



Klinička obilježja i preživljenje bolesnika s malignim mezoteliomom pleure – iskustvo jednog centra

Clinical characteristics and survival of patients with malignant pleural mesothelioma: a single center study

Goran Glodić¹, Antun Koprivanac¹, Anton Mažuranić², Tomislav Dujmović³, Ante Marušić⁴, Sanja Pleština^{1,5}, Suzana Kukulj^{1,2,6}, Lela Bitar¹, Fran Seiwerth¹, Sven Seiwerth⁷, Luka Brčić⁸, Dinko Stančić Rokotov^{2,9}, Zoran Janevski^{2,9}, Željko Djaković⁹, Feđa Džubur¹, Mateja Janković Makek¹, Gzim Redžepi¹, Miroslav Samaržija¹, Marko Jakopović¹

¹Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

³Klinička bolnica Merkur, Zagreb

⁴Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb

⁵Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

⁶Medicinski fakultet, Sveučilište u Mostaru

⁷Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

⁸Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Grazu

⁹Klinika za torakalnu kirurgiju Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori

MEZOTELIOM – dijagnoza, liječenje, patologija;
PLEURALNI TUMORI – dijagnoza, liječenje, patologija;
TUMORSKI STADIJ; AZBEST – toksičnost;
MULTIMODALNO LIJEČENJE;
TORAKALNI KIRURŠKI ZAHVATI;
PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI
– terapijska uporaba; RADIOTERAPIJA;
PLEURODEZA; TALK; ANALIZA PREŽIVLJENJA;
KAPLAN-MEIEROVA ANALIZA

Descriptors

MESOTHELIOMA – diagnosis, pathology, therapy;
PLEURAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy;
NEOPLASM STAGING; ASBESTOS – toxicity;
COMBINED MODALITY THERAPY; THORACIC SURGICAL
PROCEDURES; ANTINEOPLASTIC COMBINED
CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – therapeutic use;
RADIOTHERAPY; PLEURODESIS; TALC;
SURVIVAL ANALYSIS; KAPLAN-MEIER ESTIMATE

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.
<https://orcid.org/0000-0002-4815-7512>
Klinika za plućne bolesti Jordanovac,
Jordanovac 104, 10000 Zagreb, Hrvatska;
e-pošta: marko.jakopovic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 24. travnja 2019.,
prihvaćeno 3. veljače 2020.

SAŽETAK. Maligni pleuralni mezoteliom rijetka je i agresivna primarna novotvorina mezotelinih stanica pleure. Glavni rizični čimbenik je izloženost azbestu, najčešće uz latenciju od 30–50 godina. Unatoč terapiji medijan preživljenja je od 4 do 18 mjeseci, ovisno o izvoru. Cilj istraživanja bio je odrediti karakteristike bolesnika oboljelih od malignoga pleuralnog mezotelioma te ishode njihova liječenja na KBC Zagreb u razdoblju od 1999. do 2012. godine. Ispitane su karakteristike 101 bolesnika dijagnosticiranog i liječenog na KBC Zagreb u razdoblju od rujna 1999. do rujna 2012. Analizirali smo ukupno preživljenje (OS), preživljenje bez progresije bolesti (PFS) te preživljenje ovisno o histološkom podtipu tumora, dobi, kliničkom stadiju, pleurodezi talkom i modalitetu liječenja. Koristili smo Kaplan-Meierovu metodu za izradu krivulje preživljenja. 89 bolesnika bilo je muškog, 12 ženskog spola, a medijan dobi 62 godine. Prema TNM klasifikaciji stadij IV je utvrđen kod 69,3%, stadij III kod 26,73%, te stadij II kod samo 3,96% bolesnika. 73,26% bolesnika imalo je epitelioidni, 4,95% sarkomatoidni, 1% mješoviti te 20,79% NOS (nespecificirani) histološki podtip bolesti. Kirurški je liječeno 14,85% bolesnika, kemoterapijom 55,44%, dok je radioterapija primijenjena kod 9,9% bolesnika. Medijan OS iznosi 11 mjeseci, dok je PFS 10 mjeseci. Prema histološkom podtipu medijan OS iznosio je 11 mjeseci za epitelioidni, 12,5 za NOS te 5,5 za sarkomatoidni, a prema kliničkom stadiju 7 mjeseci za stadij II, 17,5 mjeseci za stadij III te 11 mjeseci za stadij IV. Medijan OS bio je dulji u skupini bolesnika mlađoj od 65 godina (12 naspram 8,5 mjeseci, $p=0.28$), skupini sa učinkom pleurodezom (13 naspram 7,5 mjeseci, $p=0.06$) te u skupini liječenoj kemoterapijom (12,5 naspram 7,5 mjeseci, $p=0.10$). Očekivano preživljenje bolesnika oboljelih od malignoga pleuralnog mezotelioma u Republici Hrvatskoj u skladu je s podatcima iz literature. Ispitane metode liječenja relativno skromno utječu na preživljenje bolesnika.

SUMMARY. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive tumor that develops from the mesothelial cells lining the pleural cavity. The most relevant risk factor is asbestos exposure. Despite therapy the median survival is poor ranging from four to 18 months. The aims and objectives of this study were to assess the clinical characteristics and survival of patients with MPM treated at UHC Zagreb. This study included 101 patients diagnosed and treated for MPM at UHC Zagreb from September 1999 to September 2012. We analyzed the overall survival (OS), progression free survival (PFS) and OS depending on histological subtype, clinical stage, age, treatment method and pleurodesis performed using the Kaplan-Meier method. Eighty-nine patients were male and 12 female with the median age of 62 years. Using the TNM staging system, 69.3% were stage IV, 26.73% were stage III and 3.96% were stage II. 73.26% of MPM were epithelioid, 4.95% sarcomatous and 20.79% were NOS (non otherwise specified) histological subtype. 14.85% of patients had surgery, 55.44% of patients received chemotherapy and 9.9% radiotherapy. Median OS was 11 months and PFS was ten months. OS by histological subtype was 11 months for epithelioid, 12.5 months for NOS and 5.5 months for sarcomatous MPM. OS by TNM stage was seven months for stage II, 17.5 months for stage III and 11 months for stage IV disease. Median OS was longer for patients younger than 65 (12 vs. 8.5 months, $p=0.28$), patients treated with pleurodesis (13 vs. 7.5 months, $p=0.06$) and patients who received chemotherapy (12.5 vs. 7.5 months, $p=0.10$). The overall survival and prognosis of patients with malignant pleural mesothelioma in Croatia is poor in accordance with the literature. The studied treatment methods offer only a modest survival benefit to our patients.

Maligni mezoteliom rijetka je i agresivna primarna novotvorina koja se razvija iz mezotelinih stanica pleure i peritoneuma. Više od 90% prijavljenih slučajeva malignog mezotelioma dijagnosticirano je na pleuri.^{1–3} Incidencija malignoga pleuralnog mezotelioma (MPM) pokazuje različite obrasce prostorne raspodjele u pojedinim dijelovima svijeta. U općoj svjetskoj populaciji ona iznosi 2–3 slučaja na 100.000 stanovnika godišnje, dok je u Republici Hrvatskoj stopa incidencije malignoga pleuralnog mezotelioma 1,8 slučaja na 100.000 stanovnika za 2015. godinu – 3,4/100.000 među muškarcima, 0,4/100.000 među ženama. Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) u 2015. godini zabilježeno je 77 novih slučajeva mezotelioma u Republici Hrvatskoj.⁴ Njegova incidencija među osobama okupacijski izloženim azbestu veća je i do 40 puta. Rizik za razvoj malignog mezotelioma na razini pojedinog bolesnika ovisan je o dobi i raste desetljećima nakon izlaganja azbestu.⁵ Uzevši u obzir podatke o latenciji, unatoč trendu smanjenja korištenja azbesta u industriji i aktualnim zabranama, može se očekivati stagnacija ili čak vršni porast incidencije ove bolesti u razdoblju od 2010. do 2030. godine.

Maligni pleuralni mezoteliom gotovo uvijek ima vrlo nepovoljan tijek i prognozu. Medijan preživljenja iznosi od 4 do 13 mjeseci za neliječene bolesnike, odnosno od 6 do 18 mjeseci za liječene bolesnike, neovisno o terapijskom pristupu.^{6–8}

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti karakteristike bolesnika s dijagnosticiranim malignim pleuralnim mezoteliomom te ishod njihova liječenja u Klinici za plućne bolesti Jordanovac Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 1999. do 2012. te usporediti dobivene podatke s podacima iz svjetske literature. Napravili smo sveobuhvatan pregled koristeći podatke prikupljene tijekom navedenih trinaest godina, što je bilo potrebno zbog niske učestalosti malignog mezotelioma pleure. Specifični ciljevi su bili ispitivanje utjecaja različitih kemoterapijskih protokola, pleurodeze talkom, operativnih zahvata te kliničkih i patohistoloških karakteristika mezotelioma na preživljenje bolesnika.

Budući da je maligni pleuralni mezoteliom rijetka bolest, svako provedeno i objavljeno istraživanje koje obuhvaća veći broj bolesnika pridonosi razumijevanju bolesti te razvoju i uspostavljanju novih vrijednih spoznaja.

Materijali i metode

U istraživanje je uključen 101 bolesnik s dijagnozom MPM koji je liječen u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb u razdoblju od rujna 1999. do rujna 2012. godine. Podatci koji su obrađeni prikupljeni su iz povijesti bolesti bolesnika. Statistička

analiza napravljena je uz pomoć programa IBM SPSS Statistics V21.0. Preživljenja (OS – engl. *overall survival*, ukupno preživljenje i PFS – engl. *progression free survival*, preživljenje bez progresije bolesti) analizirali smo koristeći Kaplan-Meierovu metodu za izradu krivulje preživljenja. Za sve podatke izračunali smo aritmetičku sredinu i medijan te standardnu devijaciju u mjesecima. Utjecaj određenih čimbenika na preživljenje izračunali smo koristeći *log-rank* test. Kao statistički značajne uzimali smo u obzir rezultate kojima je „*p*” vrijednost bila manja od 0,05. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom uz suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.

Rezultati

Medijan dobi pri dijagnozi ove skupine bolesnika bio je 62 godine (najmlađi je dijagnosticiran s 27 godina, a najstariji s 82 godine) dok je aritmetička sredina dobi pri dijagnozi 61,12 godina. Od 101 bolesnika 88,11% (89) je muškog spola, a samo 11,88% (12) ženskog.

Od 101 bolesnika 55,44% (56) je dijagnosticirano videotorakoskopijom (engl. *video assisted thoracoscopy* – VATS), 35,64% (36) torakotomijom, 7,92% (8) pleuralnom biopsijom te 0,99% (1) mini torakotomijom. Svim bolesnicima određen je histološki podtip tumora: 73,26% (74) imalo je epiteloidni mezoteliom, 4,95% (5) sarkomatoidni, 1 mješoviti te 20,79% (21) NOS (engl. *not otherwise specified*; maligni pleuralni mezoteliom nespecifične histološke slike).

Klinički stadij određen je kompjuteriziranom tomografijom (CT) toraksa. Prema TNM klasifikaciji klinički stadij IV utvrđen je kod 69,30% (70) bolesnika, stadij III kod 26,73% (27) bolesnika te stadij II kod samo 3,96% (4) bolesnika. (Tablica 1)

Kirurški je liječeno ukupno 14,85% (15) bolesnika, njih 8 isključivo kirurški, dok je kod 7 bolesnika uz kirurško liječenje primijenjena i kemoterapija i radioterapija. Od 15 operativnih zahvata izvedene su 4 dekortikacije pleure, 2 parcijalne pleurektomije, 2 pleurektomije/dekortikacije, 2 operacije redukcije tumorske mase, 2 resekcije dijafragme i rebara, 1 lobektomija s resekcijom dijafragme te 1 pulmektomija s pleurektomijom.

Kemoterapiju je primilo 55,44% (56) bolesnika, njih 42,57% (43) kao jedini modalitet liječenja. 37,62% (38) bolesnika primilo je kemoterapiju kao prvu liniju liječenja, a 4,95% (5) kao drugu liniju liječenja. 35,64% (36) nije uopće liječeno kemoterapijom, dok za 8,91% (9) bolesnika ne postoji pouzdani podatak. (Tablica 2)

14,85% (15) bolesnika liječeno je kombinacijom cisplatine i doksorubicina, 12,87% (13) kombinacijom cisplatine i gemcitabina, 6,93% (7) bolesnika kombinacijom pemetrekseda i cisplatine te 5,94% (6) bole-

TABLICA 1. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

TABLE 1. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

Parametri / Clinical characteristics		N (ukupno / total 101)	%
Spol / Sex	Muškarci / Male	89	88,11
	Žene / Female	12	11,88
Prosjeak godina / Average age	Muškarci / Male	61.14*	57,88 – 63,03**
	Žene / Female	61*	53,28 – 68,72**
Dob / Age	< 65	60	59,40
	> 65	41	40,59
Izloženost azbestu / Asbestos exposure	Da / Yes	15	14,85
	Ne / No	38	37,62
	Ne može se odrediti / No data available	48	47,52
Histološki tip tumora / Tumor histology	Epiteloidni / Epitheloid	74	73,26
	Sarkomatoidni / Sarcomatous	5	4,95
	Mješoviti tip / Biphasic	1	0,99
	NOS	21	20,79
Klinički stadij (TNM) / Clinical stage (TNM)	II	4	3,96
	III	27	26,73
	IV	70	69,30
Zahvaćena strana prsišta / Tumor site	Lijeva / Left	37	36,63
	Desna / Right	64	63,36
Pleurodeza talkom / Talc pleurodesis	Učinjena / Performed	48	47,52
	Nije učinjena / Not performed	53	52,48
Pleuralni izljev pri dijagnozi / Pleural effusion at diagnosis	Prisutan / Present	72	71,28
	Nije prisutan / Not present	29	28,71
Način postavljanja dijagnoze / Diagnosis made by	VATS	57	56,44
	Biopsija pleure / Pleural biopsy	8	7,92
	Torakotomija / Thoracotomy	35	34,65
	Mini torakotomija / Mini thoracotomy	1	0,99

* aritmetička sredina / mean

** 95% interval pouzdanosti / 95% confidence interval

TABLICA 2. LIJEČENJE

TABLE 2. TREATMENT PROTOCOLS

Način liječenja / Treatment protocol	N	%
Samo kemoterapija / Chemotherapy – sole treatment	43	42,57
Samo kemoterapija, 1 linija / 1 st line chemotherapy	38	37,62
Samo kemoterapija, 2 linije / 2 nd line chemotherapy	5	4,95
Kemoterapija + radioterapija / Chemotherapy and radiation therapy	10	9,90
1 linija kemoterapije + radioterapija / 1 st line chemotherapy with radiation therapy	7	6,93
2 linije kemoterapije + radioterapija / 2 nd line chemotherapy with radiation therapy	3	2,97
Kirurgija / Surgical treatment	15	14,85
Samo kirurgija / Surgery with no adjuvant treatment	8	7,92
Kirurgija + kemoterapija / Surgical treatment with adjuvant chemotherapy	3	2,97
Kirurgija + nepoznato / Surgery and adjuvant treatment	1	0,99
Trimodalna terapija (kirurgija + kemoterapija + radioterapija) / Trimodal therapy – surgical treatment with adjuvant chemoradiotherapy	3	2,97

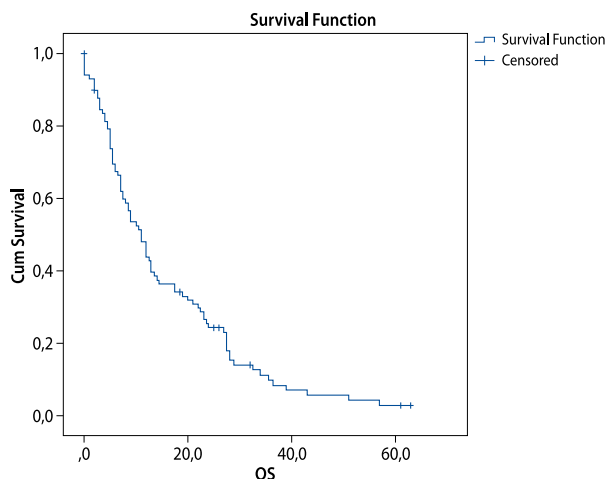
snika epirubicinom. Kod 9,90% (10) bolesnika primijenjena je radioterapija uz kemoterapiju, 6,93% (7) bolesnika primilo je kemoterapiju uz radioterapiju kao prvu liniju liječenja, 2,97% (3) kao drugu liniju.

Medijan PFS je bio 10 mjeseci (7,4 – 12,6). Medijan PFS prema histologiji iznosio je 10 (7,0 – 13,0) mjeseci za epiteloidni, 11,00 (6,8 – 15,2) za NOS te 5,5 mjeseci (0,9 – 10) za sarkomatoidni tip mezotelioma. Prema kliničkom stadiju PFS iznosio je 7,0 (4,9 – 9,1) za stadij II, 17,5 (10,5 – 24,5) za stadij III te 8,5 (6,2 – 10,8) mjeseci za stadij IV. Medijan OS bolesnika liječenih od malignog pleuralnog mezotelioma bio je 11 mjeseci (8,2 – 13,8). (Slika 1)

Medijan OS prema histološkom podtipu tumora iznosio je 11 mjeseci (8,1 – 13,9) za epiteloidni mezoteliom, 12,5 (8,4 – 16,6) za NOS i 5,5 (0,9 – 10,1) za sarkomatoidni (p=0.08). (Slika 2)

Medijan OS po kliničkom stadiju iznosio je 7 mjeseci (4,9 – 9,1) za stadij II, 17,5 (10,5 – 24,5) mjeseci za stadij III te 11,00 (8,2 – 13,8) za stadij IV (p=0,33). (Slika 3)

Ispitali smo utjecaj pleurodeze talkom, spola, različitih modaliteta terapije, izloženosti azbestu, dobi, izljeva te primjene kirurškog liječenja na ukupno preživljenje. (Tablica 3)



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cumulative survival;
OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

SLIKA 1. KAPLAN-MEIER KRIVULJA UKUPNOG PREŽIVLJENJA ZA SVE BOLESNIKE (N=101).

FIGURE 1. KAPLAN-MEIER CURVE OF OVERALL SURVIVAL FOR ALL PATIENTS STUDIED (N=101)

Bolesnici muškog spola imali su medijan OS 10,5 (6,97 – 14,03), a ženskog spola 11 mjeseci (8,84 – 13,16) ($p=0,98$). Medijan OS u skupini bolesnika mlađih od 65 iznosio je 12,00 (8,88 – 15,12) mjeseci, a u skupini starijoj od 65 bio je 8,5 (3,17 – 13,84) ($p=0,28$). (Slika 4)

Skupina sa zabilježenom izloženošću azbestu u anamnezi imala je medijan OS 13,00 (10,10 – 11,61) mjeseci, a skupina bez zabilježene izloženosti azbestu 7,5 (3,39 – 11,61) ($p=0,74$).

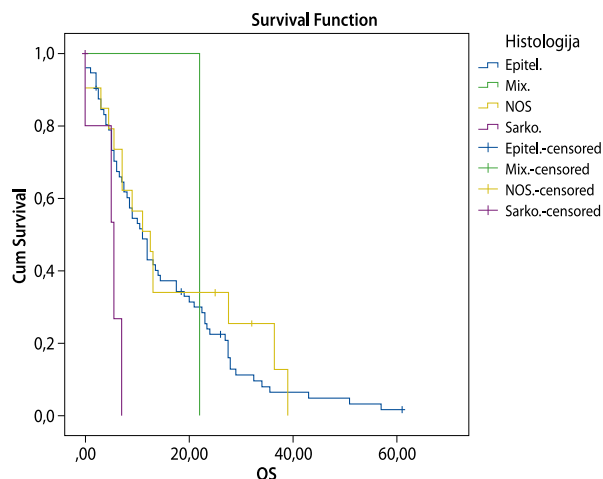
Bolesnici koji su liječeni kemoterapijom imali su medijan OS 12,5 mjeseci (8,94 – 16,06), u usporedbi sa 7,5 (4,80 – 9,20) mjeseci onih koji nisu liječeni ($p=0,10$). Medijan OS prema vrsti kemoterapije iznosio je 13,00 (8,15 – 17,86) za kombinaciju gemcitabina i cisplatinu, 12,5 (8,08 – 16,92) za doksorubicin i cisplatinu te 3,5 (0,00 – 7,7) za epirubicin ($p=0,18$). (Slika 5)

Prisutnost pleuralnog izljeva pri dijagnozi nije utjecala na medijan OS (11,00 mjeseci (7,51 – 14,49) kod skupine sa izljevom, odnosno 11,00 mjeseci (6,07 – 15,93) kod skupine bez pleuralnog izljeva ($p=0,23$)). Bolesnici s učinkom pleurodeze imali su medijan OS 13 mjeseci (6,99 – 19,00), a oni bez učinjene pleurodeze 7,5 (4,59 – 10,42) ($p=0,06$). (Slika 6)

U bolesnika liječenih kirurškom terapijom medijan OS bio je 7,00 (4,28 – 9,72) mjeseci, bez kirurške terapije 11,00 (8,50 – 13,50) ($p=0,29$).

Rasprava

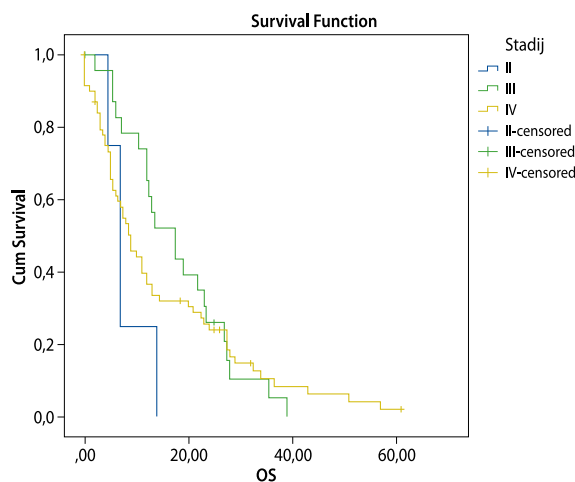
Maligni pleuralni mezoteliom agresivna je i podmukla zloćudna novotvorina koja se razvija iz mezo-



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cumulative survival;
OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months;
Epitel. – epitelioidni mezoteliom / epitheloid MPM;
Mix. – mješoviti tip mezotelioma / mixed histology;
Sarko. / Sarco. – sarkomatoidni mezoteliom. / sarcomatous MPM

SLIKA 2. KAPLAN-MEIER KRIVULJE PREŽIVLJENJA PREMA HISTOLOŠKOJ SLICI TUMORA

FIGURE 2. KAPLAN-MEIER CURVE OF SURVIVAL DEPENDING ON THE HISTOLOGICAL SUBTYPE OF MPM



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cumulative survival;
OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

SLIKA 3. KAPLAN-MEIER KRIVULJE PREŽIVLJENJA PREMA TNM STADIJU TUMORA

FIGURE 3. KAPLAN-MEIER SURVIVAL CURVE DEPENDING ON TNM STAGE

telnih stanica pleure. Glavni etiološki čimbenik za razvoj MPM-a je izloženost azbestu, zbog čega je MPM najveći zdravstveni problem u zemljama u razvoju. Iako se u Hrvatskoj azbest koristi sve manje, incidencija MPM-a ne opada zbog činjenice da se MPM javlja desetima godina nakon izloženosti azbestu. Ovisno o izvoru, prosječno vrijeme pojave MPM-a nakon izlaganja azbestu procjenjuje se na 30 do 50 godina.⁵ Podatak o prethodnoj izloženosti azbestu prisutan je u

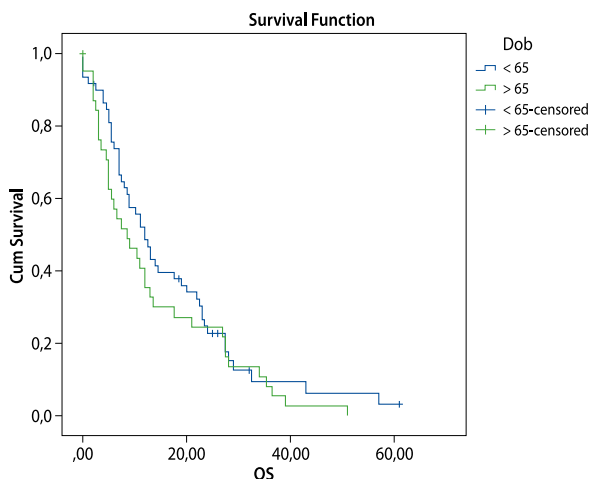
TABLICA 3. PODATCI O POVEZANOSTI KLINIČKIH FAKTORA I UKUPNOG PREŽIVLJENJA

TABLE 3. CLINICAL FACTORS, TREATMENT AND MEDIAN OVERALL SURVIVAL

Parametri / Clinical factors and treatment modality		Medijan preživljenja (mj.) / Overall survival (months)	Interval pouzdanosti / Confidence interval (95% C.I.)	P vrijednost / P value
Ukupno preživljenje (OS) za sve bolesnike / Overall survival	–	11,00	8,25 – 13,76	–
Pleurodeza talkom / Talc pleurodesis	Učinjena / Performed	13,00	6,99 – 19,00	0,06
	Nije učinjena / Not performed	7,50	4,59 – 10,42	
Histološka slika MPM-a / Tumor histology	Epiteloidni / Epitheloid	11,00	8,14 – 13,86	0,08
	Sarkomatoidni / Sarcomatous	5,50	0,94 – 10,06	
	Mješoviti tip / Biphasic	22,00		
	NOS	12,50	8,43 – 16,57	
Liječenje kemoterapijom / Chemotherapy	Da / Applied	12,50	8,94 – 16,06	0,10
	Ne / Not applied	7,50	4,80 – 9,20	
Vrsta kemoterapije / Chemotherapy protocol	Pemetreksed – cisplatina	–	–	0,18
	Gemcitabin – cisplatina	13,00	8,15 – 17,86	
	Doksorubicin – cisplatina	12,50	8,08 – 16,92	
	Epirubicin	3,50	0,00 – 7,70	
	Bez kemoterapija / Not applied	7,00	4,80 – 9,20	
Pleuralni izljev pri dijagnozi / Pleural effusion at diagnosis	Prisutan / Present	11,00	7,51 – 14,49	0,23
	Nije prisutan / Not present	11,00	6,07 – 15,93	
Dob / Age	< 65	12,00	8,88 – 15,12	0,28
	> 65	8,50	3,17 – 13,84	
Kirurška terapija / Surgical treatment	Da / Yes	7,00	4,28 – 9,72	0,29
	Ne / No	11,00	8,50 – 13,50	
Klinički stadij (TNM) / Clinical stage	II	7,00	4,88 – 9,12	0,33
	III	17,50	10,51 – 24,49	
	IV	9,00	6,37 – 11,63	
Sijelo tumora / Tumor site	Lijevo prsište / Left hemithorax	8,50	5,77 – 11,23	0,57
	Desno prsište / Right hemithorax	12,00	9,83 – 14,18	
Izloženost azbestu / Asbestos exposure	Da / Yes	13,00	10,10 – 11,61	0,74
	Ne / No	7,50	3,39 – 11,61	
Spol / Sex	Muško / Male	10,50	6,97 – 14,03	0,98
	Žensko / Female	11,00	8,84 – 13,16	

80–95% novodijagnosticiranih slučajeva malignog mezotelioma u ljudi.^{1,2,5} U našem istraživanju, od ukupno 101 ispitanika, za 37,62% (38) ispitanika sa sigurnošću je potvrđena izloženost azbestu, kod 14,85% (15) ispitanika sa sigurnošću je utvrđeno da nisu bili izloženi azbestu, a kod ostalih 47,52% (48) nije bilo moguće odrediti izloženost azbestu. Točno vrijeme izlaganja azbestu kod ispitanika kod kojih je

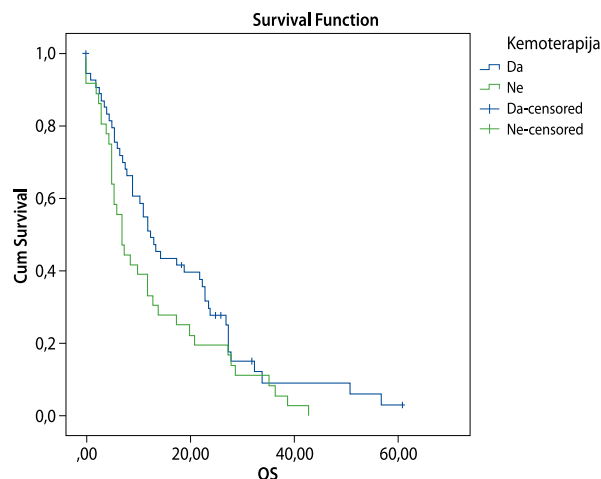
izlaganje potvrđeno nije zabilježeno. Ispitanici koji su bili izloženi azbestu imali su nešto dulji medijan OS nego oni koji nisu bili izloženi (13,00 naspram 7,5 mjeseci), međutim bez statističke značajnosti ($p=0.74$). Ostali potencijalni rizični čimbenici poput pušenja cigareta i izloženosti zračenju nisu navedeni kod naših ispitanika. Obiteljska anamneza MPM-a nije navedena u medicinskoj dokumentaciji.



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cumulative survival;
OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

SLIKA 4. KAPLAN-MEIER KRIVULJE PREŽIVLJENJA OVISNO O DOBI BOLESNIKA (< 65/ > 65)

FIGURE 4. KAPLAN-MEIER CURVE OF SURVIVAL DEPENDING ON PATIENT AGE (< 65/ > 65)



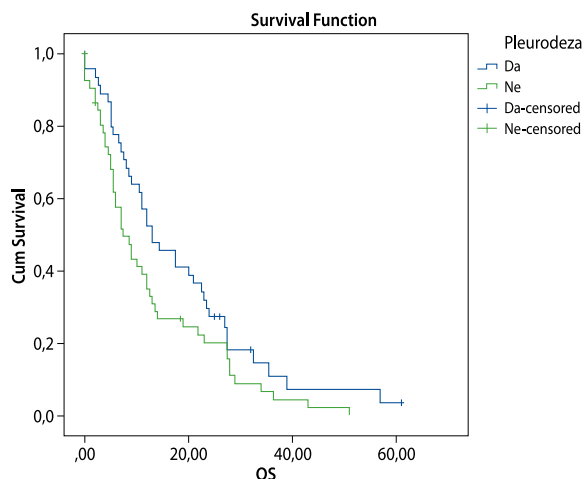
Cum Survival – kumulativno preživljenje / cumulative survival;
OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

SLIKA 5. KAPLAN-MEIER KRIVULJE PREŽIVLJENJA OVISNO O LIJEČENJU KEMOTERAPIJOM

FIGURE 5. KAPLAN-MEIER CURVE OF SURVIVAL DEPENDING ON TREATMENT WITH CHEMOTHERAPY

Više od 80% bolesnika s dijagnosticiranim malignim pleuralnim mezoteliomom su muškarci.⁵ U našem istraživanju, od 101 ispitanika, njih 88,11% (89) je muškog spola, dok je 11,88% (12) ženskog spola. Ukupno preživljenje nije ovisilo o spolu (10,5 naspram 11 mjeseci za muškarce naspram žena, $p=0,98$). Od 12 osoba ženskog spola, 25,00% (3) bilo ih je izloženih azbestu, a od 89 osoba muškog spola njih 39,32% (35). Jedan od uzroka veće prevalencije bolesti kod muškaraca vjerojatno je činjenica da su muškarci češće profesionalno izloženi većim količinama azbesta.⁵ Među našim ispitanicima, prosječna dob pri dijagnozi bila je gotovo identična kod muškaraca (61,14) i kod žena (61,00). Dob manja od 65 godina prilikom dijagnoze MPM-a poznat je pozitivan prognostički čimbenik, što se jasno uočava i u našem radu – medijan preživljenja za bolesnike mlađe od 65 godina pri postavljanju dijagnoze MPM bio je 12 mjeseci, dok je za one starije od 65 godina bio 8,5 mjeseci ($p=0,28$). Dobna granica od 65 godina pri dijagnozi MPM-a također je bitna jer se bolesnicima mlađima od 65 godina preporučuje agresivnija terapija.^{9,10}

Očekivano trajanje života je dulje u bolesnika s ranijim anatomskim stadijem bolesti i histološkom slikom epitelioidnog MPM-a.⁹ Suprotno očekivanom, nismo otkrili statistički značajnu razliku u ukupnom preživljenju s obzirom na anatomske stadij ($p=0,329$), iako trend pokazuje kako je najdulji medijan preživljenja zabilježen kod bolesnika sa TNM stadijem III (17,5 mjeseci), zatim kod bolesnika sa TNM stadijem IV (9 mjeseci), dok je najniži medijan preživljenja kod bolesnika s TNM stadijem II (7 mjeseci naspram prema literaturi očekivanih 19 mjeseci). Kao razlog ovakvim



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cumulative survival;
OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

SLIKA 6. KAPLAN-MEIER KRIVULJE PREŽIVLJENJA OVISNO O UČINJENOJ PLEURODEZI TALKOM

FIGURE 6. KAPLAN-MEIER CURVE OF SURVIVAL DEPENDING ON TALC PLEURODESIS

rezultatima, osim malog broja ispitanika uključenih u istraživanje, možemo smatrati i činjenicu da su bolesnici s TNM II stadijem bolesti bili isključivo radikalno kirurški liječeni, što je danas prepoznato kao nedostatno. Suvremeni pristup podrazumijeva nužnost multimodalnog liječenja s težištem na kemoterapiji.¹¹

Standardna i najčešće korištena dijagnostička metoda za dijagnozu MPM-a je VATS.¹² U našem je radu, sukladno tome, najzastupljenija dijagnostička metoda bila VATS i to kod 56,44% (57) ispitanika, zatim torakotomija kod 34,65% (35) ispitanika, biopsija pleure

kod 7,92% (8) ispitanika te mini torakotomija kod 0,99% (1) ispitanika.

Bolesnici s epiteloidnim tipom MPM-a imaju najbolju prognozu te su pogodni za agresivno liječenje.⁹ Usporedbom dobivenih medijana preživljenja za pojedini histološki podtip, medijan preživljenja za bolesnike s epiteloidnom histološkom slikom bio je 11 mjeseci, za bolesnike s histološki nedefiniranom slikom mezotelioma (NOS) medijan preživljenja bio je 12,5 mjeseci, a medijan preživljenja za bolesnike sa sarkomatoidnom histološkom slikom bio je 5,5 mjeseci ($p=0,08$). Možemo zaključiti da postoji značajan trend pri kojem je preživljenje bolesnika sa sarkomatoidnom histološkom slikom dvostruko lošije u odnosu na bolesnike s epiteloidnom histološkom slikom i nedefiniranom histološkom slikom (NOS), što je u skladu s podacima iz literature.⁹

Kirurški pristup liječenju mezotelioma najčešće podrazumijeva VATS s ciljem postavljanja dijagnoze, određivanja proširenosti i lokalne invazivnosti bolesti te kontrole simptoma manjim palijativnim zahvatima poput pleurodeze talkom i parcijalne pleurektomije. Rjeđe su indicirani ekstenzivni citoreduktivni zahvati gdje je cilj produljiti preživljenje smanjenjem intratorakalno smještene tumorske mase na mikroskopsku razinu, odnosno R1 resekcija (potpuna makroskopska resekcija), budući da zbog patofiziologije i patoanamtomije bolesti R0 (mikroskopski negativni resekcijski rubovi) resekcija nije moguća. Razlikujemo ekstrapleuralnu pneumonektomiju (EPP) koja podrazumijeva „*en bloc*” resekciju parijetalne i visceralne pleure, ipsilateralnog pluća, perikarda i dijafragme te pošteniju pleurektomiju/dekortikaciju (P/D) koja je definirana kao resekcija parijetalne i visceralne pleure.^{13–15}

Najčešće provedene metode su pleurektomija i dekortikacija. Uloga isključivoga radikalnog torakalno-kirurškog liječenja u bolesnika s resektabilnom bolešću ostaje kontroverzna te za sada niti jedna randomizirana kontrolirana studija ne podupire isključivu primjenu istog. Produljenje preživljenja uz EPP i P/D dokazano je u više studija gdje je radikalno kirurško liječenje bilo dio multimodalnoga onkološkog pristupa.^{10,11,15} Mortalitet kao izravna posljedica kirurškog liječenja mezotelioma u literaturi ne prelazi 5%.¹⁵ U našem radu nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj kao posljedica kirurškog liječenja te niti jedan slučaj komplikacije kirurškog liječenja. Ukupno je 14,85% (15) ispitanika bilo podvrgnuto kirurškom liječenju. Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako kirurško liječenje ne pridonosi ukupnom preživljenju bolesnika ($p=0,29$) uz negativan trend – medijan OS bolesnika liječenih kirurški (bez obzira na zahvat) bio je 7 mjeseci naspram 11 mjeseci kod bolesnika bez ikakve kirurške intervencije. Analiza pojedinačnih kirurških metoda

nije pokazala superiornost niti jedne od njih u međusobnoj usporedbi ($p=0,810$).

Kod 71,28% (72) ispitanika bio je prilikom dijagnoze MPM-a prisutan pleuralni izljev. Prisutnost pleuralnog izljeva pri dijagnozi kod naših ispitanika nije utjecala na ukupno preživljenje ($p=0,229$). Pleurodeza talkom (kemijska pleurodeza, za razliku od kirurške, mehaničke pleurodeze) najčešće je korištena metoda za sprječavanje ponovnog javljanja pleuralnog izljeva. U bolesnika oboljelih od MPM-a pleurodeza talkom koristi se kako bi se postigla kontrola simptoma izazvanih javljanjem pleuralnog izljeva.¹⁶ Neki od simptoma koji se nastoje kontrolirati su dispneja, kašalj i bolovi pri disanju koji značajno narušavaju kvalitetu života bolesnika. Talk, mineral hidriranog magnezijevog sulfata koji se koristi pri pleurodezi, ispoljava i određeno antitumorsko djelovanje tako što pokreće apoptozu tumorskih stanica te se putem endostatina upliće u blokadu angiogeneze.^{16,17} Pleurodezom je liječeno 47,52% (48) bolesnika. Medijan preživljenja za bolesnike liječene pleurodezom iznosio je 13 mjeseci, dok je medijan preživljenja za bolesnike koji nisu bili liječeni pleurodezom medijan preživljenja iznosio 7,5 mjeseci ($p=0,06$).

Dok se lokalna kontrola MPM-a najčešće postiže kirurškim liječenjem i kod manjeg broja bolesnika radioterapijom, temelj liječenja ostaje sistemska kemoterapija koja produljuje ukupno preživljenje i poboljšava kvalitetu života bolesnika.¹¹ U ovom trenutku kemoterapija izbora u Republici Hrvatskoj te u većini zemalja svijeta za liječenje MPM-a jest kombinacija pemetrekseda i cisplatine koja je postala standard liječenja nakon studije faze III iz 2003. godine, kada je dokazano produljenje preživljenja u usporedbi s monoterapijom cisplatinom.^{11,18} Iznimka je Francuska, gdje je unazad nekoliko godina standardna terapija prve linije pemetreksed, cisplatina i bevacizumab temeljem rezultata MAPS studije.¹⁹

Nažalost, većina bolesnika u našem istraživanju liječena je kemoterapijskim protokolima prema starijim smjernicama. Ukupno je 55,44% (56) ispitanika bilo liječeno kemoterapijom. Bolesnici su primali nekoliko različitih protokola kemoterapije koji su gotovo svi bili bazirani na cisplatinu: 14,85% (15) bolesnika primalo je kombinaciju cisplatine i doksorubicina, 12,87% (13) ih je primalo kombinaciju cisplatine i gemcitabina, 6,93% (7) ih je primalo kombinaciju cisplatine i pemetrekseda, 5,94% (6) ih je primalo epirubicin, dok je ostatak bolesnika liječenih kemoterapijom primao više linija različitih kombinacija kemoterapije. Niti jedan pojedinačni kemoterapijski protokol nije bio superioran u produljenju OS ($p=0,18$) u međusobnoj usporedbi. Unatoč relativno zastarjelim i heterogenim kemoterapijskim protokolima kojima su liječeni, medijan preživljenja ispitanika koji su bili liječeni kemo-

terapijom bio je 18 mjeseci, dok je kod ispitanika koji nisu bili liječeni kemoterapijom medijan preživljenja bio 12,5 mjeseci ($p=0,1$).

Radioterapija se koristi u liječenju mezotelioma kao sastavni dio multimodalne terapije u ranim oblicima bolesti u svrhu prevencije lokalnog relapsa bolesti nakon kirurške resekcije te u kasnim stadijima bolesti kao palijativna terapija.²⁰ Široka primjena radikalne radioterapije visokih doza zračenja značajno je limitirana osjetljivošću okolnih vitalnih struktura (srca, pluća, jetre, jednjaka i kralježničke moždine) uklopljenih u polje iradijacije.²⁰ Studija koja govori o trimodalnoj terapiji među bolesnicima u stadijima I, II i III pokazuje kako je medijan preživljenja 16,8 mjeseci za one bolesnike koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju kombinacijom cisplatine i pemetrekseda te nakon toga bili liječeni EPP operativnom metodom i primili radioterapiju. U istoj se studiji navodi da je medijan preživljenja među bolesnicima koji su u potpunosti završili liječenje svim navedenim terapijskim modalitetima bio 29,1 mjesec, uz dvogodišnje preživljenje od 61,2%.²¹ Među našim ispitanicima, tri ispitanika bila su liječena operativnim zahvatom, radioterapijom i kemoterapijom. Imali su medijan preživljenja 27,5 mjeseci ($p=0,316$).

Zaključak

Bolesnici oboljeli od malignoga pleuralnog mezotelioma uključeni u naše istraživanje imaju ukupno preživljenje u skladu s podacima iz svjetske literature. Kemoterapija, radioterapija i kirurško liječenje pojedinačno su se pokazali kao relativno neučinkovite metode bez obzira na liniju i protokol liječenja. Limiti ovoga rada uključuju relativno malen broj ispitanika, retrospektivno prikupljanje i analizu podataka te dug vremenski period prikupljanja podataka praćen neizbježnim promjenama u smjernicama. Tek je u novije vrijeme pemetreksed u kombinaciji s cisplatinom ili karboplatinom postao standardna prva linija kemoterapije te većina naših bolesnika nije primila istu, već protokole prema starijim smjernicama s posljedično skromnijim rezultatima liječenja. Naglasili bismo važnost multimodalnog pristupa liječenju i razvoja novih lijekova i metoda liječenja malignog mezotelioma pleure poput imunoterapije, ciljane terapije, inhibitora angiogeneze i višestrukih tirozin-kinaznih inhibitora od kojih su neki pokazali obećavajuće rezultate u novijim studijama.^{22–28} Zbog uloge azbesta u patogenezi malignog mezotelioma pleure primarna prevencija u smislu zakonske regulative upotrebe azbesta ključna je za sprječavanje novih slučajeva ove bolesti u budućnosti.

Potreban je veći uzorak te nastavak praćenja i bilježenja svih novih slučajeva malignoga pleuralnog mezotelioma u Republici Hrvatskoj kako bi se došlo do kvalitetnijih podataka koji će nam omogućiti bolje

razumijevanje, dijagnostiku i liječenje ove izrazito zloćudne novotvorine.

LITERATURA

1. Leigh J, Driscoll T. Malignant mesothelioma in Australia, 1945–2002. *Int J Occup Environ Health* 2003;9(3):206–17.
2. Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D i sur. Incidence of extrapleural malignant mesothelioma and asbestos exposure, from the Italian national register. *Occup Environ Med* 2010; 67(11):760–5.
3. Gemba K, Fujimoto N, Kato K i sur. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012;103(3):483–90.
4. Registar za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/11/Bilten-2015_final.pdf. Pristupljeno: 15. 3. 2020.
5. Craighhead J. Epidemiology of mesothelioma and historical background. *Rec Res Cancer Res* 2011;189:13–25.
6. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol* 1996;14:1007.
7. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993;103:373S.
8. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995;107:332S.
9. Curran D, Sahnoud 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: 145–52.
10. Balduyck B, Trousse D, Nakas A, Martin-Ucar AE, Edwards J, Waller DA. Therapeutic surgery for nonepitheloid malignant pleural mesothelioma: is it really worthwhile? *Ann Thorac Surg* 2010;89:907–11.
11. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Schil PEV, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 5):v31–v39.
12. Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A i sur. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2007;110(10):2248–52.
13. Rice D, Rusch V, Pass H i sur. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 2011;6(8):1304–12.
14. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D i sur. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011;12(8): 763–72.
15. Bertoglio P, Waller DA. The role of thoracic surgery in the management of mesothelioma: an expert opinion on the limited evidence. *Expert Rev Respir Med* 2016;10(6):663–72.
16. Sonoda A, Jeudy J, White CS i sur. Pleurodesis: indications and radiologic appearance. *Jpn J Radiol* 2015;33(5):241–5.

17. Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA, Ward MJ, Galffy G, Antony VB. Talc induces apoptosis in human malignant mesothelioma cells in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2):595–600.
18. Vodelzang 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;21:2636.
19. Zalcman G, Mazieres J, Margery J i sur. 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.
20. Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist* 2011;16(3):359–65.
21. Krug LM, Pass HI, Rusch VW i sur. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27(18):3007–13.
22. Thomas A, Hassan R. Immunotherapies for non-small-cell lung cancer and mesothelioma. *Lancet Oncol* 2012;13(7): e301–310.
23. Scherpereel A, Wallyn F, Albelda S, Munck C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2018;19(3):e161–172.
24. Grosso F, Steele N, Novello S i sur. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: phase 2 results from the randomized, placebo-controlled LUME-meso trial. *J Clin Oncol* 2017;5:3591–600.
25. Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L i sur. Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3: 58–66.
26. Alley EW, Lopez J, Santoro A i sur. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:623–30.
27. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L i sur. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2017;35(suppl 18):8507(abstr).
28. Serman DH, Alley E, Stevenson JP i sur. Pilot and feasibility trial evaluating immuno-gene therapy of malignant mesothelioma using intrapleural delivery of adenovirus-IFN combined with chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2016;22:3791–800.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema



Pridruži se! Budi naš član!

Informacije i kontakti: zoriciclojeja@gmail.com 091 7271041; kaiczvonimir@gmail.com 099 6460878;
mat.janec949.mm@gmail.com 091 5133793; brinarpeter@gmail.com 098 350108

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ