

Mirko Stanetić, Semir Bešlija

Maligni pleuralni mezoteliom (MPM)

Sadržaj:

- Uvod
- Incidenca
- Etiologija i faktori rizika
- Dijagnoza
- Patologija
- Staging i procjena rizika.
- Liječenje
- Literatura

Uvod

Relativno rijedak primarni maligni tumor pleure je mezoteliom, podmukla neoplazma sa generalno lošom prognozom. Maligni mezoteliom potiče od ćelija u seroznoj sluznici koja okružuje tjelesne šupljine. Od svih mezotelioma, oko 85% nastaje iz pleure, oko 15% iz peritoneuma, dok ostatak (<1%) potiče iz perikarda ili tunike vaginalis.

Incidenca

Globalna opservatorija za rak procjenjuje da je 2020. godine prijavljeno 30.870 slučajeva mezotelioma sa prosječnom incidencijom od 0,30 na 100.000 osoba, koja je značajno veća u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Rusiji, sjevernoj Evropi, Australiji i Novom Zelandu. U zapadnoj i južnoj Evropi incidencija je iznad prosjeka i iznosi oko 0,79. Postoji opšti trend smanjenja incidencije mezotelioma u visokorazvijenim zemljama, što je rezultat implementacije nacionalnih politika za potpunu zabranu upotrebe azbesta. Daleko češće se javlja kod muškaraca srednje životne dobi.

Etiologija i faktori rizika

Izloženost azbestu je dokazani etiološki faktor u razvoju malignog pleuralnog mezotelioma (MPM). Vezu između malignog pleuralnog mezotelioma i izloženosti azbestu prvi je pronalazio Wagner 1960. godine, koji je u svom radu dokumentovao 33 patohistološki potvrđena slučaja kod rudara iz Južne Afrike koji su radili sa azbestom. Selikoff i saradnici 1988. godine dokumentuju 300 puta povećani mortalitet od mezotelioma kod radnika koji su bili izloženi azbestu u poređenju sa opštom populacijom Njujorka. Azbestne niti se dijele u dvije vrste: serpentine i amfibole. Azbest i njegova jedinjenja (amfibolni azbest, azbest krokidolit i posebno azbest amozit) su glavni kancerogeni uključeni u patogenezu. Izloženost

krizotilazbestu povezana je s nižom incidencijom mezotelioma u odnosu na druga jedinjenja azbesta. Poslovi koji su povezani sa izloženošću azbestu uključuju rudarstvo, brodogradnju, industriju cementa, papirnu industriju, auto industriju (kočioni sistemi), obnovu željeznica i slično. Takođe izloženost azbestu u zagađenim oblastima može povisiti incidenciju mezotelioma. Nesposobnost fagocitnih ćelija da razgrade azbestne niti pokreće kaskadu ćelijskih dešavanja koja rezultiraju stvaranjem slobodnih radikala i inicijacijom procesa karcinogeneze. Većina malignih mezotelioma ima kompleksne kariotipove, sa ekstenzivnom aneuploidijom i rearanžiranjem većine hromozoma .

Postoje i drugi faktori rizika koji bi mogli biti povezani sa nastankom mezotelioma, poput patogenih mutacija BAP1 heterozigotne zametne linije, radioterapije, jonizujućeg zračenja i Simian virusa 40 (SV40), koji su bili povezani sa većom incidencijom mezotelioma među ljudima izloženim azbestu. Gubitak jedne kopije na hromozomu 22 je najveća/najčešća anomalija.

Dijagnoza

Pacijent tipično ima kliničku manifestaciju bolesti sa osjećajem dispneje koja se javlja usljed pleuralne efuzije ili difuznog rasta tumora koji zahvata parijetalnu i visceralnu pleuru. Takođe, u uznapredovaloj fazi bolesti javlja se bol u grudima usljed infiltracije tumora u interkostalne prostore, sa zahvatanjem živaca. Kako se bolest širi, često može biti zahvaćen plućni parenhim, torakalni zid i mediastinum. Pleuralni mezoteliom se može širiti na jednjak, rebra, kičmene pršljenove, brahijalni plexus i venu kavu superior.

Dijagnostički postupak obično započinje radiološkim metodama snimanja koje najčešće ukazuju na unilateralno pleuralno zadebljanje i/ili na postojanje pleuralne efuzije ili na proširenu bolest koja podrazumijeva invaziju zida grudnog koša, perikarda ili dijafragme. Kompjuterizovana tomografija predstavlja metodu izbora. Takođe, potreban je PET/CT sa ciljem procjene proširenosti bolesti kod pacijenata kojima se planira radikalni tretman. Adekvatno uzeta okupacijska anamneza ima svoje mjesto u uspostavljanju konačne dijagnoze.

Citološkim pregledom efuzijske tečnosti možemo doći do dijagnoze, ali su ovom metodom česti negativni rezultati ili postoje diferencijalno dijagnostičke poteškoće, posebno u odnosu na adenokarcinom sa sličnom kliničkom prezentacijom. Pleuroskopija ili VATS hirurška procedura su neophodne da bi se obezbijedio reprezentativan materijal za tačnu morfološku dijagnozu. Zato histološki pregled biopsijskog preparata, uključujući imunohistohemiju, predstavlja zlatni standard. Citogenetika i molekularne tehnike, iako napredovale, nisu od ključnog značaja u postavljanju dijagnoze malignog pleuralnog mezotelioma.

Patologija

Novo izdanje klasifikacije tumora grudnog koša Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) od strane Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) uvelo je sljedeće promjene u 2021. godini u odnosu na prethodno izdanje iz 2015. godine - novi entitet: mezoteliom in situ, te novu terminologiju: difuzni pleuralni mezoteliom (umjesto difuznog malignog pleuralnog mezotelioma), lokalizovani pleuralni mezoteliom (umjesto lokalizovanog malignog mezotelioma pleure), i dobro diferencirani papilarni mezoteliom (WDPM, umjesto dobro diferenciranog papilarnog mezotelioma).

Gotovo svi (>99%) maligni pleuralni mezoteliomi su difuzni, dok su rijetki slučajevi lokalizovanog pleuralnog mezotelioma. Difuzni pleuralni mezoteliom se klasifikuje u tri histološka tipa: epitelioidni, dvofazni (mješoviti) i sarkomatoidni. Određivanje histoloških tipova se zasniva na morfološkim karakteristikama tumora. Epitelioidni mezoteliom karakterišu epitelioidne do okrugle ćelije. Sarkomatoidni mezoteliom karakterišu vretenaste ćelije sa suženim jezgrima. Bifazni mezoteliom sadrži epitelioidne i sarkomatoidne komponente u različitim omjerima, od kojih svaka čini najmanje 10% tumora. Ostale rijetke varijante epitelioidnog mezotelioma uključuju bistre ćelije, pečatne prstenaste ćelije, rabdoidne, deciduoidne i male ćelije. U sarkomatoidnom mezoteliomu može se uočiti heterogena diferencijacija sa osteosarkomatoznim, hondrosarkomatoznim i/ili rabdomiosarkomatoznim elementima. Tumorske ćelije su raspoređene u različitim arhitektonskim obrascima koji uključuju tubulopapilarne, trabekularne, čvrste, acinarne, mikropapilarne ili adenomatoidne. Određivanje histološkog tipa može biti izazovno, s obzirom na morfološku heterogenost.

Obzirom na morfološko preklapanje između mezotelioma i različitih imitacija, kao što su karcinomi, imunohistohemija (IHC) može se koristiti za potvrdu prisustva mezotelijske diferencijacije u tumorskim ćelijama. Korisni imunohistohemijski (IHC) markeri uključuju pozitivne markere za potvrdu diferencijacije mezotela, kao što su WT1, kalretinin i D2-40, i negativne markere za isključivanje imitatora, kao što su poliklonalni karcinoembrionalni antigen (CEA), faktor transkripcije štitnjače-1 (TTF-1) i kladin-4. Nijedan pojedinačni IHC marker nije u potpunosti osjetljiv i specifičan. Stoga se preporučuje da panel sadrži najmanje po dva mezotelna markera (npr. kalretinin, WT1, D2-40) i dva markera karcinoma (npr. kladin-4, TTF-1, poliklonalni CEA) za postavljanje dijagnoze. BAP1, MTAP (IHC) i CDKN2A (p16) (FISH) metodom mogu biti markeri za dijagnozu mezotelioma, iako nisu visoko specifični. BAP1 je tumor supresor uključen u patogenezu mezotelioma, ali i uvealnog melanoma, holangiokarcinoma i svijetlih ćelija bubrega. Aberantna ekspresija proteina BAP1 prisutna je u ~50% - 70% epitelioidnog tipa mezotelioma, ali u manje od 20% sarkomatoidnog tipa. ALK rearanžmani (IHC) pronađeni kod rijetkih pacijenata sa pleuralnim/peritonealnim mezoteliomom pokazali su dramatičan terapijski odgovor na ALK inhibitore. Korisnost PD-L1 ekspresije (IHC) kod mezotelioma ostaje nejasna. Većinu mezotelioma karakterišu složene numeričke i strukturne kariotipske promjene, ali bez sigurnih dokaza za target terapiju.

Staging i procjena rizika

Kliničko određivanje stadijuma bazirano je na CT skeniranju torakalnih organa. Često međutim, sam CT nije dovoljan za definitivno određivanje TNM stadijuma, te je nalaz potrebno dopuniti nalazom medijastinoskopije i video-asistirane torakoskopije. Određivanje inicijalnog stadijuma bolesti je važno sa ciljem dobijanja prognostičkih informacija kao i za izbor najadekvatnijih metoda liječenja. Postoji nekoliko različitih sistema određivanja stadijuma (npr. Internacionalni IMIG staging sistem za MPM koji determiniše obim bolesti nakon hirurške intervencije), ali se najčešće koristi tradicionalni TNM sistem. Prognostička skala Evropske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC) može se koristiti u procjenjivanju prognoze za pacijente, a uključuje određivanje performans statusa, pola, vjerovatnosti histološkog nalaza, histološkog tipa i broja bijelih krvnih zrnaca.

TNM Staging sistem za MPM

Primarni tumor		N	Regionalni limfni čvorovi
T _x	Primarni tumor se ne može procijeniti	N _x	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
T ₀	Nema dokaza o primarnom tumoru	N ₀	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
T ₁	Tumor ograničen na ipsilateralnu parijetalnu pleuru sa ili bez zahvatanja: • visceralne pleure • medijastinalne pleure • dijafragmalne pleure	N ₁	Metastaze u ipsilateralnim bronhopulmonalnim, hilarnim ili medijastinalnim limfnim čvorovima (uključujući unutrašnji mamarnu, peridijafragmalni, perikardijalni masni jastučić ili interkostalne strukture)
T ₂	Tumor koji zahvata svaku od ipsilateralnih pleuralnih površina (parijetalnu, medijastinalnu, dijafragmalnu i visceralnu pleuru) sa barem jednom od sljedećih karakteristika: • zahvaćenost mišića dijafragme • proširenje tumora iz visceralne pleure u plućni parenhim	N ₂	Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, ipsilateralnim ili kontralateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima
T ₃	Lokalno uznapredovali, ali potencijalno resektabilni tumor. Tumor koji zahvata sve ipsilateralne pleuralne površine (parijetalne, medijastinalne, dijafragmalne i visceralne pleure), sa najmanje jednom od sljedećih karakteristika: • zahvaćenost endotorakalne fascije • proširenje u medijastinalnu masnoću • usamljeni, potpuno resektabilni fokus tumora koji se širi u meka tkiva zida grudnog koša • netransmuralna zahvaćenost perikarda		
T ₄	Lokalno uznapredovali tehnički neresektabilni tumor. Tumor koji zahvata sve ipsilateralne pleuralne površine (parijetalnu, medijastinalnu, dijafragmalnu i visceralnu pleuru) sa najmanje jednim od sljedećih karakteristika: • difuzna ekstenzija ili multifokalne mase tumora u zidu grudnog koša, sa ili bez povezanog razaranja rebra • direktno transdijafragmalno proširenje tumora na peritoneum • direktno proširenje tumora na kontralateralnu pleuru • direktno proširenje tumora na medijastinalne organe • direktno proširenje tumora u kičmu	M	Udaljene metastaze: • M0: Nema udaljenih metastaza • M1: Prisutne udaljene metastaze

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

AJCC prognostičke grupe

Stadijum IA	T1	NO	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

Menadžment MPM

Preporučuje se da pacijente sa malignim pleuralnim mezoteliomom (MPM) zbrinjavaju multidisciplinarni timovi. Opcije liječenja pacijenata sa MPM uključuju operativno liječenje, zračenje (RT) i/ili sistemske terapije. Trimodalna terapija, koja obuhvata hemoterapiju, hirurško liječenje i RT preporučuje se kod pacijenata koji su medicinski operabilni, posebno onima sa kliničkim stadijumima I do IIIA, epiteloidnom histologijom i dobrim performans statusom (PS).

Pacijenti koji su kandidati za operativno liječenje mogu, u neoadjuvantom dijelu, dobiti hemoterapiju, dok u postoperativnom periodu mogu dobiti hemoterapiju sa ili bez RT. Sistemska terapija se preporučuje za pacijente sa PS 0 do 2 i medicinski neoperabilnim MPM. Definitivno zračenje se ne preporučuje kod pacijenata sa MPM.

U slučajevima recidivirajućeg pleuralnog izliva, torakoskopska pleurodeza talkom ili postavljanje trajnog drenažnog katetera se preporučuje za ublažavanje simptoma koji nastaju zbog povećanja izliva. Alternativna terapijska/palijativna torakocenteza takođe može biti od koristi za uklanjanje pleuralne tečnosti kod pacijenata koji nisu kandidati za agresivnije tretmane.

Hirurgija

Pokušaj integrisanja hirurških procedura u proces liječenja mezotelioma rezultat je loših ishoda dobijenih primjenom samo hemoterapije i zračenja. Uloga hirurgije u potencijalno kurabilnom lečenju mezotelioma ostaje kontraverzna. Najčešće se operativno liječenje preporučuje kao komponenta kombinovane modalitetne terapije za određene pacijente sa stadijumom I do IIIA malignog pleuralnog mezotelioma (MPM) koji su medicinski operabilni i imaju epiteloidnu

histologiju. Operacija se može razmatrati i za pacijente sa ranim stadijumom MPM-a koji imaju dvofazni oblik histologije.

Hirurško liječenje nije opcija za pacijente sa stadijumom IIIB ili IV MPM, bez obzira na histologiju. Pažljiva procjena operabilnosti pacijenta je neophodna prije izvođenja operacije. Hirurška resekcija kod pacijenata sa MPM može uključivati pleurektomiju/dekortikaciju (P/D) – operaciju koja obuhvata potpuno uklanjanje zahvaćene pleure i svih vidljivih tumorskih masa, sa ili bez en-blok resekcije perikarda i/ili dijafragme. Mortalitet izazvan ovom procedurom je oko 2%, dok je morbiditet 25%. To je komplikovana procedura, s obzirom na to da tumor "oblaže" pleuru, pa je stoga visok obim ponovnog pojavljivanja bolesti. Obično se koristi kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa ranim stadijumom bolesti ili u slučaju kada nakon provođenja ekstrapleuralne pneumonektomije (EPP) ostane makroskopski vidljiv tumor.

Ekstrapleuralna pneumonektomija je ekstenzivnija procedura i ima višu stopu mortaliteta koja je u novije vreme smanjena na 3,8%. Ova procedura podrazumijeva disekciju parijetalne pleure, uklanjanje pulmonalnih krvnih sudova, te konačno "en bloc" resekciju pluća, pleure, perikarda i dijafragme, nakon čega slijedi rekonstrukcija. Ova procedura pruža najbolju lokalnu kontrolu jer podrazumijeva uklanjanje cijele pleuralne vreće zajedno sa plućnim parenhimom. Najčešće se kombinuje sa neo ili adjuvantnom hemoterapijom i/ili adjuvantnom radioterapijom.

Medijastinalna nodalna disekcija je obavezna kod pacijenata koji podliježu P/D ili EPP. Ove hirurške opcije mogu poboljšati preživljavanje i kvalitet života kod pažljivo odabranih pacijenata. Dokazane procedure P/D podrazumijevaju da je većina plućnog parenhima očuvana, te su mortalitet i morbiditet niži, ali sprovođenje adjuvantnog radioterapijskog tretmana može biti otežano prisutnošću pluća u polju zračenja. EPP ima viši mortalitet, ali je adjuvantno zračenje pleuralne šupljine moguće bez rizika od nastanka radijacijskog pneumonitisa.

Novija istraživanja ne pokazuju razliku u ukupnom preživljavanju između ove dvije procedure. Primjena multimodalne terapije (EPP, hemoterapija i radijacija) u nekim istraživanjima pokazala je obećavajuće rezultate kod pacijenata sa epitelijalnom histologijom i negativnim statusom limfnih čvorova. Korišćenjem samo hirurškog liječenja, stopa ponovnog pojavljivanja bolesti je visoka, te većina pacijenata umire unutar nekoliko mjeseci. Seleksijski kriterijumi za provjeru ove procedure uključuju dobar status performansi, rani stadijum bolesti sa lokalnom zahvaćenošću torakalnog zida, kao i adekvatnu kardiopulmonalnu funkciju. U istraživanju provedenom od strane Cao i saradnika verifikovano je da pacijenti sa neepitelijalnim MPM i potvrđenom zahvaćenošću limfnih čvorova imaju lošiju prognozu nakon EPP, dovodeći u pitanje njihov status potencijalnih kandidata za ovu složenu hiruršku proceduru.

Kod pacijenata sa epiteloidnim tipom, najbolji način hirurškog liječenja (ako su u stanju da ga podnesu) i dalje predstavlja torakotomija sa makroskopskim odstranjivanjem tumora, kao dio multimodalnog liječenja. Opšte prihvaćene hirurške procedure, kao što su drenaža pleuralne tečnosti i pleurodeza talkom, kao i pleurektomija i dekortikacija, imaju za cilj kontrolu simptoma izazvanih pleuralnom efuzijom.

Hemoterapija

Ranije se cisplatin koristio kao monohemoterapija i bio je standardni način liječenja pacijenata sa mezoteliomom pleure (MPM). Dokazivanje koristi hemoterapijskog liječenja kod pacijenata sa neresektabilnim mezoteliomom ostvareno je u randomizovanom kliničkom ispitivanju faze III, koje su sprovedi Vogelzang i saradnici. U ovom istraživanju, pacijenti sa MPM liječeni su cisplatinom kao standardnim načinom liječenja ili kombinacijom pemetrekseda i cisplatina. Medijana preživljavanja pacijenata koji su primali kombinaciju dva lijeka bila je 12,1 mjesec, u poređenju sa 9,3 mjeseca za one liječene samo cisplatinom. Obim objektivnog odgovora registrovan je kod 41,3% pacijenata koji su primali kombinaciju cisplatina i pemetrekseda, naspram 16,7% kod pacijenata liječenih samo cisplatinom. Ovo istraživanje je postavilo kombinaciju cisplatina i pemetrekseda kao standard u liječenju pacijenata sa MPM.

Santoro i saradnici izvjestili su o rezultatima projekta koji upoređuje aktivnost kombinacije pemetrekseda i cisplatina sa kombinacijom pemetrekseda i karboplatina. Rezultati liječenja hemonaivnih pacijenata pokazuju identične stope jednogodišnjeg preživljavanja i vremena do progresije bolesti. U grupi pacijenata liječenih kombinacijom pemetrekseda i cisplatina zabilježen je objektivni odgovor kod 26,3% pacijenata, dok je kod onih liječenih kombinacijom pemetrekseda i karboplatina bio 21,7%. Jednogodišnje preživljavanje bilo je identično (63,1% naspram 64%), kao i medijana vremena do progresije bolesti (7 mjeseci naspram 6,9 mjeseci).

Kombinacija pemetrekseda i gemcitabina korišćena je u prvoj liniji liječenja pacijenata sa peritonealnim mezoteliomom i pokazuje aktivnost, čineći je opcijom za pacijente koji ne tolerišu cisplatin. U kliničkom ispitivanju faze II korišćena je kombinacija gemcitabina (1000 mg/m^2) i pemetrekseda (500 mg/m^2) svakih 21 dan, tokom 6 ciklusa ili do progresije bolesti. Potvrđen je objektivni odgovor kod 15% pacijenata (95% CI, 3,2-37,9%), pri čemu je kod tri pacijenta verifikovan parcijalni odgovor, dok je kod 50% pacijenata potvrđena kontrola bolesti. Najčešći nehematološki neželjeni efekti uključivali su umor i iscrpljenost (20%), zatvor (10%), povraćanje (10%) i dehidraciju (10%). Neutropenija (60%) je bila najčešće viđeni hematološki neželjeni efekat, dok je febrilna neutropenija verifikovana kod 10% pacijenata.

Pemetreksed korišćen kao monoterapija proizveo je obim objektivnog odgovora od 10,5% pacijenata, medijana vremena do progresije bolesti bila je šest mjeseci, a medijana ukupnog preživljavanja 14 mjeseci kod hemonaivnih pacijenata. Kod pacijenata koji su ranije liječeni hemoterapijom, zabilježen je objektivni odgovor od 12,1% i medijana vremena do progresije bolesti od 4,9 mjeseci.

Rezultati istraživanja faze II, objavljeni od strane Bymea i saradnika 1999. godine, pokazali su da je korišćenje kombinacije cisplatina (100 mg/m^2) i gemcitabina (1000 mg/m^2) svakih 28 dana proizvelo objektivni odgovor (CR | PR) u 47,6% pacijenata, stabilnu bolest u 42,8%, dok je progresija verifikovana kod 9,5% pacijenata. Medijana trajanja odgovora bila je 25 nedjelja, preživljavanje bez znakova progresije takođe 25 nedjelja, a ukupno preživljavanje 41 nedjelja. Najčešće zabilježeni neželjeni efekti bili su gastrointestinalni i hematološki.

Postoji još nekoliko aktivnih kombinacija, koje uključuju: cisplatin/doksorubicin/mitomicin C, bleomicin/intrapleuralna hijaluronidaza, cisplatin/doksorubicin, karboplatin/gemcitabin, i cisplatin/vinblastin/mitomicin C.

Korišćenje imunološke terapije, poput nivolumaba i ipilimumaba, predstavlja značajan napredak u liječenju neresektabilnog malignog pleuralnog mezotelioma (MPM). Studija

CheckMate 743 uporedila je efikasnost kombinacije nivolumaba i ipilimumaba sa standardnom hemoterapijom platinom/pemetreksedom kod 605 pacijenata, većinom sa epiteloidnom histologijom. Rezultati su pokazali medianu ukupnog preživljavanja od 18,1 mjeseca za kombinovanu terapiju, u poređenju sa 14,1 mjesec za hemoterapiju (HR 0,74). Takođe, dvogodišnja stopa preživljavanja bila je povoljnija u grupi sa kombinovanom terapijom (41% naspram 27%). Iako studija nije bila posebno dizajnirana da procjeni razlike u preživljavanju unutar histoloških podgrupa, nalazi su bili značajni za pacijente sa epiteloidnom histologijom, gdje je mediana ukupnog preživljavanja bila nešto bolja sa kombinovanom terapijom (18,7 mjeseci naspram 16,5 mjeseci), ali razlika nije bila statistički značajna (HR 0,86). Nasuprot tome, pacijenti sa nonepiteloidnom histologijom su pokazali značajno poboljšanje sa nivolumabom plus ipilimumabom (18,1 mjesec naspram 8,8 mjeseci, HR 0,46).

Ovi rezultati naglašavaju potencijal imunološke terapije za poboljšanje ishoda preživljavanja kod pacijenata sa neresektabilnim MPM, posebno kod onih sa nonepiteloidnom histologijom. Testiranje na PD-L1 nije obavezno za propisivanje imunološke terapije pacijentima sa MPM.

Multicentralna, faze 3 randomizovana studija (IFCT-GFPC-0701 MAPS) uporedila je efekte dodavanja bevacizumaba cisplatinu/pemetreksedu (uz održavanje bevacizumaba) sa samom hemoterapijom cisplatinom/pemetreksetom kod pacijenata sa neresektabilnim malignim pleuralnim mezoteliomom (MPM) i performansnim statusom 0 do 2, koji nisu imali krvarenje ili trombozu. Rezultati su pokazali da je ukupno preživljavanje povećano za 2,7 mjeseci u grupi pacijenata koji su primali bevacizumab (18,8 mjeseci) u poređenju sa grupom koja je primala samo hemoterapiju (16,1 mjesec; HR, 0,77; P = 0,0167). Međutim, neželjeni događaji trećeg do četvrtog stepena zabilježeni su kod 71% (158/222) pacijenata na bevacizumabu, u poređenju sa 62% (139/224) onih koji su primali cisplatin/pemetreksed. U grupi sa trostrukom terapijom uočeno je više slučajeva hipertenzije trećeg ili višeg stepena (23% naspram 0%), trećeg stepena proteinurije (3,1% naspram 0%) i trombotskih događaja trećeg do četvrtog stepena (6% naspram 1%).

U ažuriranjima iz 2024. godine preporučeni su režimi pemetreksed/platina sa ili bez bevacizumaba kao preferirana opcija, dok je nivolumab plus ipilimumab preferirana opcija za pacijente sa bifazičnom ili sarkomatoidnom histologijom. Kod bolesnika sa epiteloidnom histologijom, osim pobrojanih, sa visokim nivoom dokaza se navodi pemebrolizumab u kombinaciji sa cisplatinom i pemetreksedom kao terapijska opcija.

Liječenje u narednim fazama liječenja

Ograničeni su podaci dostupni za vođenje hemoterapije druge linije i dalje (kasnija) kod pacijenata sa MPM. Podaci sugerišu da nivolumab sa (ili bez) ipilimumaba može biti koristan kao kasnija sistemska terapija za pacijente sa MPM koji nisu primali prethodnu imunoterapiju. Stope odgovora su bile niske sa kasnijom hemoterapijom (7%–20%), iako su nešto više sa novim režimima imunoterapije.

CONFIRM randomizovana studija faze 3 koja je ocjenjivala nivolumab (67%) u poređenju sa placebo grupom (33%) kod 332 pacijenta sa MPM kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon hemoterapije na bazi platine. Većina učesnika imala je pleuralni mezoteliom (95%) i epiteloidnu histologiju (88%). Značajan dio pacijenata (56%) primio je terapiju treće linije. Mediana ukupnog preživljavanja za pacijente koji su primali nivolumab bila je 10,2 mjeseca (95% CI, 8,5–12,1), u poređenju sa 6,9 mjeseci (95% CI, 5,0–8,0) u placebo grupi (HR, 0,69;

95% CI, 0,52–0,91). Neželjeni događaji trećeg ili višeg stepena javili su se kod 3% pacijenata koji su primali nivolumab (uključujući dijareju i reakcije povezane sa infuzijom), dok su ozbiljni neželjeni događaji bili slični između grupa (41% za nivolumab naspram 44% za placebo).

IFCT-1501 MAPS2 randomizovana studija uključivala je 125 pacijenata i ocjenjivala je nivolumab sa (ili bez) ipilimumaba kao terapiju nakon prve linije liječenja. Ažurirani rezultati su pokazali da je mediana ukupnog preživljavanja bila 15,9 mjeseci (95% CI, 10,7–nije dostignuto) u grupi sa nivolumabom/ipilimumabom, u poređenju sa 11,9 mjeseci (95% CI, 6,7–17,7) sa nivolumabom samim. Stope ukupnog preživljavanja poslije 12 mjeseci bile su 58% za grupu sa nivolumabom/ipilimumabom i 49% za nivolumab sam. Ukupna stopa odgovora bila je 28% (95% CI, 16%–40%) za nivolumab/ipilimumab naspram 19% (95% CI, 8%–29%) za nivolumab sam. Stopa kontrole bolesti posle 12 nedjelja bila je 52% za grupu sa nivolumabom/ipilimumabom u poređenju sa 40% za nivolumab sam. Viši nivoi PD-L1 bili su povezani sa boljim stopama odgovora, posebno nivoi od 25% ili više; međutim, veoma visoki nivoi PD-L1 (50% ili više) zabilježeni su kod samo nekoliko pacijenata. U grupi sa nivolumabom/ipilimumabom bilo je više neželjenih događaja trećeg do četvrtog stepena (26% naspram 14% za nivolumab sam), a tri smrti povezane sa terapijom prijavljene su u ovoj grupi (metabolička encefalopatija, fulminantni hepatitis i akutna bubrežna insuficijencija).

Holandska studija (INITIATE) faze 2 ocjenjivala je nivolumab/ipilimumab kao terapiju nakon prve linije kod pacijenata sa MPM. Rezultati su pokazali stopu kontrole bolesti od 68% poslije 12 nedjelja (23/34; 95% CI, 50%–83%); 29% (10/34) je imalo parcijalni odgovor, a 38% (13/34) pacijenata imalo je stabilnu bolest. Neželjeni događaji trećeg stepena povezani sa terapijom prijavljeni su kod 34% (12/35) pacijenata; a 94% (33/34) pacijenata imalo je neželjene događaje povezane sa terapijom.

PROMISE-meso studija uporedila je terapiju sa pembrolizumabom naspram gemcitabina ili vinorelbina kod 144 pacijenata sa relapsom MPM nakon progresije bolesti na hemoterapiji na bazi platine. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju između grupa (HR, 1,12; 95% CI, 0,74–1,69; $P = 0,59$).

Druga, randomizovana studija faze 3, procjenila je terapiju sa pemetreksedom naspram najbolje potporne njege, samostalno kod 243 pacijenta sa malignim pleuralnim mezoteliomom (MPM) kod kojih je došlo do progresije bolesti prethodno liječeni sitemskom terapijom. Mediana ukupnog preživljavanja nije bila statistički značajna između dvije grupe (8,4 mjeseca za pemetreksed naspram 9,7 mjeseci; $P = 0,74$), vjerovatno zbog mogućnosti prelaska pacijenata na pemetreksed. Podaci sugerišu da ponovna primjena režima na bazi pemetrekseda je efikasna ako su pacijenti imali dobar odgovor na prvu liniju terapije.

Terapija zračenjem

Vrlo je izazovno tačno i sigurno primijeniti zračenje na cijelu pleuralnu površinu bez oštećenja radioosjetljivih struktura. U slučajevima sa ograničenom ili bez resekcije bolesti (npr. kada su pluća intaktna), konvencionalno zračenje visoke doze na cijelu hemitorakalnu regiju nije pokazalo poboljšanje preživljavanja i povezano je sa značajnom toksičnošću. Kod pacijenata sa MPM, zračenje se može koristiti kao dio multimodalnog režima; međutim, zračenje samo nije preporučeno kao jedini oblik liječenja. Takođe se može primijeniti kao palijativna terapija

za ublažavanje bolova u grudima, bronhijalne ili ezofagalne opstrukcije, kao i za druge simptomatske lokacije povezane sa MPM, poput metastaza u kostima ili mozgu.

Jedno kliničko ispitivanje faze 3 procijenilo je postoperativno radikalno IMRT u poređenju sa palijativnim zračenjem nakon poštredne hirurgije i hemoterapije kod 108 pacijenata sa MPM. Dvogodišnja stopa ukupnog preživljavanja bila je 58% u IMRT grupi naspram 28% u grupi sa palijativnim zračenjem (HR, 0.54; 95% CI, 0.31–0.95; $P = .031$). U IMRT grupi, 11 pacijenata imalo je akutnu toksičnost stepena 3 ili veću; 17 pacijenata imalo je kasnu toksičnost stepena 3 do 4. Jedan pacijent je umro. Kliničko ispitivanje faze 2 (IMPRINT) procijenilo je sigurnost polu-torakalnog IMRT-a kod pacijenata sa MPM, primenjenog nakon indukcijske hemoterapije i hirurgije. Pneumonitis izazvan zračenjem, koji je bio reverzibilan kortikosteroidima, prijavljen je kod 30% (95% CI, 14%–50%) pacijenata (stepen 2 kod 6 pacijenata, stepen 3 kod 2 pacijenta). Većina pacijenata imala je MPM stepena III ili IV; većina evaluabilnih pacijenata imala je parcijalnu resekciju. Kod pacijenata sa resektabilnim tumorima, dvogodišnje ukupno preživljavanje iznosilo je 59%. Mastiodalna nodalna insuficijencija dogodila se kod 22% (6/27) pacijenata; udaljena progresija dogodila se kod 48% (13/27) pacijenata. Drugo ispitivanje procijenilo je postoperativni polu-torakalni IMRT nakon hirurgije štednje pluća i cisplatine/pemetrekseda kod 69 pacijenata sa MPM. Pacijenti su primili ili proširenu resekciju (35) ili parcijalnu pleurektomiju (34); dvogodišnje ukupno preživljavanje iznosilo je 65% i 64%, redom. Pneumonitis stepena 2 do 3 dogodio se kod 20% pacijenata; jedan pacijent je umro od pneumonitisa. Na osnovu ovih ispitivanja, NCCN panel preporučuje da se polu-torakalni pleuralni IMRT može razmotriti nakon indukcijske hemoterapije i resekcije kod određenih pacijenata sa MPM, ako se radi u centrima sa ekspertizom u ovoj tehnici.

Doza zračenja treba da bude prilagođena svrsi liječenja, a potrebno je konzilijarno izabrati najprikladnije vrijeme za primjenu zračenja (npr. nakon hirurške intervencije, sa ili bez hemoterapije). Nakon ekstrapleuralne pneumonektomije (EPP), adjuvantno zračenje može smanjiti lokalnu stopu recidiva.

Postoji kontroverza oko toga da li je neposredno (profilaktičko) zračenje korisno za sprečavanje recidiva na mestu instrumenta nakon pleuralne intervencije. Starija francuska studija izvještava da je profilaktičko zračenje bilo korisno za sprečavanje recidiva, ali dvije druge studije nisu našle nikakvu korist. Kliničko ispitivanje faze 3 (SMART studija) uporedilo je profilaktičku radioterapiju sa odloženom radioterapijom kako bi se procijenila stopa recidiva kod pacijenata koji su imali procedure za MPM. Pacijenti u grupi sa odloženim zračenjem nisu primili zračenje sve dok metastaze na mjestu procedure nisu postale očigledne. Podaci nisu pokazali razliku u recidivu na mjestu procedure u grupi sa profilaktičkim zračenjem (9% [9/102]) naspram grupe sa odloženim zračenjem (16% [16/101]) (odds ratio [OR], 0.51; 95% CI, 0.19–1.32). Pored toga, profilaktičko zračenje nije poboljšalo kvalitet života, smanjilo bol u grudima ili smanjilo potrebu za analgeticima. Međutim, ako pacijenti nisu primili hemoterapiju, profilaktičko zračenje je smanjilo rizik od metastaza na mjestu procedure (OR, 0.16; 95% CI, 0.02–0.93; $P = .021$). Postoperativne doze zračenja nakon EPP su od 45 do 60 Gy u 1.8 do 2 Gy, sa višom dozom za područja višeg rizika. Za pacijente sa bolovima u grudima usljed MPM, ukupne doze od 20 do 40 Gy čine se efikasnim u pružanju olakšanja od bolova.

Pleuralni IMRT omogućava konformalno zračenje visoke doze i poboljšanu pokrivenost hemitoraksa koji je u riziku. Napredne tehnologije, kao što su zračenje vođeno slikom (IGRT),

moгу se koristiti za tretmane koji ukljuĉuju IMRT ili helicalnu tomoterapiju (HT), stereotaktiĉku radiosurgiju (SRS) ili stereotaktiĉku terapiju zraĉenjem (SBRT). Terapija protonima sa modulisanom intencitetom (IMPT) takoĉe moţe biti korišćena. Zraĉenje suprotnog pluća treba minimizovati, jer fatalni pneumonitis moţe nastati sa IMRT-om ako se stroga ograniĉenja ne primjenjuju.

Trimodalitetna terapija

Ona ukljuĉuje kombinaciju sve tri standardne strategije (hirurgija, hemoterapija, zraĉenje). Rezultati istraţivanja u kojem je korišćena ekstrapleuralna pneumonektomija nakon ĉega je slijedila kombinacija hemo i radioterapije pokazuju da je postignuto dvogodišnje preţivljavanje kod 45% dok je preţivljavanje nakon 5 godina dokazano kod 22% pacijenata. Signifikantan (negativan) prognostiĉki faktor u tom istraţivanju je bila zahvaćenost limfnih ĉvorova. Epitelni podtip imao je bolje preţivljavanje u poreĉenju sa sarkomatoidnim ili miješanim tipom (65% naspram 20% nakon 2 godine, te 27% naspram 0% nakon 5 godina). Preţivljavanje analizirano prema "Brigham" inscenaciji sistemu: 22 mjeseca stadijum I, 17 mjeseci stadijum II, 11 mjeseci stadijum III. Mediana ukupnog preţivljavanja bila je 17 mjeseci kod pacijenata sa stadijumom III bolesti. Mediana ukupnog preţivljavanja je bila 17 mjeseci, registrovano 2-godišnje preţivljavanje 36%, a 5-godišnje 14%.

Literatura

1. James Stevenson, David S. Ettinger, Douglas E. Wood, Dara L. Aisner, Wallace Akerley, Jessica R. Bauman, Ankit Bharat, Debora S. Bruno, Joe Y. Chang, Lucian R. Chirieac, Malcolm DeCamp, Aakash Desai, Thomas J. Dilling, Jonathan Dowell, Gregory A. Durm, Marina C. Garassino, Scott Gettinger, Travis E. Grotz, Matthew A. Gubens, Rudy P. Lackner, Michael Lanuti, Jules Lin, Billy W. Loo Jr, Christine M. Lovly, Fabien Maldonado, Erminia Massarelli, Daniel Morgensztern, Trey C. Mullikin, Thomas Ng, Gregory A. Otterson, Dawn Owen, Sandip P. Patel, Tejas Patil, Patricio M. Polanco, Gregory J. Riely, Jonathan Riess, Theresa A. Shapiro, Aditi P. Singh, Alda Tam, Tawee Tanvetyanon, Jane Yanagawa, Stephen C. Yang, Edwin Yau, Kristina Gregory, Lisa Hang: NCCN Guidelines® Insights: Mesothelioma: Pleural, Version 1.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 22 Issue 2 | March 2024
2. Grogg JB, Fronzaroli JN, Oliveira P, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes in men with mesothelioma of the tunica vaginalis testis: analysis of published case-series data. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147:2671–2679.
3. Junjie Huang, Wing Sze Pang, Mellissa Withers, Martin C.S. Wong, Global Incidence, Risk Factors, and Temporal Trends of Mesothelioma: A Population-Based Study. *Mesothelioma* Volume 18, Issue 6p792-802 June 2023.
4. Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in the 21(st) century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9:S28-S38.
5. Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, et al. Mesothelioma in the United States: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol* 2016;8:743-750.

6. Zofia Lewandowska, Dariusz M. Kowalski, Diagnosis and treatment of pleural mesothelioma. State of the art 2024
7. American Society of Clinical Oncology. Mesothelioma: Diagnosis. 07/2017. Accessed at www.cancer.net/cancer-types/mesothelioma/diagnosis on October 26, 2018.
8. Jain SV, Wallen JM. Cancer, Mesothelioma, Malignant. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-2018 Jul 18.
9. Grogg JB, Fronzaroli JN, Oliveira P, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes in men with mesothelioma of the tunica vaginalis testis: analysis of published case-series data. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147:2671–2679.
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021
11. Marchevsky AM, Khoor A, Walts AE, et al. Localized malignant mesothelioma, an unusual and poorly characterized neoplasm of serosal origin: best current evidence from the literature and the International Mesothelioma Panel. *Mod Pathol* 2020;33:281-296.
12. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2014;38:13-22.
13. Hung YP, Dong F, Dubuc AM, et al. Molecular characterization of localized pleural mesothelioma. *Mod Pathol* 2020;33:271-280.
14. Berg KB, Churg A. GATA3 immunohistochemistry for distinguishing sarcomatoid and desmoplastic mesothelioma from sarcomatoid carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1221-1225.
15. Quetel L, Meiller C, Assie JB, et al. Genetic alterations of malignant pleural mesothelioma: association to tumor heterogeneity and overall survival. *Mol Oncol* 2020;14:1207-1223.
16. Hung YP, Dong F, Watkins JC, et al. Identification of ALK rearrangements in malignant peritoneal mesothelioma. *JAMA Oncol* 2018;4:235-238. Lawek Berzenji, Paul E. Van Schil, Laurens Carp; The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(5):543-549. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 2011;71:75-81.
17. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011;12:763-772.
18. Kindler HD et al., Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(13): 1343-1373
19. Lim E et al., MARS 2: a multicentre randomised trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no (extended) pleurectomy decortication of patients with malignant pleural mesothelioma. WCLC 2023, abstract PL03.10
20. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.

21. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2008;19:370-373.
22. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24:1443-1448.
23. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008;3:756-763.
24. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:375-386.
25. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501MAPS2): a multicentre, open-label, randomized, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:239-253.
26. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, Phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405-1414.
27. Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2013;109:552-558.
28. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al; CONFIRM trial investigators. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1530-1540.
29. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomized, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:239-253.
30. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:260-270.
31. Popat S, Felip E, Dafni U, et al. BEAT-meso: A randomized phase III study of bevacizumab and standard chemotherapy with or without atezolizumab, as first line treatment for advanced pleural mesothelioma—Results from the ETOP 13-18 trial. *J Clin Oncol* 2024; 42(suppl 17; abstr LBA8002).
32. S. Popat, A. Curioni-Fontecedro, U. Dafni, R. Shah, M. O'Brien, A. Pope, P. Fisher, J. Spicer, A. Roy, D. Gilligan, O. Gautschi, E. Nadal, W. D. Janthur, R. López Castro, R. García Campelo, S. Rusakiewicz, I. Letovanec, V. Polydoropoulou, H. Roschitzki-Voser, B. Ruepp, A. Gasca-Ruchti, S. Peters, A. Stahel; A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Annals of oncology*. Volume 31 - Issue 12 – 2020.
33. Gupta V, Mychalczak B, Krug L, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1045-1052.

34. Gupta V, Krug LM, Laser B, et al. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:746-750.
35. Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1094-1104.
36. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2016;34:2761-2768.