

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

MEDICINSKI FAKULTET

MEZOTELIOM PLEURE

SEMINARSKI RAD:

Specijalizant: dr Anđela Čanak

Klinika za plućne bolesti, UKC RS

prof. dr Mirko Stanetić

specijalista pneumoftizilog

SADRŽAJ

UVOD	1
1.EPIDEMIOLOGIJA	1
2. ETIOLOGIJA	3
3. KLASIFIKACIJA	3
4. KLINIČKA SLIKA	4
5. DIJAGNOZA	5
6. TERAPIJA	12
6.1. Hirurško liječenje.....	12
6.2. Radioterapija.....	13
6.3. Sistemska terapija.....	14
7. LITERATURA	16

UVOD

Maligni mezoteliom je rijedak agresivni tumor koji je povezan sa profesionalnom izloženošću azbestnim vlaknima u 80% slučajeva. Najčešće mjesto nastanka je pleura (73-85%), zatim peritoneum (7-18%), manje od 1% potiče iz perikarda ili tunike vaginalis. Period latencije od izloženosti azbestnim vlaknima do pojave simptoma bolesti je dug, u prosjeku 30-40 godina. Značajno je viša incidenca kod muškaraca u odnosu na žene (5:1) i rizik od obolijevanja raste sa dobi sa višom prevalencijom preko 65 godina starosti. Histološka klasifikacija pleuralnog mezotelioma obuhvata tri glavna tipa: epiteloidni, bifazni i sarkomatoidni. Histološka klasifikacija ima značaj pri izboru terapije i prognostički značaj. Najčešći simptom koji se javlja je otežano disanje koje nastaje zbog stvaranja pleuralnog izliva sa ili bez bola u grudnom košu nastalim kao posljedica invazije zida grudnog koša. Prema aktuelnim smjernicama pored slikovnih metoda patohistološka potvrda bolesti je zlatni standard u postavljanju dijagnoze, ali u novije vrijeme patohistološka dijagnostika se kombinuje sa citološkom analizom koja uz primjenu imunohistohemijskih metoda predstavlja napredak u dijagnostici malignog mezotelioma pleure. U pogledu molekularnih mehanizama, maligni mezoteliom nastaje kao rezultat inhibicije tumorsupresorskih gena, najčešće inaktivirani tumorsupresorski gen je CDKN2A koji je povezan sa lošijom prognozom bolesti. Visoko specifični markeri malignosti u mezotelnoj leziji su gubitak BAP-1, homozigotna delecija CDKN2A i gubitak MTAP, oni postižu prihvatljivu dijagnostičku osjetljivost. Maligni mezoteliom je rijedak zloćudni tumor sa malim mogućnostima liječenja. Kod pacijenata sa resektibilnom bolešću liječenje se zasniva na tri osnovna modaliteta: hirurški zahvat, hemioterapija (neoadjuvantna i adjuvantna) i radioterapija. Sistemska terapija predstavlja izbor liječenja kod inoperabilne bolesti, relapsa i za pacijente koji odbijaju operativni zahvat. Mnogobrojni faktori utiču na prognozu bolesti, srednja stopa preživljavanja od pojave simptoma bolesti je od 9 do 12 mjeseci.

1.EPIDEMIOLOGIJA

Mezoteliom pleure čini 5-28% svih maligniteta pleure. Svjetska incidencija mezotelioma i stope smrtnosti su i dalje nepoznate jer nisu poznati podaci iz zemalja u razvoju koje i dalje koriste velike količine azbesta. Postoji dokazana povezanost između izloženosti azbestnim vlaknima i nastanka mezotelioma pleure, prema različitim studijama između 40-80%. Prvi slučaj malignog

mezotelioma povezanog sa azbestom prijavljen je 1967. godine u SAD kada je došlo do epidemije ove bolesti među rudarima. Izloženost azbestu dostigla je vrhunac tokom industrijske revolucije i Drugog svjetskog rata, zbog izloženosti vojske i brodogradilišta. U Sjedinjenim Američkim Državama najveća učestalost bila je početkom 1990. do 2000. godine. Stopa incidencije se smanjila u SAD, Australiji i Zapadnoj Evropi gdje je upotreba azbesta bila zabranjena ili strogo regulisana 1970-ih i 1980-ih godina što pokazuje značaj ovih mjera. Ali stopa mortaliteta u istim zemljama nije u padu što bi se moglo objasniti sve starijom populacijom. Period latencije je dug, između 15 i 60 godina, prosječno 40 godina nakon izloženosti. Dobno specifične stope incidencije rastu nakon dobi od 60 godina s 0.5 na 1,24 slučaja (u periodu između 60 i 85 godina) na 100.000 slučajeva i dosežu 6,34 slučaja na 100.000 osoba starijih od 85 godina. S obzirom na sve stariju populaciju uprkos samnjenju dobnog prilagođenih stopa incidencije mezotelioma na 100.000 osoba ukupni broj novih i smrtnih slučajeva od mezotelioma u SAD ostao je približno stabilan na 3000 smrtnih slučajeva godišnje. Nova molekularna testiranja poboljšala su tačnost dijagnoze ali i dalje 14 % postavljenih dijagoza mezotelioma pleure u zapadnim zemljama je netačno dok je 50% netačno u zemljama u razvoju što dodatno komplikuje epidemiološke studije. Učestalost mezotelioma pleure kod muškaraca je značajno viša zbog profesionalne izloženosti, 60-80% oboljelih su muskarci. Postoji i paraprofesionalna izloženost, odnosi se na članove domaćinstva radnika, u toj populaciji je veća učestalost ženskog pola. Ne postoji dokaz o povezanosti sa pušenjem.

Prognoza ovog oboljenja je loša, srednja stopa preživljavanja je između 9 i 12 mjeseci od pojave simptoma bolesti. Prema jednoj studiji za lokalizovanu bolest period preživljavanja je između 12 i 30 mjeseci, dok za uznapredovalu bolest iznosi 8-14 mjeseci. Međutim stopa preživljavanja zavisi od mnogih faktora, uključujući pol, dob, histološki tip tumora. Ženski pol ima bolju prognozu zbog kraćeg trajanja izlaganju azbestnim vlaknima, manjoj količini i protektivnom dejstvu estrogena. Starija životna dob i neepiteloidni tip tumora doprinose lošijoj prognozi. Prosječna dob umrlih od mezotelioma u SAD bila je 72.8 godina, omejr M:Ž (4,2:1) zbog profesionalne izloženosti što potvrđuje i činjenica da muškarci i žene sa jednakom izloženošću azbestu imaju i sličnu incidenciju peluralnog mezotelioma. Prognostički faktori koji su bazirani na upalnom odgovoru uključuju kombinaciju C-reaktivnog protein i albumina, omjer borja neutrofila i limfocita i kombinaciju broja trombocita i limfocita, ukoliko su vrijednosti više predviđa se lošija prognoza.

2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Udisanje azbestnih vlakana raspršenih u vazduhu smatra se glavnim etiopatogenim mehanizmom malignog mezotelioma. Azbest obuhvata šest vrsta vlaknastih minerala (krizotil, amozit i aktinolit takozvani amfibol ili smeđi azbest, antofilit, krokidolit i tremolit. Nemaju sve vrste azbestnih vlakana jednak maligni potencijal, smatra se da su opasnija tanja i duža vlakna posebno ona duža od 8.0 mikrona i šira od 0.25 mikrona jer duže ostaju u pleuri, prodiru u pluća. Dokazana je povezanost između izloženosti azbestnim vlaknima i nastanka malignog mezotelioma, 80% oboljelih je bilo izloženo azbestu, ali i dalje ostaje nepoznat razlog zašto samo mali dio osoba izloženih azbestu razvije maligni mezoteliom. Mezotelne ćelije su veoma osjetljive na citotoksičnost azbesta i različiti patogeni mogu da doprinesu karcinogenezi tokom perioda latencije. Kao odgovor na azbest mezotelne ćelije proizvode mnoge upalne medijatore, ali mehanizmi putem kojih upala utiče na razvoj malignog mezotelioma nisu u potpunosti shvaćeni, ali prisutnost intenzivnog i trajnog sistemskog upalnog odgovora uz migraciju leukocita i izlučivanje citokina potiče malignu transformaciju mezotelnih ćelija. Signalizacija faktora tumorske nekroze alfa i nuklearnog faktora kB takođe je bila uključena u odgovor mezotelnih ćelija na azbest. Krokidolit dovodi do nakupljanja makrofaga u pleuri i plućima koji oslobađaju TNFA i potiče same mezotelne ćelije na ekspresiju TNFA receptora, TNF-R1 kao i na izlučivanje TNFA. Aktivacija NF-kB puta pomoću TNFA omogućuje mezotelnim ćelijama da nose oštećenje DNK izazvano azbestom da bi na kraju evoluirao u maligni mezoteliom. Izazivajući otpuštanje reaktivnih kiseoničnih i azotnih vrsta azbestna vlakna izazivaju genotoksičnost i dovode do velikog broja mutacija. Smatra se da je dio patogenetskog mehanizma azbestnih vlakana povezan sa njihovom postojanošću u pleuri tokom dugog vremenskog perioda izazivajući ponovljene cikluse oštećenja i reparacije na mjestu upale.

3.KLASIFIKACIJA

Histološka klasifikacija prema SZO iz 2015. godine pleuralnog mezotelioma obuhvata tri podtipa: epiteloidni 60-80%, bifazni 15-20% i sarkomatoidni 10%. Određivanje histoloških tipova se temelji na citološkim karakteristikama. Svaki histološki tip se može podijeliti u nekoliko podtipova na osnovu njegovih citoloških, arhitektonskih i stromalnih karakteristika.

Epiteloidni mezoteliom karakterišu okrugle do epiteloidne ćelije, imaju arhitektonske, citološke i stromalne karakteristike koje omogućuju različite diferencijalne dijagnoze sa drugim neoplazmama. U epiteloidnim mezoteliomima nuklearna atipija i nekroza omogućuju klasifikaciju epiteloidnih mezotelioma u niske i visoke histološke graduse.

Sarkomatoidni mezoteliomi imaju vretenaste ćelije koje su raspoređene u fascikulama ili u neorganizovanom arhitektonskom rasporedu, pokazujući blagu do tešku citološku atipiju uz mogućnost da imaju heterologne elemente.

Bifazni mezoteliom sadrži i epiteloidnu i sarkomatoidnu komponentu u različitom odnosu ali mora da sadrži najmanje 10% epiteloidne i 10% sarkomatoidne komponente. Dezplastični mezoteliom mora imati najmanje 50% hijalinizirane fibrozne strome.

Studije koje su upoređivale podudarnost histološkog tipa koji je dokazan u početnim biopsijama i kasnijim resekcijama pokazale su da se tačnost tipizacije povećava sa brojem uzoraka. Sarkomatoidna histologija u biopsijama, se podudara sa sarkomatoidnom histologijom u resekcijama, ali epiteloidna histologija nije specifična uvijek i mijenja se u bifazni ili sarkomatoidni tip u resekciji u 20% bolesnika.

Navedena tri podtipa imaju uticaj na prognozu bolesti i imaju značajnu ulogu pri izboru terapije.

4.KINIČKA SLIKA

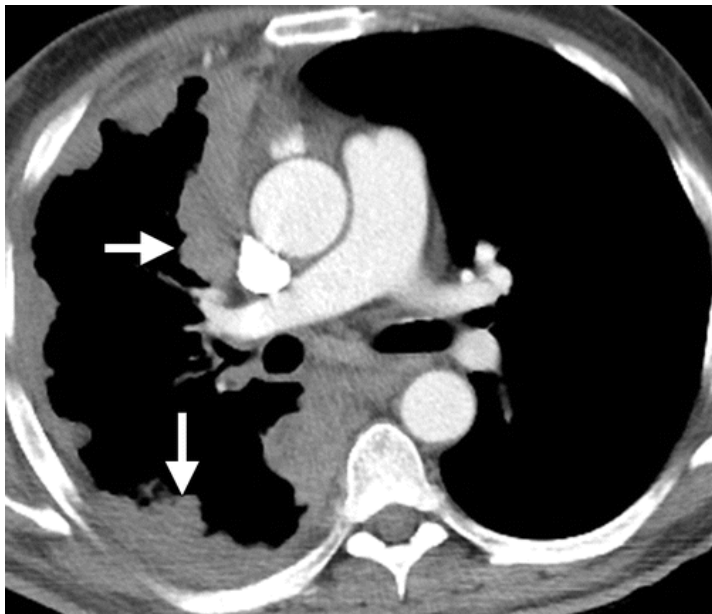
Najčešći simptom koji se javlja kod oboljelih od malignog mezotelioma jeste progresivna dispneja koja nastaje kao posljedica stvaranja pleuralnog izliva. Pleuralni izliv je jednostrani u 95% slučajeva i desnostrani u 60% slučajeva, uglavnom hemoragijski. Pored dispneje često se javlja suvi kašalj i bol u grudima koja nastaje kao posljedica invazije zida grudnog koša. Opšti simptomi koji se javljaju su umor, gubitak u tjelesnoj masi, povremno groznica i noćno preznojavanje ali se javljaju nešto rjeđe. Kod nekih pacijenata mogu se pronaći čvorići ispod kože na grudima. Navedeni simptomi se javljaju podmuklo, uobičajen period između pojave simptoma bolesti i postavljanja dijagnoze je između 3 i 6 mjeseci.

5. DIJAGNOZA

Dijagnostika malignog mezotelioma predstavlja izazov zbog kasnog javljanja simptoma bolesti, a problem predstavljaju i teškoće u razlikovanju benignih i malignih promjena što ponekad odgađa dijagnozu. Pri postavljanju dijagnoze malignog mezotelioma pleure prvi korak je anamneza i fizikalni pregled zatim pregledna snimka pluća i srca na kojoj se pokazuje prisustvo pleuralnog izliva uz često prisutan gubitak hemitorakalnog volumena, nalaz nodularnih zadebljanja pleure, nepravilnih zadebljanja fisura i nalaz lokalizovanih tumorskih masa. Bilateralni pleuralni izlivi značajan je pokazatelj da se ne radi o malignom mezoteliomu i upućuje na metastasku bolest plućne maramice. Prisutnost pleuralnih plakova može da ukaže na prethodnu izloženost azbestu. Kod inicijalne pojave simptoma uz RTG pluća i srca koji predstavlja pretragu prve linije ali koja nije dovoljna, radi se i torakalni ultrazvuk kojim se može vidjeti pleuralni izliv, zadebljanja pleure preko 1cm, tumor ili nodularne lezije na pleuri ili hemidijafragmi. Takav ultrazvučni nalaz je 95% specifičan za maligne lezije i 40% senzitiv. Kompjuterizovana tomografija predstavlja ključnu radiološku pretragu koja se primjenjuje za procjenu bolesti na početku i za procjenu odgovora na terapiju. Karakteristike koje na CT-u upućuju na malignu bolest jesu kružno zadebljanje pleure, parijetalno zadebljanje > 1cm, nodularna parijetalna zadebljanja i medijastinalne promjene. Znak podijeljene pleure, gdje su visceralna i parijetalna pleura zadebljane i jačeg intenziteta s pleuralnim izlivom između, te pojačana gustoća ekstrapleuralnog masnog tkiva zbog subpleuralnog edema znakovi su koji ukazuju na benignu bolest. CT ne može sa sigurnošću razlikovati maligni mezoteliom od metastatskih lezija pleure. Pozitronska emisiona tomografija fluorodeoksiglukozom je značajna u razlikovanju benignih i malignih bolesti pleure sa standardnom vrijednošću preuzimanja SUV ispod 2.2 pokazujući najveću prediktivnu vrijednost za benigne procese. Kod PET/CT dijagnostike akumulacija FDG (Flor-deoksiglukoz) viša je kod malignih lezija u odnosu na benigne lezije, ali ne može sa sigurnošću razlikovati maligni mezoteliom od metastatskih lezija. Nalaz može biti lažno negativan ukoliko se dijagnostika primjeni u ranijim stadijima bolesti ili ako tumor ima nisku metaboličku aktivnost. Nalaz može biti i lažno pozitivan kod upalnih procesa. PET CT je u odnosu na kompjuterizovanu tomografiju osjetljiviji pri nalazu nodalnih lezija i otkrivanju ekstratorakalnih metastaza. Takođe PET se može koristiti za određivanje najvjerojatnijih mjesta biopsije za postavljanje dijagnoze.

Magnetna rezonanca se ne koristi rutinski u dijagnostici malignog mezotelioma. MR I PET CT imaju ulogu kod pacijenata kod kojih se razmatra operativni zahvat jer bolje definišu anatomske površine, vaskularizaciju, metaboličku aktivnost tumora, moguće je detektovani i metastatski aktivne limfne čvorove i udaljene metastaze.

Kombinacija MR-a i kontrastnih agensa kao što je gadolinij uz korištenje metoda kao što su DWI-MRI (engl. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging) može podignuti senzitivnost i specifičnost diferenciranja malignih i benignih lezija > 90 %.



Slika 1. CT snimak (RadioGraphics)



Slika 2. PET CT (Pleural mesothelioma,

D.Ibrahim, Case Study, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-94573>)

Kada se potvrdi pleuralni izliv koji predstavlja jedan od ranijih znakova bolesti, a često i jedini, sledeći korak je pleuralna punkcija pod kontrolom ultrazvuka, zatim torakalna drenaža ukoliko je potrebna.



Slika 3. Pleuralna efuzija, Slika 4. Poptpuna reekspanzija pluća, nakon toraks drenaže uz blago zadebljanje pleure (Malignant pleural mesothelioma in 17 years old boy: A case report and literature review C.P.Guzman, R.B.Rodrigues, J.P.Segura, Respiratory Medicine Case Reports, <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2016.01.005>)

Za postavljanje dijagnoze potrebno je dobiti uzorak pleuralne tečnosti i biopsiju lezije pleure s ciljem dobijanja patohistološke potvrde bolesti. Histološka procjena, imunohistohemija, citogenetika, molekularne tehnike (ciljano sekvenciranje sledeće generacije NGS, FISH i nizovi polimorfizma jednog nukleotida) se koriste za patohistološku potvrdu bolesti, ali se dijagnoza prvenstveno oslanja na pravilnu histološku procjenu i imunohistohemiju. Histološki kriterijumi za mezoteliom su: da je lezija difuzna, da su ćelije lezije mezotelne i da su mezotelne ćelije maligne. Citološkom analizom pleuralnog punktata može se postaviti dijagnoza epiteloidnog podtipa mezotelioma jer se ćelije sarkomatoidnog tipa ne nalaze u pleuralnoj tenosti, s toga se dijagnoza ovog tipa postavlja isključivo patohistološki. Metoda aspiracijska biopsija tankom iglom pokazuje tačnost dijagnoze od približno 30%, biopsija pleure pod kontrolom CT-a može postaviti dijagnozu u 87% slučajeva. Idealna dijagnostička metoda je pleuroskopija uz pomoć koje se dijagnoza postavlja u 95% slučajeva. Patohistološka potvrda koja predstavlja zlatni standard može se nadopuniti citološkom dijagnostikom, koja prema različitoj literaturi ima senzitivnost od 13% do 75%.

Kada se dijagnoza postavlja isključivo patohistološkom potvrdom bez kombinovanja sa citologijom početak liječenja se odgađa mjesec dana što može umanjiti efekat hemoterapije. Citološkom analizom pleuralnog punktata može se dijagnostikovati maligni mezoteliom s obzirom na citomorfološke osobine ćelijskih nakupina i tumorskih ćelija uz obaveznu imunohistohemijsku analizu. Morfološki obrasci malignog mezotelioma mogu simulirati različite epitelne i neepitelne tumore s toga je imunohistohemija od izuzetnog značaja. Za citopatološku dijagnozu epiteloidnog i mješovitog tipa uz nalaz malignih ćelija karakteristične morfologije potrebna su dva pozitivna imunohistohemijska markera (kalretinin, keratin 5/6, mezotelin, HBME-1, podoplanin (D2-40) te WT-1) koji potvrđuju mezotelno porijeklo ćelija. S obzirom da ni jedan od navedenih markera nije 100% specifičan treba koristiti dva ili više markera pri postavljanju dijagnoze. Imunohistohemijski markeri koji isključuju dijagnozu malignog mezotelioma su CEA, napsin A, Claudin 4, BerEp-4, MOC-31, CD-15, B72.3, TTF-1 te Pax811,13,14.

Postoji izazov i problem u razlikovanju benigne hiperplazije pleure i malignog mezotelioma jer benigna hiperplazija može imitirati maligni proces hipercelularnošću, mitozama i citološkom atipijom.

Prisutnost invazije tkiva smatra se najpouzdanijim kriterijumom za razlikovanje mezotelioma od reaktivne mezotelne proliferacije. Visoko specifični markeri malignosti u mezotelnoj leziji su gubitak BAP1, homozigotna delecija p16 CDKN2A i gubitak MTAP i mogu se analizirati u citološkim i bioptičkim uzorcima kao i u citobloku. Ovo može da doprinese diferencijalnoj dijagnozi reaktivne mezotelne hiperplazije i in situ malignog mezotelioma kao i pleuritisa.

Benigne lezije pokazuju jasnu nuklearnu ekspresiju BAP1 te citoplazmatsku i ponekad nuklearnu ekspresiju MTAP na imunohistokemiji. Nuklearni gubitak BAP1 te citoplazmatski gubitak MTAP uvijek ukazuje na malignu bolest. Odsutnost nuklearnog bojenja BAP-1 prisutno je u 50-70% mezotelioma epiteloidnog tipa, ali u manje od 20% sarkomatoidnog tipa. Citoplazmatski gubitak MTAP je prisutan u 40-60% mezotelioma. Pojedinačna senzitivnost navedenih testova za mezoteliom pleure iznosi oko 60 %, zbog čega se preporučuje primjena barem dva testa u dijagnostici pojedinog slučaja, pri čemu senzitivnost dostiže 80 do 90 %. Većinu mezotelioma karakterišu brojne numeričke i strukturne kariotipske promjene, ali nije dokazana hromozomska abnormalnost patognomonična za mezoteliom.

Homozigotni gubitak CDKN2A FISH testiranjem prisutan je u 60% mezotelioma. Hemizigotni gubitak NF2 putem FISH prisutan je u 50% mezotelioma.

Većinu mezotelioma karakterišu rekurentne mutacije u supresorima tumora i epigenetskim regulatorima uključujući BAP1, NF2, TP53, SETD-2. S obzirom na histomorfološku heterogenost mezoteliom pokazuje impresivnu molekularnu raznolikost. Promjene su identifikovane u regulaciji ćelijskog ciklusa, obradi RNA, regulaciji histona i ćelijskom rastu. Onkogeni fuzija EWSR1-ATF1 opisana je kod mladih ljudi. Mutacije germinativne linije prisutne su u 12-16% pacijenata sa mezoteliomom, uključujući gene u popravci DNK i regulaciji ćelijskog ciklusa kao što su BAP1, BRCA2, CDKN2A, TMEM127, VHL, WT1, MSH6. Navedene mutacije su češće kod mlađih pacijenata, pacijenata koji imaju pozitivnu porodičnu anamnezu za maligni mezoteliom i kod onih koji već imaju druge malignitete.

Serumski biomarkeri bi mogli imati ulogu u skriningu u populaciji visokog rizika koja je prethodno bila izložena azbestu, pri određivanju prognoze bolesti i praćenju bolesti. Idealan biomarker bi trebao razlikovati benigne i maligne lezije, razlikovati maligni mezoteliom od zdravih kontrola već u ranom stadijumu bolesti.

Primjena biomarkera u kliničkoj praksi za sada je ograničena zbog niske specifičnosti i senzitivnosti, ali bi se ista mogla povećati korištenjem panela biomarkera.

Razumijevanje molekularnih mehanizama koji su povezani sa razvojem malignog mezotelioma je počelo sa konvencionalnom citogenetikom i komparativnom analizom genomske hibridizacije koja je pokazala numeričke promjene u svim hromozomima. Promjene broja kopija gena glavni je mehanizam karcinogeneze u ovoj bolesti. Delecije hromozoma uočene su u 1p,3p,4,6q,9p,11p,13q,14q,15q,17p,18q i 22q što ukazuje na uključenost tumor supresorskih gena u izbrisanim regijama. Hromozomski dobici od 5p,7p,8q,12p,17q i 18q takođe su dokazani.

Do sada nije dokazan ni jedan onkogen u malignom mezoteliomu tako da ova bolest nastaje kao rezultat inaktivacije tumor supresorskih gena. Izbrisani lokusi uključuju one koji sadrže tumor supresore CDKN2A (inhibitor kinaze ovisni o ciklinu) smješten na 9p21.1 i predstavlja najčešće inaktivirani tumor supresorski gen sa incidencijom homozigotne delecije od 50%, udružen sa lošijom prognozom bolesti, NF2 (neurofibromin2) na 22q12, BAP1 (protein-1 povezan sa BRCA1) smješten na 3p21.3 čije su delecije zastupljene kod 20-40% malignih mezotelioma

pleure prvenstveno kod epiteloidnog tipa i TP53 na 17p13 čije su mutacije nađene u približno 8% i to prvenstveno sarkomatoidni tip.

TNM klasifikacija

T – primarni tumor

Tx - Primarni tumor se ne može procijeniti

T0 - Ne postoji dokaz o primarnom tumoru

T1 - Tumor ograničen na ipsilateralnu parijetalnu pleura sa ili bez zahvatanja sledećih struktura:

visceralna pleura, medijastinalna pleura i dijafragmalna pleura

T2 - Tumor koji zahvata sve površine ipsilateralne pleure (parijetalnu, medijastinalnu, dijafragmalnu i visceralnu pleuru) sa najmanje jednom od sledećih struktura:

-uključuje dijafragmalni mišić

-širenje tumora sa visceralne pleure na plućni parenhim

T3 – Lokalno uznapredovali ali potencijalno resektabilan tumor

Tumor koji zahvata sve površine ipsilateralne pleure (parijetalnu, medijastinalnu, dijafragmalnu i visceralnu pleuru) sa najmanje jednom od sledećih struktura:

-zahvaćenost endotorakalne fascije

-proširenje u medijastinalno masno tkivo

-solitarno potpuno resektibilno žarište tumora koje se širi u meka tkiva zida grudnog koša

-netransmuralno zahvatanje perikarda

T4 –Lokalno uzapredovali ali tehnički neoperabilan tumor.

Tumor koji zahvata sve površine ipsilateralne pleure (parijetalnu, medijastinalnu, dijafragmalnu i visceralnu pleuru) sa najmanje jednom od sledećih struktura:

-difuzno proširenje ili multifokalne mase tumora u zidu grudnog koša sa ili bez pridružene destrukcije rebara

-direktno transdijafragmalno proširenje tumora na peritoneum

-direktno proširenje tumora na kontralateralnu pleura

- direktno širenje tumora na medijastinalne organe

-direktno širenje tumora u kičmenu moždinu

- tumor koji se proteže do unutrašnje površine perikarda sa ili bez perikardnog izliva ili tumor koji zahvata miokard.

N – regionalni limfni čvorovi

Nx - Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procjeniti

N0 - Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1 - Metastaze u istostranim bronhopulmonalnim, hilarnim i medijastinalnim (uključujući unutrašnju mast dojke, peridijafragmalnu, perikardijalni masni jastučić ili interkostalnu) limfnim čvorovima

N2-Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, ipsilateralnim ili kontralateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima

M-udaljene metastaze

M0 nema udaljenih metastaza

M1 udaljene metastaze postoje

Tabela 1. Stadijumi

	T	N	M
Stadijum IA	T1	N0	M0
Stadijum IB	T2-T3	N0	M0
Stadijum II	T1-T2	N1	M0
Stadijum IIIA	T3	N1	M0
Stadijum IIIB	T1-T3 T4	N2 bilo koji N	M0 M0
Stadijum IV	bilo koji T	bilo koji N	M1

Diferencijalna dijagnoza malignog mezotelioma zavisi od histološkog tipa koji se razmatra. Histološkim karakteristikama mezoteliom može ličiti na pleuritis, karcinom, melanom, sarkome. Pored difuznog mezotelioma Svjetska Zdravstvena organizacija prepoznaje i druge vrste mezotelnih lezija kao što su: lokalizovani mezoteliom, dobro diferentovani papilarni maligni mezoteliom i adenomatoidni tumor.

6. TERAPIJA

6.1. Hirurško liječenje

Kod pacijenata sa resektibilnom bolešću u terapiji se kombinuje hirurško liječenje, hemoterapija (neoadjuvantna ili adjuvantna) i radioterapija posebno ukoliko nisu zahvaćeni limfni čvorovi. Hirurško liječenje se razmatra kod pacijenata sa kliničkim stadijumima I - IIIA i ukoliko se radi o epiteloidnom histološkom tipu tumora. Prije operativnog zahvata treba uraditi EBUS (endobronhijalni ultrazvuk) ili medijastinoskopiju radi procjene zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova. Uzorkovanje medijastinalnih limfnih čvorova treba sprovesti s ciljem dobijanja najmanje 3 limfna čvora. Zahvaćenost limfnih čvorova je loš prognostički znak. Tri najčešće korištena hirurška zahvata su torakoskopija sa pelurodezom, pleurektomija/dekortikacija i ekstrapleuralna pneumonektomija. Pleurodeza je postupak kojim se uklanja tečnost iz pleuralnog prostora, podrazumijeva uklanjanje tečnosti kroz torakoskopiju u anesteziji ili stavljanjem torakalne cijevi. Nakon uklanjanja tečnosti u pleuralni prostor se stavljaju sklerozirajuća sredstva. Pleurektomija podrazumijeva uklanjanje parijetalne pleure uključujući dio uz medijastinum, perikad i dijafragmu, uklanjanje visceralne pleure radi dekortikacije pluća. Pleurektomijom se omogućuje olakšanje lokalnih simptoma i sprečava stvaranje pleuralnog izliva. Stopa lokoregionalnog recidiva je visoka 80% do 90%, udaljenog recidiva 10% do 36%. Za ranu fazu bolesti bez zahvaćenosti N2 limfnih čvorova i sa povoljnijim histološkim tipom tumora (epiteloidni) pleurektomija/ dekortikacija može biti sigurnija od ekstrapleuralne pneumonektomije, ali se ne zna koja operacija je onkološki bolja. Za uznapredovalu fazu bolesti izbor operativnog zahvata koji štedi pluća pleurektomija/dekortikacija može biti metoda izbora jer smanjuje perioperativnu smrtnost i može biti prihvatljiva zbog postizanja potpune makroskopske resekcije.

Ekstrapleuralna pneumonektomija je radikalnija metoda kojom se uklanjaju tkiva u hemitoraksu visceralna i parijetalna pleura, zahvaćena pluća, medijastinalni limfni čvorovi, dijafragma i perikard. Ova metoda je predviđena za pacijente bez komorbiditeta, sa dobrim ECOG performans statusom i epiteloidnim podtipom. Nakon objave podataka iz studije MARS-1 ova metoda je manje zastupljena, više se koriste metoda sa poštedom pluća kao što su pleurektomija i dekortikacija. Nakon oporavka od operativnog zahvata nastavlja se liječenje adjuvantnom terapijom koja može biti u vidu hemioterapije ili radioterapije u zavisnosti od izbora liječenja prije terapije i od histološkog tipa tumora.

6.2 Radioterapija

Tri glavne indikacije za primjenu radioterapije su hemitorakalna radioterapija prije ili poslije ekstrapleuralne pneumonektomije, hemitorakalna radioterapija nakon dekortikacije i paliјativna radioterapija za ublažavanje lokalnih simptoma. Radikalna hemitorakalna radioterapija može se provesti nakon ekstrapleuralne pneumonektomije sa ciljem poboljšanja lokalne kontrole, ali uprkos tome povezana je sa stopama neuspjeha od 15% do 35%. Primjena radioterapije poslije EPP treba biti primjenjena samo kod pacijenata sa ECOG performans statusom od 1 ili manjim, kod pacijenata sa dobrom plućnom funkcijom, dobrom funkcijom kontralateralnog bubrega, odsutnost bolesti u abdomenu, kontralateralnom grudnom košu ili bilo gdje drugo. Doza zračenja za adjuvantnu terapiju nakon EPP-a trebalo bi da iznosi 45-60 Gy u 1.8-2.0 Gy na temelju graničnog statusa u trajanju od 5-6 sedmica. Kada je izazov isporučiti 45 Gy, svi naponi treba da budu uloženi da bi se isporučilo minimalnih 40 Gy. Pacijenti koji zahtjevaju kiseoničnu suplementaciju ne bi smjeli biti liječeni adjuvantnom radioterapijom. Povećana učestalost širenja tumora na drugo plućno krilo i peritoneum se može povezati sa operativnim zahvatom. Strategija SMART odnosno primjena neoadjuvantne hemitorakalne radioterapije prije ekstrapleuralne pneumonektoje razvijena je sa ciljem da se smanji učestalost širenja i dokazano je da ova strategija daje određenu korist u liječenju epiteloidnog pleuralnog mezotelioma. Bolesnici sa nemetastatskim mezoteliomom koji su bili podvrgnuti neradikalnom operativnom liječenju uz poštedu plućnog parenhima imali su duže ukupno preživljavanje uz primjenu radikalne hemitorakalne radioterapije moduliranog intenziteta u poređenju sa paliјativnom radioterapijom. Dozu iznad 60 Gy treba primjeniti na glavni tumor ako okolne strukture prilikom tog zračenja primaju doze do svoje maksimalne tolerantne doze.

Palijativna radioterapija se koristi s ciljem poboljšanja kvaliteta života, ublažavanje bolova usljed zahvaćenosti zida grudnog koša gdje se bol ne može kupirati lijekovima, bronhijalne ili ezofagealne opstrukcije ili da se spriječi širenje malignog procesa na kičmenu moždinu. Dnevne doze od 4 Gy su učinkovitije od doza manjih od 4 Gy pri ublažavanju bolova u grudnom košu, iako je dnevna i ukupna doza radioterapije u palijativne svrhe i dalje nejasna. Radioterapija metastaza u mozgu ili kostima ide u totalnoj dozi od 30Gy u 3 frakcije u trajanju od dvije sedmice.

Korištenje tehnologije visoko konformanog zračenja (IMRT) je metoda izbora. S tim da posebnu pažnju treba obratiti na smanjenje zračenja kontralateralnog pluća zbog rizika od fatalnog pneumonitisa. Srednja doza bi trebala biti ispod 8.5 Gy. Klinički ciljni volumen za adjuvantnu RT nakon EPP ili P/D treba da obuhvati cijelu pleuralnu površinu, hirurške kopče I sva potencijalna mjesta sa zaostalom bolešću. Opsežno elektivno nodalno zračenje koje uključuje medijastinalne limfne čvorove i supraklavikularne bilateralne se ne preporučuje.

6.3 Sistemska terapija

Sistemska terapija predstavlja izbor liječenja kod inoperabilne bolesti, relapsa bolesti i za pacijente koji ne žele hirurško liječenje. Sistemska terapija je takođe jedini vid liječenja za pacijente sa kliničkim stadijumom IIIB I IV i pacijente koji imaju sarkomatoidni i bifazni histološki tip. Kod liječenja epiteloidnog tipa tumora u prvoj liniji preferira se polihemioterapija bazirana na platini sa pemetreksedom sa ili bez bevacizumaba u trajanju do 6 ciklusa. Neželjeni efekti koji se pripisuju primjeni cisplatina-pemetreksed su leukopenija, neutropenija, mučnina, povraćanje i umor. Ishodi liječenja mezotelioma poboljšani su dodatkom Bevacizumaba u ispitivanju faze III mezotelioma Avastin cisplatina pemetreksed MAPS. Bevacizumab u dozi od 15 mg/m² kada je dodan standardnom liječenju cisplatina-pemetreksed poboljšao je mOS sa 16.1 na 18.8 mjeseci. Bevacizumab se ne preporučuje kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima. Uz bolje razumijevanje odnosa između imunološkog sistema i napredovanja karcinoma imunoterapija igra sve veću ulogu u liječenju. Monoklonska antitijela usmjerena protiv citotoksičnog T limfocitnog antigena 4 (CTL4) i programirane ćelijske smrti PD-1 I njegovog liganda PD-L1 dobila su regulatorna odobrenja širom svijeta i koriste se u prvoj liniji liječenja neoperabilnog mezotelioma (Nivolumab/Ipilumab). U određeniim okolnostima može se koristiti cisplatin-gemcitabn, pemetreksed ili vinorelbin. Ukoliko na prvu liniju liječenja

polihemioterapijom dolazi do progresije u drugoj liniji liječenje se nastavlja sa nivolumabom/ipilumabom. Ukoliko je u prvoj liniji korišten nivolumab/ipilumab i dolazi do progresije bolesti liječenje se u drugoj liniji nastavlja sa jednom od sledećih opcija: cisplatina-pemetreksed, cispatina-pemetreksed uz bevacizumab ili samo pemetreksed. U drugoj liniji kod uznapređovalog mezotelioma često korišteni lijekovi povezani su sa niskim stopama odgovora i kratkim medijanom preživljenja. Uobičajeni lijekovi u drugoj liniji su gemcitabin, vinorelbin i ramucirumab. Za liječenje sarkomatoidnog ili bifaznog tipa malignog mezotelioma u prvoj liniji preferira se imunološka terapija nivolumab/ipilumab.

Druge preporuke obuhvataju cisplatina/pemetreksed sa ili bez bevazicumaba, dok u određenim okolnostima može se koristiti i cisplatina-gemcitabin ili sam pemetreksed ili vinorelbin. Ako na primjenjenu terapiju u prvoj liniji nastupi progresija bolesti liječenje u drugoj liniji je isto kao i za epiteloidni tip bolesti.

Za pacijente sa kliničkim stadijumom IIIB I IV, a koji imaju performans status 3 i 4 prema smjernicama preporučuje se simptomatska terapija.

7. LITERATURA

1. Malignant pleural mesothelioma, Glauca N. M. Hajj, Carolina H. Cavarson, Clóvis Antônio Lopes Pinto³, Gabriela Venturi, João R. Navarro, Vladmir C. Cordeiro de Lima, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, DOI: [10.36416/1806-3756/e20210129](https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210129)
2. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis and therapy, Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, Baas P, Bardelli F, Bononi A, Bueno R, Felley-Bosco E, Galateau-Salle F, Jablons D, Mansfield AS, Minaai M, de Perrot M, Pesavento P, Rusch V, Severson DT, Taioli E, Tsao A, Woodard G, Yang H, Zauderer MG, Pass HI, *CA Cancer J Clin*. 2019 Sep;69(5):402-429. doi: 10.3322/caac.21572
3. Novosti u dijagnostici malignog mezotelioma pleure Advances in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma, Martina Murković^{1*}, Ana Benčin², Christophe Štemberger¹, Danijela Vrdoljak-Mozetič, ¹ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska, ² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska, doi: 10.21860/medflum2021_261186
4. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Michael Grippi, Danielle E. Antin-Ozerkis, Charles S. Dela Cruz, Robert Kotloff, Camille N. Kotton, Allan Pack Volume, sixth edition
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Mesothelioma: Pleural Version 1.2023 — December 15, 2022.
6. Perspectives on the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma, Sam M. Janes, Doraid Alrifai, and Dean A. Fennell, *The New England Journal of Medicine*, September 23.2021., DOI:10.1056/NEJMr1912719
7. Progress in treatment for malignant pleural mesothelioma, Y Y Wang, Y L He, Y J Chi, X Y Zhai, T T An, J J Li, M L Zhuo, J Zhao, Z P Wang, DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20210413-00245](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20210413-00245)
8. Pleural Mesothelioma in the Era of Immunotherapy, Mathieu Chevallier, Floryane Kim, Alfredo Addeo, DOI:10.1177/11795549231178173