

MALIGNINĖ PLEUROS MEZOTELIOMA

Rolandas Zablockis

*Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras*

Asbesto poveikis yra dažniausia maligninės mezoteliomos priežastis. Pirmieji aprašyti asbesto sukelti mezoteliomos atvejai pasirodė 1960 m., kai buvo aprašyti 33 klinikiniai atvejai iš Pietų Afrikos.

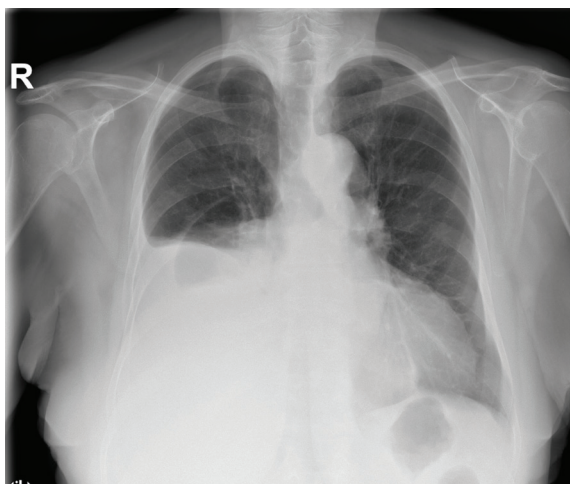
Skiriami šeši asbesto tipai. Dažniausiai pramonėje yra naudojamas chrizotilitas (baltasis asbestas), tačiau pavojingiausias yra krokidolitas (mėlynasis asbestas), kurio skaidulos yra plonesnės, ilgesnės ir labiau atsparios biodegradacijai. Asbestas naudojamas laivų statyboje, keramikos, popieriaus pramonėje, automobilių gamyboje, tiesiant geležinkelius ir kt. Sergamumas pleuros mezotelioma priklauso nuo geografinės padėties: Amerikoje – 0,3–0,7 iš 100 000 gyv., o Europoje – 0,4–1,7 iš 100 000 gyv. Didžiausias sergamumas yra šalyse kur yra didžiausias asbesto naudojimas: Olandijoje, Didžiojoje Britanijoje ir Australijoje.

Tikslus patogenezinis mechanizmas nėra aiškus, tačiau manoma, kad svarbus yra asbesto mineralo skaidulų sukeltas uždegimas, naujų mutacijų, dažniausiai slopinančių naviką supresuojančius genus, atsiradimas (pvz. BAP1, CDKN2A, NF2, SETD2, PALB2, BRCA1/2). Skiriami trys skirtingi mezoteliomos histologiniai potipiai: epiteliodinė mezotelioma, kuri sudaro apie 50–60 proc. visų atvejų, sarkomatoidinė (10 proc. visų atvejų) ir bifazinė (30–40 proc. visų atvejų), t.y. turinčios tiek epiteliodinės, tiek sarkomatoidinės mezoteliomos komponentų. Epiteliodinės mezoteliomos

prognozė yra kiek palankesnė, o sarkomatoidinė yra labai invazyvi ir dažnai vaistams atspari.

Mezoteliomos latentinis laikotarpis yra nuo 20 iki 50 metų. Dažniausiai maligninė pleuros mezotelioma pasireiškia dusuliu dėl susikaupusio skysčio pleuros ertmėje arba plaučio slankumo sumažėjimo dėl navikinio visceralinės pleuros sustorėjimo. Taip pat gali pasireikšti krūtinės skausmu dėl naviko invazijos į krūtinės sieną arba tarpuplaučių. Progresuojant ligai, blogėja apetitas, krenta kūno svoris, atsiranda padidėjęs prakaitavimas, mažėja fizinis pajėgumas.

Pradiniame tyrimo etape rekomenduotina atlikti krūtinės ląstos ir viršutinio pilvo aukšto kompiuterinę tomografiją su intraveniniu kontrastavimu. Pozitrono emisijos tomografijos su kompiuterinės tomografijos tyrimu gali būti informatyvūs suteikiant papildomos informacijos, tačiau vertinimas turėtų būti atsargus, nes padidėjęs metabolinis aktyvumas gali būti ne dėl navikinio proceso, o dėl infekcijos arba uždegimo. Magneto rezonansinis tyrimas gali padėti tiksliau įvertinti naviko invaziją į krūtinės sieną arba tarpuplaučio organus. Jei diagnozė, atlikus šiuos tyrimus, lieka neaiški, gali prireikti kitų invazinių tyrimo metodų: pleurososkopijos, mediastinoskopijos, laparoskopijos, endobronchinio ultragarso. Kraujo arba pleuros skysčio biožymenų, tokių kaip mezotelino peptidų arba osteopontino tyrimai mažai padeda ligai diagnozuoti arba stebėti gydymo veiksmingumą.



1 pav. Krūtinės ląstos tiesinė rentgenograma. Piktybinė pleuros mezotelioma. Skystis dešinėje pleuros ertmėje.
(VUL Santaros klinikų radiologiniai vaizdai.)

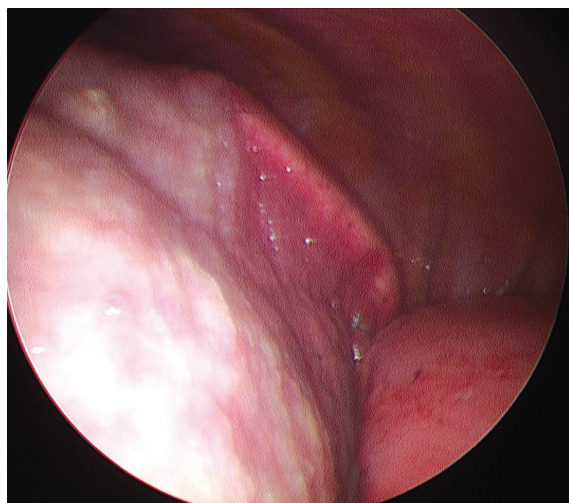


2 pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Piktybinė pleuros mezotelioma. Skystis dešinėje pleuros ertmėje. Mazginis pleuros sustorėjimas.
(VUL Santaros klinikų radiologiniai vaizdai.)

Pleuros mezoteliomai patvirtinti būtinas histologinis tyrimas. Dažniausiai pasirenkama pleuros biopsija, nors kartais epitelioidinę mezoteliomą galima patvirtinti atlikus pleuros skysčio citologinį tyrimą. Pleuros skysčio diagnostinis jautrumas varijuoja nuo 30 iki 75 proc., tačiau jis didžiausias centruose, kurie specializuotai atlieka pleuros skysčio

citologinius tyrimus. Neigiamas citologinio tyrimo atsakymas nepaneigia mezoteliomos diagnozės.

Adatinės (aklos) pleuros biopsijos diagnostinis jautrumas pleuros mezoteliomai yra gan įvairus – 27-60 proc. Kompiuterinės tomografijos arba ultragarso vaizdu kontroliuojamos biopsijos diagnostinis jautrumas yra didesnis (87 proc. ir 77 proc., atitinkamai). Didžiausias pleuros biopato diagnostinis jautrumas (iki 95 proc.) pasiekiamas, kai biopsija atliekama torakoskopijos metu.

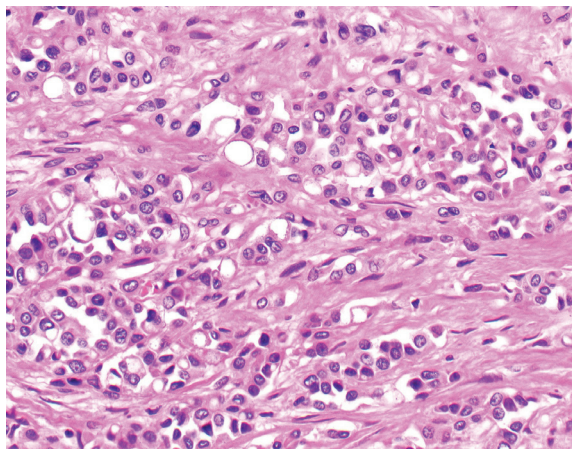
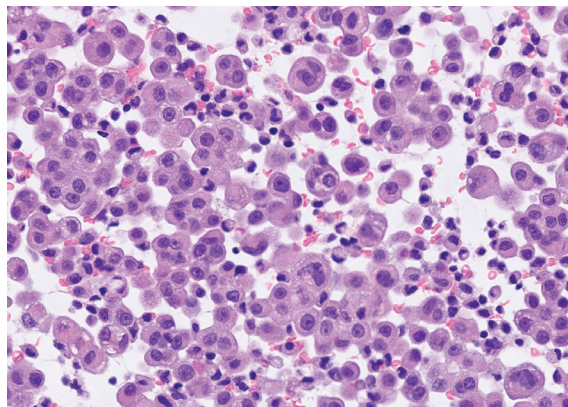


3 pav. Piktybinė epitelioidinė pleuros mezotelioma (pleuroskopija). Diafragminės ir kostalinės pleuros mazginis sutorėjimas.
(VUL SK Pulmonologijos ir alergologijos centras.)

Imunohistologinio arba ląstelių blokui vertinti naudojami mažiausiai du mezotelio žymenys (pvz., kalretininas, citokeratinas 5/, Wilm's naviko 1 antigenas arba D2-40), kurie turi būti teigiami ir du adenokarcinomos žymenys (pvz., TTF-1, CEA ar Ber-EP4), kurie turi būti neigiami. Tačiau šių žymenų jautrumas ir specifiškumas sarkomatoidiniam pleuros mezoteliomos tipui yra prastas (1 lentelė).

1 lentelė. Imunohistocheminiai žymenys mezoteliomos diferencinei diagnostikai

Mezoteliomos tipas	Mezoteliomos žymenys	Žymenys dažniausiai ekspresuojami ne mezoteliomos neoplazijų
Epitelioidinė	CK AE1/3 + Kalretininas + WT-1 + CK 5/6 + Mezo- telinas + D2-40 +	Plaučių adenokarcinoma (TTF-1 +, napsinas A +)
		Adenokarcinoma, NOS (CEA +, klaudinas 4 +, MOC31/Ber-EP4 +, BG8 +)
		Plokščialąstelinė plaučių karcinoma (p40 +, MOC-31/Ber-EP4 +)
		Inkstų karcinoma (PAX8 +, CAIX +)
		Krūties karcinoma (ER +, PER +, GCDFFP-15 +, mamaglobinas +, GATA3 +)
		Epitelioidinė hemangioendotelioma (CD31 +, CD34 +, FLI-1 +, ERG +)
Sarkomatoidinė	CK AE1/3 + CAM 5.2 + D2-40 + Kalreti- ninas + WT-1 + GATA3 +	Sarkomatoidinė karcinoma (CK AE1/3 +, CAM 5.2 +, GATA3 -)
		Angiosarkoma (CD31 +, CD34 +, ERG +)
		Sinovijinė karcinoma (CD99 +, TLE-1 +)

**4 pav.** Pleuros mezotelioma (pleuros biopatas)**5 pav.** Pleuros mezotelioma (pleuros skysčio ląstelių blokas)

Pagal radiologinius pokyčius dažnai nustatoma lokali pleuros liga. Tačiau tyrimai atlikti po ligonio mirties dažnai parodo, kad liga jau būna išplitusi ir diseminuota. Tai rodo, kad pradinio ligonio tyrimo metu metastazės dažnai nenustatomos ir ligos stadija įvertinama kaip mažesnė nei yra iš tikrųjų. Toks radiologinio ir pomirtinių radinių nesutapimas apsunkina predikcinių, prognozinių metodų sukūrimą. TNM klasifikacijos naudojimas taip pat daugiau yra naudingas ligonius atrenkant klinikiškiems tyrimams (chirurginiam arba spinduliniam gydymui) nei turėtų didesnės praktinės naudos. Be to TNM klasifikacija neatsižvelgia į mezoteliomos tipus, todėl jos vienos naudojimas mažai padeda ligonio prognozei vertinti.

Maligninės pleuros mezoteliomos gydymas skiriamas atsižvelgiant į ligos stadiją, histologinį tipą ir funkcinę ligonio būklę. Ligoniams, kuriems liga yra neoperabili (daugumai ligonių) skiriamas sisteminis gydymas arba simptomus malšinamasis gydymas.

Skysčio pleuros ertmėje gydymas. Dažniausiai ligoniams dėl skysčio pleuros ertmėje reikalingas pleuros ertmės drenavimas simptomams sumažinti ir pleuros skysčio tyrimams atlikti. Vėliau galima atlikti pleurodezę per dreną instilijuojant sterilaus talko. Šio metodo efektyvumas yra panašus kaip tunelinio kate-

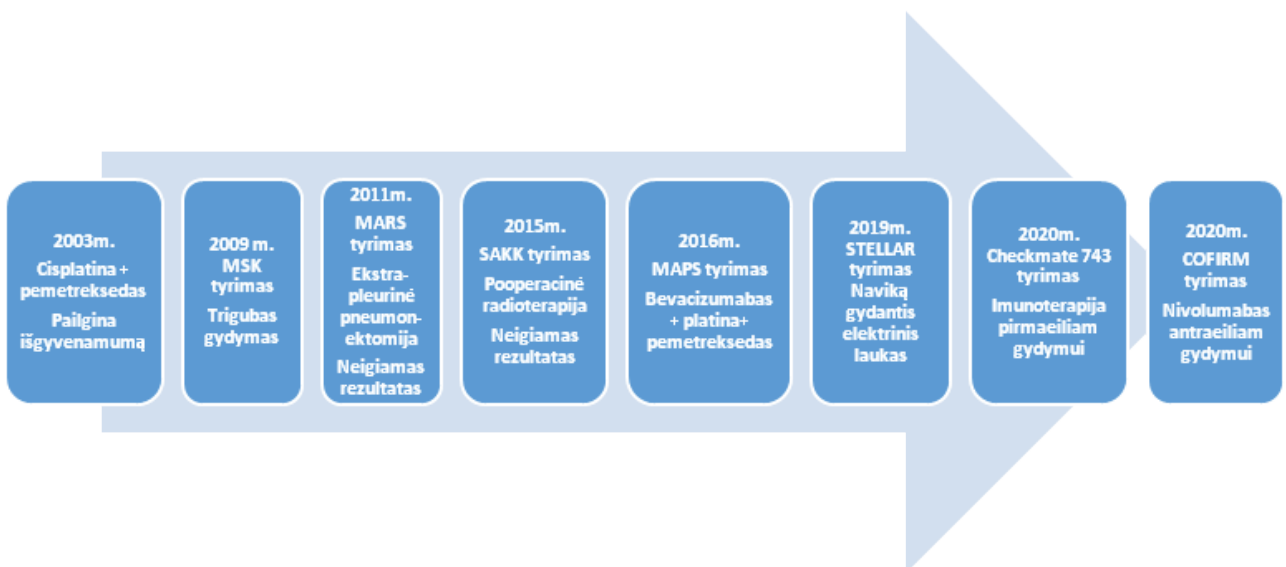
terio implantavimas arba chirurginės procedūros kaip dalinė pleurektomija arba pleurektomija ir dekortikacija, tačiau chirurginio gydymo komplikacijų dažnis yra didesnis ir reikalingas ilgesnis ligonio hospitalizacijos laikas.

Chirurginis gydymas. Tik apie 20 proc. ligonių potencialiai yra kandidatai radikaliai gydymui.

Chirurginė pleuros mezoteliomos rezekcija visuomet yra nepilna ir tik paliatyvi. Po ekstrapleurinės pneumonektomijos ligonio išgyvenamumo mediana yra 18 mėn., o penkerius metus išgyvena tik 14 proc. ligonių. Iki šiol nėra aišku, ar šis chirurginis gydymo metodas prailgina ligonių, sergančių pleuros mezotelioma, išgyvenamumą. Atlikti tyrimai neparodė išgyvenamumo skirtumo tarp operuotų ir neoperuotų ligonių.

Spindulinis gydymas. Spindulinis gydymas neprailgina ligonių, sergančių pleuros mezotelioma, išgyvenamumo.

Trigubas mezoteliomos gydymas (chirurginis, radioterapija ir sisteminis gydymas) dominuoja, ligoniams, kuriems numatomas galimai radikalus gydymas (I-IIIa stadijos atveju), tačiau kiekvieno gydymo komponento atskirai (chirurginio arba spindulinio) teigiamo poveikio įrodymo lygmuo yra labai ribotas.



6 pav. Pleuros mezoteliomos gydymo metodų chronologija.

Sisteminis gydymas. JAV atlikti tyrimai parodė, kad maždaug pusei ligonių, sergančių pleuros mezotelioma, sisteminis gydymas neskiriamas dėl senyvo amžiaus, blogos funkcinės ligonio būklės ir gretutinių ligų. 2004 m. atliktas tyrimas parodė, kad cisplatinos ir pemetreksedo derinys reikšmingai prailgino ligonių išgyvenamumą iki 12,1 mėn. palyginus tik su gydomais cisplatina (9,3 mėn.). Raltitreksedo ir cisplatinos darinys taip pat buvo veiksmingesnis nei tik viena cisplatina.

Bevacizumabo, pemetreksedo ir cisplatinos darinys, palyginus su pemetreksedo ir cisplatinos deriniu, taip pat prailgino ligonių, sergančių pleuros mezotelioma, išgyvenamumą (18,8 mėn. palyginus su 16,1 mėn.). Tačiau dėl nedidelio išgyvenamumo pokyčio ši gydymo schema niekada nebuvo patvirtinta kaip standartinė. Maligninės mezoteliomos gydymo veiksmingumas yra tik apie 40 proc. Dažnai liga būna atspari standartiniai chemoterapijai.

Pleuros mezoteliomos imunoterapija. Klinikiniai tyrimai parodė, kad ligonių, gydomų PD-1 inhibitoriaus nivolumabo ir citotoksinų T limfocitų antigeno 4 blokatoriaus ipilimumabo deriniu, išgyvenamumas buvo didesnis (18,1 mėn.) palyginus su gydomais standartinė chemoterapija (14,1 mėn.). Šis gydymas 2020 m. buvo patvirtintas pleuros mezoteliomai gydyti. Taip pat yra duomenų, kad gydymas nivolumabu gali būti veiksmingas ligoniams, kuriems liga progresuoja po standartinio chemoterapinio gydymo. Imunoterapija yra veiksminga epitelioidinės, kiek mažiau sarkomatoidinės pleuros mezoteliomos atveju. Kiti vaistai, pvz., gemcitabinas, vinorelbinas gali būti vartojami ligos progresavimo atveju po pirmaeilio gydymo, tačiau jų poveikis nežymus.

Ateities sisteminis gydymas. Laukiama klinikinų tyrimų duomenų apie chemoterapijos ir imunoterapijos derinių, t.y. PD-1 ar PDL-1 inhibitorių derinių su chemoterapija, gydymo veiksmingumą ir nepageidaujamus tokio

2 lentelė. Pleuros mezoteliomos sisteminis gydymas.

Gydymas	Gydymo eilė	Vaistai
Imunitetą stimuliuojantys monokloniniai antikūnai	Pirmaeilis	Ipilimumabas + nivolumabas Durvalumabas + chemoterapija
	Antraeilis arba vėlesnis	Nivolumabas Ipilimumabas + nivolumabas Pembrolizumabas Tremelimumabas Durvalumabas + tremelimumabas
Taikinių terapija		
Angiogenezės inhibitoriai	Pirmaeilis	Bevacizumabas Nintedanibas Cediranibas
Antimezoteliniai	Antraeilis arba vėlesnis	Ramucirumabas
	Pirmaeilis	Amatuksimabas SS1P
Kitas	Antraeilis arba vėlesnis	Anetumabas ravtansinas
	Antraeilis arba vėlesnis	CAR-T ląstelių terapija

gydymo poveikius. Taip pat teikia vilčių ir intrapleurinio gydymo vaistais (adenoviruso indukuoto interferono alfa-2b ar T ląstelių chimeriniai antigeno receptoriai T veikiantis į mezoteliną) metodai, juos instilijuojant per implantuotą poodinį tunelinį kateterį pleuros ertmėje.

Kol kas nėra patvirtintų predikcinių žymenų, kurie rodytų, ar skiriamas gydymas bus veiksmingas. Tačiau geresnis maligninės pleuros mezotelimos biologinių savybių supratimas ateityje gali padėti šiuos predikcinius žymenis nustatyti. Taip pat ieškoma naujų gydymo būdų, pvz., naviką supresuojančių genų aktyvumo atstatymo metodai (pvz., EZH2 inhibitoriai).

Apibendrinimas. Pleuros mezotelioza yra retas pirminis pleuros piktybinis navikas, susijęs su asbesto vartojimu. Nuo kontakto su asbestu iki ligos simptomų atsiradimo gali praeiti net keli dešimtmečiai. Liga dažniausiai pasireiškia skausmu krūtinėje arba skysčio kaupimusi pleuros ertmėje. Ligai įtarti labai informatyvus krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas, tačiau diagnozei patvirtinti dažniausiai reikalingas pleuros biopsijos histologinis tyrimas. Radikalus naviko pašalinimas galimas labai retai. Spindulinis gydymas dažniausiai skiriamas paliatyviai skausmui sumažinti.

Chemoterapija ir nauji imunoterapijos gydymo metodai gali prailginti šių ligonių išgyvenamumą, sumažinti ligos simptomus bei pagerinti šia klastinga liga sergančių ligonių gyvenimo kokybę.

Literatūra

1. Savic I, Myers J. Update on Diagnosing and Reporting Malignant Pleural Mesothelioma. *Acta Med Acad.* 2021; 50(1): 197–208.
2. Rijavec E, Biello F, Barletta G et al. Novel approaches for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: A focus on immunotherapy and target therapy (Review). *Mol Clin Oncol.* 2022; 16(4): 89.

3. Davis A, Ke H, Kao S et al. An Update on Emerging Therapeutic Options for Malignant Pleural Mesothelioma. *Lung Cancer (Auckl).* 2022 Mar 2;13:1-12. Luna J, Bobo A, Cabrera-Rodriguez JJ, Pagola M, Martín-Martín M, Ruiz MÁG, Montijano M, Rodríguez A, Pelari-Mici L, Corbacho A, Moreno M, Couñago F. GOECP/SEOR clinical guidelines on radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *World J Clin Oncol.* 2021; 12(8): 581–608.
4. Sidhu C, Louw A, Gary Lee YC. Malignant Pleural Mesothelioma: Updates for Respiratory Physicians. *Clin Chest Med.* 2021; 42(4): 697–710.
5. Lapidot M, Saladi SV, Salgia R et al. Novel Therapeutic Targets and Immune Dysfunction in Malignant Pleural Mesothelioma. *Front Pharmacol.* 2022; 12: 806570.
6. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33(2): 129–142.