

# MEZOTELIOMI

Viljem Kovač

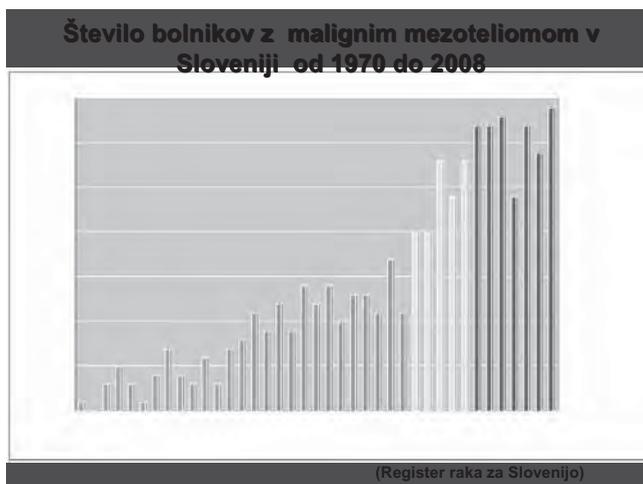
**Povzetek.** Maligni mezotelium je redek tumor, njegova incidenca pa še vedno narašča pri nas in v svetu. Znatne omejitve proizvodnje in uporabe azbesta še niso zmanjšale bremena te bolezni, ker je latentni čas med izpostavljenostjo azbestu in zbolenjem zelo dolg. V zadnjem desetletju so različne klinične raziskave potrdile, da je sistemsko zdravljenje, npr. s kombinacijo cisplatina in gemcitabina ter cisplatina in premetrekseda, učinkovito. Sodobno kemoterapevtsko zdravljenje je statistično značilno podaljšalo srednje celokupno preživetje bolnikov s to boleznijo v Sloveniji.

## UVOD

Maligni mezotelium je zelo agresiven maligni tumor seroznih površin, ki se najpogosteje pojavlja na prsni pa tudi trebušni mreni, manj pogosto na osrčniku in vaginalni tuniki testisa (1).

## EPIDEMIOLOGIJA

Maligni mezotelium uvrščamo med redke tumorje, njegova incidenca pa v Sloveniji in v svetu še vedno narašča (1–3). V 60. in 70. letih 20. stoletja je letno na novo za malignim mezoteliumom zbolelo le nekaj ljudi, v zadnjih letih pa je incidenca okoli 30 bolnikov na leto (slika 1).



Slika 1. Incidenca bolnikov z malignim mezoteliumom v Sloveniji od leta 1970 do 2008

Večina razvitih držav je prepovedala ali močno omejila uporabo azbesta, ki je glavni povzročitelj malignega mezotelioma. Zaradi nekaj desetletij dolge latence med izpostavljenostjo azbestu in pojavom bolezni bo incidenca zlasti pri starejših še naraščala (4). Pričakujemo, da bo pri mlajših začela padati (5).

Pogosteje zbolevalo moški, največkrat v starosti med 50. in 70. letom. Razmerje med spoloma je 3 : 1. Moški so namreč zaradi svojih poklicev bolj izpostavljeni azbestu. Če so ženske enako izpostavljeni azbestu, kot so bile npr. tiste med 2. svetovno vojno, ki so delale v proizvodnji plinskih mask, zbolevalo enako pogosto kot moški (6).

## **ETIOLOGIJA**

Več kot 80 % bolnikov z malignim mezoteliomom je bilo v stiku z azbestom. Zato je azbest najvažnejši dejavnik, povezan z nastankom te bolezni (5, 6).

Pri nastanku mezotelioma lahko sodeluje tudi virus simian SV40, ki so ga odkrili v mezoteliomskih celicah, vendar ga v slovenski populaciji nismo potrdili kot etiološki dejavnik (7). Domnevajo, da je SV40 prišel v mezotelijске celice s kontaminacijo vaccine polio; na srečo cepiva, uporabljena v Sloveniji, niso bila okužena.

Med drugimi nevarnostnimi dejavniki navajajo še ionizirajoče sevanje, izpostavljenost mineralnim oljem in tekočemu parafinu, ponavljajoče se okužbe pljuč, tuberkulozno vnetje prsne mreže, izpostavljenost v industriji usnja, petrokemični predelavi, izpostavljenost bakru, niklju in steklenim vlaknom (6).

Dodatni nevarnostni dejavnik mezotelioma je verjetno genetska predispozicija. Epidemiološko so najbolj proučevali prebivalce nekaterih vasi v Kapadokiji v centralni Anatoliji z mnogo prašnih delcev erionita in tremolita. Mezoteliom se je pojavljal skoraj v 50 %, vendar samo v nekaterih družinah. Analiza 6 generacij je pokazala, da se genetska predispozicija deduje kot avtosomska dominantna bolezen in da je verjetno erionit kofaktor za nastanek bolezni (7).

## **POTEK BOLEZNI**

Pri 80 % bolnikov se bolezen začne s težkim dihanjem, bolečinami v prsih in plevralnim izlivom. Pogosto imajo bolniki tudi dražeč kašelj in vročino (2).

Zaradi različne agresivnosti malignega mezotelioma razlikujemo epiteloidni, mešani ali bifazni in sarkomatoidni tip tumorja (9). Včasih je mezoteliom težko razlikovati od metastatskega adenokarcinoma, začetni tumor pa od benigne mezotelijске hiperplazije. Za zanesljivost diagnoze so potrebne imunohistokemijske preiskave.

Preživetje teh bolnikov je slabo (2, 3, 9). Kljub vsem naporom jih zaradi mezotelioma umre več kot 90 %. Mediano preživetje pri nezdravljenih bolnikih je 4–12 mesecev, pri onkološko zdravljenih pa 8–18 mesecev. V zelo redkih primerih bolezni iz nepojasnjenih razlogov napreduje počasi, tako da bolniki tudi brez specifičnega zdravljenja preživijo 5 let (10, 11).

Ob epiteloidnem histološkem tipu, zgodnjem stadiju bolezni in zelo omejeni obliki bolezni navajajo kot ugodne napovedne dejavnike še: dobro splošno stanje zmogljivosti, brez bolečine, nižjo starost, ženski spol, brez izgube telesne teže, normalne vrednosti hemoglobina, levkocitov, trombocitov in nizko raven LDH ob diagnozi (9). Izbira zdravljenja je gotovo odvisna od drugih napovednih dejavnikov preživetja, vendar ga tudi mnoge raziskave pri drugih rakih z multivariatno analizo uvrščajo med neodvisne napovedne dejavnike za preživetje (12).

S slovensko populacijsko raziskavo 444 bolnikov smo ugotovili, da sodobno zdravljenje s kemoterapijo lahko izboljša srednje preživetje pri bolnikih z malignim mezoteliomom prsne mreže (13). Primerjali smo incidenco, zdravljenje in preživetje bolnikov iz obdobja, ko smo kemoterapijo redko uporabljali (1974–2003) ter po njem (2004–2008). Srednje preživetje smo podaljšali s 7,4 meseca na 12,6 meseca ( $p = 0,037$ ). Do podobnih zaključkov so prišli na Nizozemskem (14).

## PRESEJANJE

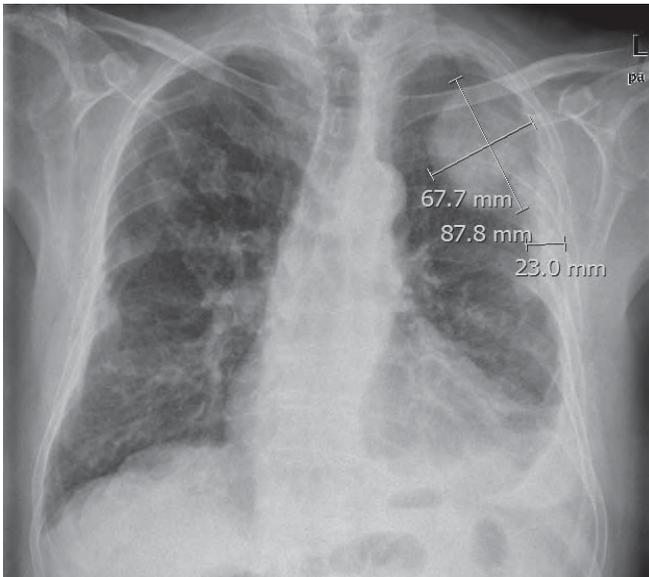
Ker so rezultati zdravljenja slabi in ker je razširjenost bolezni eden najvažnejših napovednih dejavnikov preživetja (9), je razumljivo, da intenzivno iščemo učinkovit način presejanja, s katerim bi odkrili bolnike z zgodnjo obliko bolezni. Ker pa je bolezen redka, je vsakršno iskanje presejalnih testov obdano s skepsjo.

Ostaja odprto vprašanje, kako obravnavati posameznike, ki so bili izpostavljeni azbestu. Ker je azbest glavni etiološki dejavnik za nastanek bolezni, je potrebno te osebe slediti. Zelo primeren bi lahko bil serumski tumorski označevalec z veliko senzibilnostjo in specifičnostjo. Do sedaj so odkrili nekaj tumorskih označevalcev, katerih vrednosti so bile zvečane pri bolnikih z malignim mezoteliomom, vendar pa še nobena klinična raziskava ni pokazala, da bi bil kateri od njih primeren za presejalne teste, med njimi do sedaj tudi ne mezotelinu podoben topni protein (SMRP). Se je pa SMRP pokazal kot odličen tumorski označevalec za sledenje bolezni (15).

## DIAGNOZA

Zaradi počasi razvijajočih se simptomov in neznačilne klinične slike je diagnoza pogosto pozna. Čas od prvih bolezenskih znamenj do diagnoze traja navadno od 3 do 6 mesecev (2).

Po ugotovitvi simptomov in znakov bolezni opravimo slikovne diagnostične preiskave. Rentgenogram prsnih organov ni metoda izbire pri ugotavljanju malignega mezotelioma prsne mreže, je pa to običajno prva nujna slikovna preiskava, ko posumimo na mezoteliom (slika 2). Na sliki pogosto vidimo enostranski pleuralni izliv (75–90 %), pa tudi zadebeljeno prsno mrežo (16).



*Slika 2. Rentgenogram prsnih organov 83-letnega bolnika s sarkomatoidnim malignim mezoteliomom prsne mreže. Dve daljci, ki ležita pravokotno na torakalno steno, označujeta debelino tumorja, tretja pa dolžino največje tumorske spremembe, kar nam omogoča lažje spremljanje bolezni*

Za dokončno diagnozo potrebujemo dovolj tkiva, ki ga dobimo pri torakoskopiji ali pri videotorakoskopskem posegu (VATS), ker je diagnoza vedno histološka (17).

V novejšem času pogosteje uporabljamo pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (PET-CT), ki se je pokazala zlasti učinkovita pri ocenjevanju odziva na zdravljenje.

Vse omenjene preiskave, največkrat PET-CT, omogočajo natančnejšo opredelitev razširjenosti bolezni. Stadij bolezni določimo po klasifikaciji TNM (*tumor-node-metastasis*, tumor-regionalne bezgavke-oddaljeni zasevki), ki jo posodablja Mednarodna zveza za nadzorovanje raka (UICC) (18). Maligni mezoteliom redko zaseva v oddaljene organe, pogosto vrašča v sosednje anatomske strukture, kar natančno opredeljujejo različni stadiji bolezni. Tumorji T3 so lokalno napredovali, vendar so potencialno še resektabilni, tumorji T4 pa niso operabilni (tabela 1).

**Tabela 1.** Klasifikacija malignega mezotelioma prsne mrene po sistemu TNM (18)

Oznaka stanja	Opis stanja
T1	tumor zajema ipsilateralno parietalno prsno mreno, lahko tudi fokalno visceralno prsno mreno
T1a	visceralna prsna mrena ni zajeta
T1b	visceralna prsna mrena je zajeta
T2	tumor konfluirajoče zajema visceralno prsno mreno ali prepono, pljuča, vključno s fisuro
T3	tumor zajema tudi endotorakalno fascijo ali prepono, mediastinalno maščevje, fokalno prsno steno ali osrčnik, ki ga ne prerašča
T4	tumor zajema kontralateralno prsno mreno ali trebušno mreno, rebra, ekstenzivno prsno steno ali mediastinum, prerašča osrčnik, vrašča v srčno mišico, brahialni pletež, hrbtenico, povzroča maligni perikardialni izliv
N0	ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	zasevki v ipsilateralnih bronhopulmonalnih ali hilusnih bezgavkah
N2	zasevki v subkarinarnih ali ipsilateralnih mediastinalnih bezgavkah
N3	zasevki v supraklavikularnih, skalenskih ali kontralateralnih mediastinalnih in hilusnih bezgavkah
M0	ni oddaljenih zasevkov
M1	oddaljeni zasevki

## ZDRAVLJENJE

Zaradi difuzne agresivne lokalne rasti in majhne občutljivosti na sodobna protirakava zdravila je maligni mezoteliom eden najhujših izzivov torakalne onkologije. Še pred nekaj leti so nekateri avtorji nizali podatke, po katerih zdravljenje ni bistveno vplivalo na potek bolezni. Omenili pa smo že, da s sodobnim zdravljenjem lahko podaljšamo srednje preživetje (13, 14).

## **Kirurško zdravljenje**

Pri malignem mezoteliomu prsne mreine poznamo predvsem dve obliki kirurškega zdravljenja: ekstraplevralno pnevmonektomijo in plevrektomijo ali dekortikacijo. Pri mezoteliomu trebušne mreine pa se lahko odločimo za peritonejektomijo. Takšno zdravljenje je lahko uspešno zgolj pri bolnikih z začetno obliko bolezni, dobrim splošnim stanjem in brez resnih spremljajočih bolezni. To kažejo tudi izkušnje z bolniki v Sloveniji (2, 9, 13, 19).

## **Radioterapija**

Vloga radioterapije še ni natančno določena. Največkrat jo uporabljamo kot del kombiniranega zdravljenja z moderno tehniko, kot je intenzitetno modulirana radioterapija (IMRT), ali pa s paliativnim namenom.

## **Sistemske zdravljenje**

Ker je malo bolnikov primernih za kirurško zdravljenje, je v svetu najpogostejši način onkološkega zdravljenja kemoterapija. Največkrat jo izvajamo kot edino zdravljenje ali pa v kombinaciji z operacijo (9, 20, 21). Zadnjih nekaj let poskušajo zdraviti tudi s tarčnimi zdravili, a doslej še nobeno takšno zdravljenje ni bistveno izboljšalo rezultatov in gre za izrazito študijski način zdravljenja.

Pri citostatskem zdravljenju malignega mezotelioma dalj časa nismo poznali splošno sprejetega standardnega zdravljenja. Dosedanje klinične raziskave so pokazale, da so nekateri citostatiki učinkovitejši, zlasti to velja za novejše citostatike, kot sta gemcitabin in pemetreksed, ki ju kombiniramo s cisplatinom ali karboplatinom (9, 21). Njuna učinkovitost je primerljiva (22). V slovenski klinični raziskavi pa se je pokazal gemcitabin v podaljšani infuziji s cisplatinom za eno najuspešnejših sistemskih zdravljenj (9, 13).

Globlje razumevanje tumorske biologije je omogočilo razvoj tarčnih zdravil, ki jih preskušajo tudi pri zdravljenju mezotelioma. Običajno tako poimenujemo zdravila, ki prepoznavajo in zavirajo molekularne signalne poti, po katerih tumor nastane, raste in se širi. Žal doslej tarčna zdravila niso bistveno izboljšala rezultatov zdravljenja pri bolnikih z mezoteliomom. V eni od teh kliničnih raziskav smo sodelovali tudi Slovenci (23). Nekoliko obetavnejše se je pokazalo dodajanje bevacizumaba gemcitabinu in cisplatinu ali pemetreksedu in cisplatinu. S takšnim zdravljenjem so bolje kljubovali bolezni; njeno obvladovanje je seštevke popolnega in delnega odziva na zdravljenje ter stagnacije bolezni (24).

Ocenjujejo, da smo se z dosedanjim citostatskim zdravljenjem približali zgornjemu pragu uspešnosti in da bi lahko nov preboj naredila tarčna zdravila. Pričakovanja so velika, saj pospešeno raziskujejo signalne poti nastanka malignih mezotelijskih celic.

## **Kombinirano zdravljenje**

Ker se kljub obsežnim operacijam pri velikem delu bolnikov bolezen ponovi, večina bolnikov prejme tudi drugo obliko zdravljenja. Pooperacijsko obsevanje hemitoraksa zmanjša nevarnost lokalne ponovitve bolezni, kemoterapija pa tudi oddaljenih zasevkov (19, 25). Ker kirurško zdravljenje ni samo povezano s sorazmerno veliko pooperacijsko smrtnostjo, ampak tudi s pooperacijskimi posledicami zdravljenja, niso vsi bolniki primerni za pooperacijsko obsevanje in pooperacijsko kemoterapijo. Zato v večini centrov prejemajo bolniki kemoterapijo pred operacijo in ne po njej (25).

Prevladuje mnenje, da moramo bolnike z malignim mezoteliomom obravnavati multidisciplinarno. Samo na ta način lahko bolniku ponudimo optimalno kombinacijo kirurškega, sistemskega in radioterapevtskega zdravljenja (13, 25). Ker smo še daleč od optimalnega zdravljenja, priporočajo, da čim več bolnikov zdravimo v kliničnih raziskavah, da bi počasi izboljšali rezultate.

## **Paliativno zdravljenje**

S paliativnim zdravljenjem želimo predvsem izboljšati ali ohraniti bolnikovo kakovost življenja. Ker je pri bolnikih z malignim mezoteliomom bolečina pogost simptom, je analgezija eden prvih paliativnih ukrepov, ki je v ospredju tudi ob specifičnem onkološkem zdravljenju.

Ob bolečini je najpogostejši simptom bolnikov z malignim mezoteliomom prsne mreže dispneja. Ta nastane največkrat zaradi plevralnega izliva. Velikokrat so potrebne razbremenilne plevralne punkcije. Zato skušamo že ob diagnostični torakoskopiji narediti pleurodezo s smukcem. Pleurodeza s smukcem se je pokazala najbolj učinkovita blažilna metoda zdravljenja malignega plevralnega izliva (17, 26). Z njo dosežemo zlepljenje plevre v 80–90 %.

Če je simptomatsko in podporno zdravljenje dobro vodeno, lahko celo podaljša srednje preživetje. To so dokazali pri bolnikih, ki so imeli razširjeno obliko nedrobnoceličnega raka pljuč (27).

## ZAKLJUČEK

Čeprav je v Sloveniji že 15 let prepovedana proizvodnja in uporaba azbesta, incidenca malignega mezotelioma še vedno narašča in s tem tudi breme te bolezni. Sodobno kemoterapevtsko zdravljenje je statistično značilno podaljšalo srednje celokupno preživetje bolnikov s to boleznijo v Sloveniji.

## LITERATURA

1. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
2. Debevec M, Kovač V, Debeljak A, Eržen J, Remškar Z, Kern I. Maligni plevralni mezoteliom. Analiza bolnikov v Sloveniji 1980–1997. *Zdrav Vest* 2000; 69: 599–606.
3. Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1978–2008. Poročilo RR št. 20–50. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1982–2011.
4. Weiner SJ, Neragi-Miandoab S. Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of environmental and genetic factors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 15–27.
5. Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: A case-control study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1175–83.
6. King JE, Hasleton PS. The epidemiology and aetiology of malignant mesothelioma. In: O'Byrne K, Rusch V, editors. *Malignant pleural mesothelioma*. Oxford: Oxford University Press, 2006: 1–18.
7. Hmeljak J, Kern I, Cor A. No implication of Simian virus 40 in pathogenesis of malignant pleural mesothelioma in Slovenia. *Tumori* 2010; 96: 667–73.
8. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001; 357: 444–5.
9. Kovac V, Zwitter M, Rajer M, Marin A, Debeljak A, Smrdel U, et al. A phase II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for malignant pleural mesothelioma. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 30–8.
10. Rusch VW. Mesothelioma and less common pleural tumors. In: Pearson FG, Ginsberg RJ, Cooper JD, Hiebert CA, Deslauriers J, Patterson GA, et al, editors. *Thoracic surgery*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2002: 1241–63.
11. Zellos L, Sugarbaker DJ. Current surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 354–60.
12. Zwitter M, Kovac V, Rajer M, Vrankar M, Smrdel U. Two schedules of chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer in poor performance status: A phase II randomized trial. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 662–8.
13. Kovac V, Zwitter M, Zagar T. Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients. *Radiol Oncol* 2012; 46: 136–44.
14. Damhuis RA, Schroten C, Burgers JA. Population-based survival for malignant mesothelioma after introduction of novel chemotherapy. *Eur Respir J* 2012; 40: 185–9.
15. Franko A, Dolzan V, Kovac V, Americ N, Dodic-Fikfak M. Soluble mesothelin-related peptides levels in patients with malignant mesothelioma. *Dis Markers* 2012; 32: 123–31.
16. Heller RM, Janower ML, Weber AL. The radiological manifestations of malignant pleural mesothelioma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 108: 53–9.

17. Debeljak A, Kecelj P, Kern I, Eržen J, Kovač V, Rott T. Medical thorascopy in pleural malignant mesothelioma. In: Zatloukal P, Petruželka L, editors. Lung cancer. Current topics. Prague: Monduzzi Editore, 2001: 81–6.
18. UICC International union against cancer. Pleural mesothelioma. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009: 147–50.
19. Eržen J, Vidmar S, Sok M, Debeljak A, Kecelj P, Kovač V, et al. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Experience in Slovenia in the interdisciplinary approach. *Radiol Oncol* 2005; 39: 123–31.
20. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): A multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685–94.
21. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, 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: 2629–30.
22. Lee CW, Murray N, Anderson H, Rao SC, Bishop W. Outcomes with first-line platinum-based combination chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: A review of practice in British Columbia. *Lung Cancer* 2009; 64: 308–13.
23. O'Brien M, Gaafar RM, Popat S, Grossi F, Price A, Talbot DC, et al. Phase II study of bortezomib with cisplatin as first-line treatment of malignant pleural mesothelioma (MPM): EORTC 08052. [Abstract]. 48st Annual meeting ASCO. Chicago, Illinois, 2012 Jun 1–5. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 1): Abstract No 7081.
24. Zalcman G, Margery J, Scherpereel A, Astoul P, Monnet I, Milleron BJ, et al on behalf of IFCT. IFCT-GFPC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase II/III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma. [Abstract]. 46st Annual Meeting ASCO. Chicago Illinois; June 4–8, 2010. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 519s. Abstract No 7020.
25. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multi-center phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007–13.
26. Crnjac A. The significance of thorascopic mechanical pleurodesis for the treatment of malignant pleural effusions. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116 (Suppl 2): 28–32.
27. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.