakalnog zbivanja ili se sasvim slučajno otkriti tijekom kliničke obrade zbog neke druge indikacije. Najveći broj bolesnika prezentira se neproduktivnim kašljem i dispnejom u trajanju od nekoliko tjedana koji ne prestaju na primjenu standardnog liječenja i zahtijevaju daljnju dijagnostičku evaluaciju. Daleko najčešće, u oko 60 % bolesnika nalazi se unilateralni ili rjeđe, u oko 5 % oboljelih, bilateralni pleuralni izljev (1). Ostali simptomi uključuju osjećaj nelagode i bolova u prsištu, opću slabost, brzo umaranje, znojenje i gubitak tjelesne težine. Također mogu biti pridružene i različite tegobe i znakovi nastali zbog plućnih i medijastinalnih metastaza uključujući tumorsku infiltraciju limfnih čvorova prsišta, jednjaka, brahijalnoga i cervikalnoga živčanog plexusa, gornje šuplje vene, kralježnice i rebra. Iako rjeđe, javljaju se i paraneoplastični simptomi poput hipoglikemije, hiperkalcemije, autoimune hemolitičke anemije, diseminirane intravaskularne koagulacije ili nekoga drugog oblika poremećaja hemostaze. Opisana stanja su izrazito nespecifična i mogu se detektirati kao popratna pojava kod niza solidnih ili hematoloških tumora. U rijetkim slučajevima, mezoteliom se prezentira simptomima kompresije kralježničke moždine, pleksopatijom brahijalnoga živčanog spleta, Hornerovim sindromom i sindromom gornje šuplje vene. Smrt obično nastupa zbog sekundarnih infekcija, sepse ili zatajenja respiratorne funkcije.

## Klinička dijagnostika

Postavljanje precizne i točne dijagnoze pleuralnog mezotelioma predstavlja dijagnostički izazov. Najveći broj

bolesnika otkriva se u uznapredovalom stadiju bolesti. Osim standardnoga kliničkog pristupa koji se temelji na detaljnoj anamnezi, kliničkom pregledu i provođenju različitih instrumentalno-dijagnostičkih pretraga, iznimno bitni dijagnostički elementi su provođenje niza imunohistokemijskih i molekularnih analiza što zahtijeva i veliko iskustvo patologa.

### Inicijalni dijagnostički algoritam

Osim već spomenute detaljne anamneze (uključujući i anamnezu moguće izloženosti azbestnim vlaknima), treba se fokusirati na plućne auskultatorne fenomene. Tipično se na zahvaćenom dijelu pluća nalazi oslabljeni ili nečujan šum disanja, nerijetko uz popratni pleuralni izljev koji se može detaljnije verificirati ultrazvučnim pregledom. Radiološka obrada uvijek mora obuhvaćati postero-anterornu i latero-lateralnu snimku pluća koja se nadopunjuje CT-snimkom ili MR-snimkom pluća. Tumorska tvorba se obično vidi kao solitarni proces ili u obliku multifokalnih lezija koje mogu djelomično konfluirati (slika 1. i 2.). Ostali dijagnostički modaliteti uključuju punkciju pleuralnog izljeva s citološkom analizom, torakoskopski (pleuroskopski)vođenu biopsiju suspektne solidne tvorbe, ili u rijetkim slučajevima, otvorenu biopsiju pleure.

### Laboratorijski biomarkeri

Povišene serumske vrijednosti cirkulirajućeg mezotelin-povezanog proteina (engl. *Serum Mesothelin-Related Protein*, SMRP) nađene su u 84 % oboljelih. Navedena pretraga ima dijagnostičku specifičnost od 95 % i osjetljivost od 64 %. Za razliku od SMRP-a, određivanje megakariocitnoga potencijacijskog čimbenika (engl. *Megakaryocyte Potentiating Factor*, MPF) pokazuje stupanj osjetljivosti od 68 % (20). Nažalost, navedene pretrage zbog nedostatka dovoljne laboratorijske osjetljivosti nisu do kraja zaživjele u kliničkoj praksi i rutinski se ne izvode.

### Klasifikacija, citopatološke, histopatološke, imunohistokemijske i molekularne karakteristike

Iako jednostavna i lako dostupna, citološka analiza pleuralnog izljeva ima dijagnostičku vrijednost u samo 30 % slučajeva. Stoga je težište stavljeno na histološku analizu suspektnog tkiva. Sukladno histološkoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. razlikujemo tri osnovna oblika zloćudnog mezotelioma: epitelijalni, sarkomatozni i bifazični (miješani) (21). Najčešće se susreće epitelijalni oblik s rastom u obliku papila ili tubulopapila koji ima nešto bolju prognozu u odnosu na druge dvije histološke varijante. Biološki se nalazi izrazita heterogenost kako tumorskog tkiva tako i tumorskog mikrookoliša. Mitotička stanična aktivnost je gotovo redovito niska, tumorske stanice

su uobičajeno uniformne i ponekad se nalazi obilje ekstracelularnog matriksa. U nekim stanicama se može dokazati i mucin. Tipično postoji infiltracija u histološke strukture poput limfnih i krvnih žila, lokoregionalne strukture (mišići, periost, kosti, limfni čvorovi), a kako bolest napreduje, javlja se infiltracija cjelokupnoga pleuralnog prostora, zida prsne šupljine, medijastinuma i dijafragme uz širenje na srce i pluća. Udaljene metastaze nisu rijetkost. Imunohistokemijski se nalazi pozitivno bojenje na stanične strukture kao što su kalretinin, vimentin i citokeratin, dok elektronska mikroskopija otkriva tumorske stanice s razmjerno dugim mikrovilima. Histološka ekspertiza zahtijeva veliki oprez jer benigni cistični mezoteliom i fibrozni mezoteliom mogu imitirati zloćudnu neoplazmu, a radi se o opsolentnim pleuralnim lezijama. Ponekad i stanice mikrocelularnog karcinoma pluća imitiraju epitelijski obrazac rasta mezotelioma. Fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) kojom se mogu razlikovati zloćudne od dobroćudnih mezotelinih stanica u pleuralnom izljevu pokazala je osjetljivost od 79 % (22). Molekularnim analizama najčešće se nalazi abnormalni stanični kariotip koji uključuje promjene na kromosomima 6 i 16 (23, 24). Imunofenotipizacijskom analizom staničnih kultura zloćudnih mezotelinih stanica mogu se dokazati vimentin, citokeratin 8 i 18, te endotelni čimbenik-1 ljudske koštane srži (engl. *Human Bone-Marrow Endothelium Marker-1*) što dodatno služi u potvrdu dijagnoze (25). Navedene specifične analize mogu se izvoditi samo u velikim kliničkim centrima, služe za potvrdu dijagnoze kod graničnih slučajeva i nisu standardno dostupne.

### Određivanje stupnja proširenosti bolesti

Tijekom vremena razvijeno je nekoliko specifičnih modela kliničke klasifikacije mezotelioma. Najviše je korišten Brighamov sustav stupnjevanja proširenosti bolesti iz 1996. validiran unutar kliničkih studija koji se temelji na mogućnosti tumorske resekcije i zahvaćenost limfnih čvorova (26). Međunarodni sustav klasifikacije temelji se na TNM-kriterijima koji su preuzeti od strane Međunarodne grupe za proučavanje mezotelioma (engl. *International Mesothelioma Interest Group*, IMIG) i Unije za međunarodnu kontrolu raka (engl. *Union for International Cancer Control*, UICC). Prema njima razlikujemo četiri osnovna stadija prikazana u tablici 1. (27, 28).

Optimalne instrumentalne i slikovne pretrage koje treba provesti u smislu precizne detekcije proširenosti mezotelioma još uvijek su predmet diskusije i mnogih prijedora. Dio stručnjaka zalaže se za primjenu MR-a s kontrastom (gadolinij), dok drugi dio zastupa tezu optimalne detekcije lokoregionalne i udaljene proširenosti s pomoću torakoskopije i laparoskopije. Iako PET može dati najbolje informacije o metaboličkoj aktivnosti tumorskih stanica i zahvaćenosti anatomskih struktura, njegova uloga u detekciji mezotelioma još uvijek nije precizno definirana unutar kliničkih smjernica.

### Liječenje

U liječenju mezotelioma koristi se nekoliko terapijskih modaliteta koji uključuju kirurško, kemoimunoterapijsko, radioterapijsko i multimodalno liječenje.

#### Kirurška onkologija

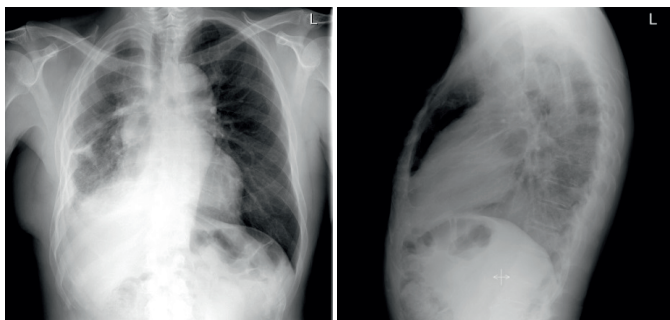
Iako je primarna uloga kirurgije u dobivanju adekvatnog uzorka tumorskog tkiva za dijagnostičke analize i procjena intrato-

**TABLICA 1.** Kliničko stupnjevanje proširenosti mezotelioma prema kriterijima Međunarodne grupe za proučavanje *mezotelioma* (engl. *International Mesothelioma Interest Group*, IMIG) i Unije za međunarodnu kontrolu raka (engl. *Union for International Cancer Control*, UICC)

STADIJ	TNM	OPIS PROŠIRENOSTI
Ia Ib	$T_{1a}N_0M_0$ $T_{1b}N_0M_0$	Primarna tumorska masa je ograničena na ipsilateralnu parijetalnu pleuru. Kao za stadij Ia + fokalno zahvaćanje visceralne pleure.
II	$T_2N_0M_0$	Kao za stadij Ia ili Ib + konfluentno zahvaćanje dijafragme, visceralne pleure ili pluća.
III	$T_3N_xM_0$ $T_xN_1M_0$ $T_xN_2M_0$	Lokalno uznapredovala tumorska masa. Zahvaćanje ipsilateralnih, bronhopulmonalnih ili hilarnih limfnih čvorova. Zahvaćanje subkarinalnih ili ipsilateralnih medijastinalnih limfnih čvorova.
IV	$T_4N_xM_x$ $T_xN_3M_x$ $T_xN_xM_1$	Lokalno uznapredovala, neresektabilna tumorska masa. Zahvaćenost kontralateralnih medijastinalnih, unutarnjih mamarnih, ipsilateralnih ili kontralateralnih supraklavikularnih limfnih čvorova. Udaljene metastaze.

Prilagođeno prema ref. 28.

**SLIKA 1.** Mezoteliom prikazan sumacijskom RTG snimkom pluća. Zamijetiti izrazito zadebljanje pleure desnoga plućnog krila nastalo kao posljedica rasta i infiltracije tumorskog tkiva.

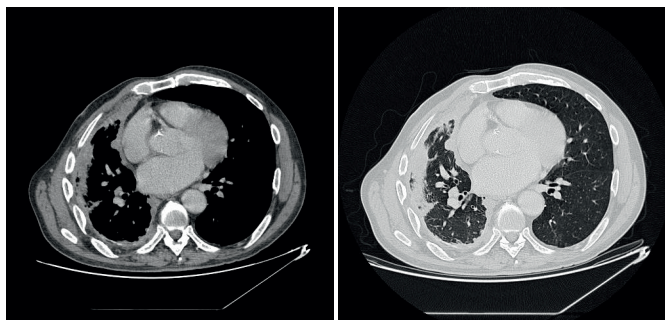


rakalne proširenosti bolesti, bolesnici dobrog općeg kliničkog stanja (ECOG  $\leq$  2) i s ograničenim tumorskim lezijama su kandidati za radikalno, kirurško liječenje. Ono tipično uključuje blok-zahvat (uklanjanje ipsilateralnoga aplućnog krila zajedno sa zahvaćenom parijetalnom i visceralnom pleurom, a ako je indicirano, može se djelomično resecurirati i dijafragma, odnosno perikard) ili parcijalnu pleurektomiju s dekortikacijom uz ostavljanje plućnog krila *in situ* i poštedu dijafragme i perikarda. Intraoperativni mortalitet iznosi od 4 – 7 % (29). Prije operativnog zahvata nužna je klinička procjena plućne i srčane funkcije putem spirometrije i ultrazvučnog pregleda srca.

### Internistička onkologija

Kemoimunoterapijsko liječenje rezervirano je za neresektabilni, lokalno-uznapredovali i udaljeni oblik tumorske bolesti, a najbolji učinak pokazuju soli platine, antraciklini i alkilirajući lijekovi. Prva linija specifičnoga onkološkog liječenja temelji se na primjeni soli platine u kombinaciji s pemetreksedom ili raltitreksedom što osigurava prosječno preživljenje od 12,1 mjeseci za razliku od monoterapije solima platine ili monoterapije pemetreksedom s prosječnim preživljenjem od oko 9 mjeseci (30, 31). Uobičajeno se koristi cisplatina, ali je karboplatina kvalitetna alternativa kod bolesnika treće životne dobi i s reduciranom bubrežnom funkcijom. Dodatkom bevacizumaba koji ima ulogu inhibitora angiogeneze, odnosno blokatora vaskularnoga endotelnog čimbenika rasta (engl. *Vascular endothelial growth factor*, VEGF) uz navedene citostatike, prosječno preživljenje bolesnika povećano je na 18,8 mjeseci (32). Ostali kemoterapijski protokoli poput kombinacije gemcitabina sa solima platine ili pemetreksedom, i citostatiki kao što su doksorubicin, vinblastin, bleomicin i mitomicin C, također su pokazali određeni klinički učinak, ali daleko manje značajan nego prethodno opisani kemoterapijski i kemoimunoterapijski modaliteti (33). U listopadu 2020., Američka uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) odobrila je kao prvu liniju liječenja nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom čime se osigurava prosječno preživljenje od 18,1 mjeseci (34). Druga linija

**SLIKA 2.** Mezoteliom prikazan CT-snimkama



kemoterapijskog liječenja nije etabliрана u kliničkoj praksi i službeno ne postoji u sklopu kliničkih smjernica. U tijeku su kliničke studije s nizom potencijalnih lijekova poput monoklonalnih protutijela usmjerenih na molekulu CTLA4 (CD152) kao što je tremelimumab (35).

### Radioterapijska onkologija

Zadovoljavajući rezultati u smislu lokalne kontrole ili produženja ukupnog preživljenja bolesnika nakon primjene standardne preoperativne i postoperativne radioterapije još uvijek nisu dostupni. Pozitivan klinički doprinos zabilježen je kod adjuvatne primjene zračenja (nakon kirurškog ili kemoimunoterapijsko-kirurškog liječenja) u smislu lokalne kontrole bolesti. Udio bolesnika kod kojih je zabilježen lokoregionalni recidiv mezotelioma iznosio je prema različitim studijama od 4 – 60 %. Uobičajena ukupna doza korištena u kliničkim studijama iznosila je 50 Gy, odnosno 54 Gy s pojedinačnim aplikacijskim dozama od 1,8 – 2 Gy (36). Primjenom radioterapije promjenjivog intenziteta s prethodnim 3D planiranjem (engl. *Intensity-Modulated Radiotherapy*, IMRT) nuspojave zračenja poput radijacijskog pneumonitisa ili oštećenja srčane funkcije svedene su na minimum. Dodatna i iznimno bitna uloga radioterapije je u palijaciji bolova povezanih s lokalnim rastom tumora s uobičajenim pojedinačnim dozama od 1 x 10 Gy ili 3 x 8 Gy.

### Multimodalno liječenje

Multimodalno, odnosno trimodalno liječenje uključuje kombinaciju kirurškog liječenja, specifičnoga onkološkog liječenja (citostatska kemoterapija i/ili imunoterapija) i radioterapijskog liječenja. Ovim pristupom je kod 24 % oboljelih osigurano ukupno preživljenje u dužini od 24 mjeseca, dok ih je nekolicina bila živa i nakon 5 godina po završetku liječenja (37).

### Terapijski odgovor, kliničko praćenje i prognoza

Važeće smjernice Europskog društva za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology*,

ESMO) iz 2015. preporučuju primjenu CT-a u kliničkom praćenju odgovora na primijenjeno liječenje i pravodobnoj detekciji povrata bolesti, odnosno metastatskog širenja. Prosječno preživljenje kod mezotelioma iznosi 11 mjeseci (12,5 mjeseci za epitelijalni, 9,4 mjeseca za sarkomatozni i 11 mjeseci za bifazični oblik) (38). U negativne prognostičke čimbenike prema kriterijima Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC*) ubrajaju se ECOG status  $\geq 2$ , muški spol, dob iznad 75 godina života, anoreksija, bolovi u prsištu, neepitelna histologija tumora, trombocitoza, leukocitoza, anemija i vrijednost LDH  $> 500$  IU/L (39).

## LITERATURA

- Mott FE. Mesothelioma: a review. *Ochsner J* 2012;12(1):70–9.
- Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T i sur. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2020 Jun 11;55(6):1900953. DOI: 10.1183/13993003.00953-2019. PMID: 32451346.
- Baumann F, Ambrosi JP, Carbone M. Asbestos is not just asbestos: an unrecognised health hazard. *Lancet Oncol* 2013;14(7):576–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70257-2.
- Carbone M, Kanodia S, Chao A i sur. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11(8):1246–62. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.04.028.
- Baumann F, Carbone M. Environmental risk of mesothelioma in the United States: An emerging concern-epidemiological issues. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2016;19(5-6):231–49. DOI: 10.1080/10937404.2016.1195322.
- Global Cancer Observatory: Cancer Today (GLOBOCAN 2018). Dostupno na: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Cancer-Today-Powered-By-GLOBOCAN-2018--2018>. Datum pristupa: 5. 4. 2021.
- Rojas L, Cardona AF, Trejo-Rosales R i sur; on behalf CLICaP. Characteristics and long-term outcomes of advanced pleural mesothelioma in Latin America (MeSO-CLICaP). *Thorac Cancer* 2019;10(3):508–18. doi: 10.1111/1759-7714.12967.
- Bilten incidencija raka u Hrvatskoj 2018 godine. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Bilten\\_2018\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/12/Bilten_2018_final.pdf). Datum pristupa: 5. 4. 2021.
- Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Europ Resp Rev* 2015;24:115–31. DOI: 10.1183/09059180.00007014.
- Azbest - „tihan ubojica“. Dostupno na: [https://www.pmf.unizg.hr/\\_download/repository/A\\_Z\\_B\\_E\\_S\\_T\\_-\\_clanak.pdf](https://www.pmf.unizg.hr/_download/repository/A_Z_B_E_S_T_-_clanak.pdf). Datum pristupa: 5. 4. 2021.
- Qi F, Okimoto G, Jube S i sur. Continuous exposure to chrysotile asbestos can cause transformation of human mesothelial cells via HMGB1 and TNF- $\alpha$  signaling. *Am J Pathol* 2013;183(5):1654–66. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.07.029.
- Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol* 1999;180(2):150–7. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(199908)180:2<150::AID-JCP2>3.0.CO;2-H.
- Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353(15):1591–603. DOI: 10.1056/NEJMra050152.
- Illei PB, Rusch VW, Zakowski MF, Ladanyi M. Homozygous deletion of CDKN2A and codeletion of the methylthioadenosine phosphorylase gene in the majority of pleural mesotheliomas. *Clin Cancer Res* 2003;9(6):2108–13.
- Guo G, Chmielecki J, Goparaju C i sur. Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2015;75(2):264–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1008.
- Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;107(1):108–15. DOI: 10.1002/ncr.21971.
- Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ i sur. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1354–65. DOI: 10.1093/jnci/dji278.
- Zhang L, Qi F, Gaudino G i sur. Tissue Tropism of SV40 Transformation of Human Cells: Role of the Viral Regulatory Region and of Cellular Oncogenes. *Genes Cancer* 2010;1(10):1008–20. DOI: 10.1177/1947601910395580.
- Manfredi JJ, Dong J, Liu WJ i sur. Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. *Cancer Res* 2005;65(7):2602–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2461.

20. Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J i sur. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(6):620–5. DOI: 10.1164/rccm.200907-1020OC.
21. Churg A, Roggli VL, Galateau-Salle F i sur. Tumours of the pleura: mesothelial tumours. U: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (eds): *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC, 2004, World Health Organization Classification of Tumours 10: 128–36.
22. Savic S, Franco N, Grilli B i sur. Fluorescence in situ hybridization in the definitive diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology. *Chest* 2010;138(1):137–44. DOI: 10.1378/chest.09-1951.
23. King J, Thatcher N, Pickering C, Hasleton P. Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. *Histopathology* 2006;49(6):561–8. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02442.x.
24. Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT, Mitchell KA, Zander DS, Dacic S. Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. *Mod Pathol* 2008;21(6):742–7. DOI: 10.1038/modpathol.2008.45.
25. Orengo AM, Spoletoni L, Procopio A i sur. Establishment of four new mesothelioma cell lines: characterization by ultrastructural and immunophenotypic analysis. *Eur Respir J* 1999;13(3):527–34. DOI: 10.1183/09031936.99.13352799.
26. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG i sur. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 1996;224(3):288–94; discussion 294–6. DOI: 10.1097/0000658-199609000-00005.
27. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995;108(4):1122–8. DOI: 10.1378/chest.108.4.1122.
28. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v31–9. DOI: 10.1093/annonc/mdv199.
29. Flores RM, Pass HI, Seshan VE i sur. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):620–6, 626.e1-3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.10.054.
30. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J i sur. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2636–44. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.136.
31. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA i sur. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):756–63. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31817c73d6.
32. Zalcman G, Mazieres J, Margery J i sur; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10026):1405–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01238-6. Erratum in: *Lancet* 2016;387(10026):e24.
33. Zauderer MG, Kass SL, Woo K, Sima CS, Ginsberg MS, Krug LM. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84(3):271–4. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.03.006.
34. FDA Approves Drug Combination for Treating Mesothelioma. U.S. Food and Drug Administration. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-combination-treating-mesothelioma>. Datum pristupa: 5. 4. 2021.
35. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E i sur. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1104–11. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70381-4.
36. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E i sur. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(4):788–95. DOI: 10.1067/mtc.2001.116560.
37. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB i sur. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008;3(5):499–504. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31816fca1b.
38. Huncharek M, Kelsey K, Mark EJ i sur. Treatment and survival in diffuse malignant pleural mesothelioma; a study of 83 cases from the Massachusetts General Hospital. *Anticancer Res* 1996;16(3A):1265–8.
39. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998;16(1):145–52. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.145.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Ivan Alerić, prim. dr. med.  
 Klinika za plućne bolesti KBC-a Zagreb  
 Kišpatićeva 12 / Jordanovac 104  
 10 000 Zagreb  
 e-mail: ivan.aleric@kbc-zagreb.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

11. siječnja 2021./January 11, 2021

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

6. travnja 2021./April 6, 2021

