Liječenje malignog mezotelioma poplućnice

Cvitanović, Slavica; Kanceljak-Macan, Božica; Kotarac, Slava; Matanić, Dubravka; Vuković, Jonatan; Kardum, Goran

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2009, 45, 94 - 101**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:711165

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

Liječenje malignog mezotelioma poplućnice

Treatment of malignant pleural mesothelioma

Slavica Cvitanović[1*], Božica Kanceljak-Macan[2], Slava Kotarac[1], Dubravka Matanić[3], Jonatan Vuković[1], Goran Kardum[4]

[1] Klinika za plućne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Klinička bolnica Split

[2] Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu

[3] Zavod za pulmologiju, Interna klinika KBC Rijeka

[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Prispjelo: 24. 10. 2008.
Prihvaćeno: 21. 1. 2009.

SAŽETAK. ***Cilj:*** Procijeniti učinkovitost kemoterapije u liječenju malignog mezotelioma poplućnice. Metode: U ovom radu retrospektivno je analizirana učinkovitost kemoterapije malignog mezotelioma poplućnice (MPM) u 29 oboljelih, liječenih u Klinici za plućne bolesti KB Split od 2002. – 2005. godine. Većina oboljelih 24/29, (82,7 %) bili su profesionalno izloženi azbestu. Liječenje je provedeno nakon što je patohistološkom imunohistokemijskom metodom dokazan podtip MPM. ***Rezultati:*** U 23/29 (79,3 %) oboljelih utvrđen je epiteloidni tip mezotelioma. Analizirani su rezultati liječenja u tri skupine oboljelih: 1. gemcitabin /cisplatin u prvoj liniji (PG protokol) u 6 oboljelih, 2. epirubicin / mitomicin u prvoj liniji (EM protokol) u 9 oboljelih, 3. suportivna terapija u 14 oboljelih koji su odbili kemoterapiju. Efikasnost terapije ocijenjena je definiranom stopom odgovora – *response rate* (RR) i izračunom krivulje preživljenja – *mean survival* (MS) prema preporukama WHO. Utvrđeni RR 33 % nije se razlikovao između skupina liječenih PG i EM protokolom, ali je MS bolesnika liječenih EM protokolom u prvoj liniji znatno bolje od onih koji su liječeni PG protokolom ili suportivnom terapijom. ***Zaključak:*** Rezultati liječenja pokazuju da se EM protokolom postiže značajno bolje MS, nego PG protokolom. No, rezultati studije se slažu s rezultatima iz literature koji kazuju da je tumor kemorezistentan, te da je stopa tumorskog odgovora niska, a iznosi 10-30 % i bez značajnog utjecaja na MS.

Ključne riječi: azbest, kemoterapija, maligni mezoteliom poplućnice

ABSTRACT. ***Aim:*** To evaluate the effect of chemotherapy in treatment of patients with malignant pleural mesothelioma. Methods: The effectiveness of chemotherapy was evaluated in 29 patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). The patients were treated in Clinical Hospital Split, University Hospital for Lung Diseases, between the years 2002-2005. 24/29 patients (82.7 %) were occupationally exposed to asbestos. Chemotherapy was applied after determination of MPM subtype by pathohystological immunohystochemistry. ***Results:*** Epitheloid mesothelioma was determined in 23/29 (79.3 %) patients. Results of treatment were analyzed separately in 6 patients treated with gemcitabine/cisplatine (PG protocol) in first line therapy, in 9 patients treated with epirubicine/mitomycine (EM protocol) in first line therapy, and in 14 patients who refused chemotherapy and were on supportive therapy. In accordance with WHO recommendations the evaluation of chemotherapy effectiveness by *response rate* (RR) and mean *survival curve* (MS) was done. RR was 33% in both groups: those on PG and EM protocol, but MS was significantly better in patients treated with EM protocol in the first line chemotherapy comparing to PG protocol and supportive care. ***Conclusions:*** The EM protocol has better MS results then PG protocol treatment. However, this study have confirmed the chemo resistance of the tumor, low response rate to the chemotherapy (only 10-30 %), without significant influence to MS.

Key words: asbestos, chemotherapy, malignant pleural mesothelioma

Adresa za dopisivanje:
[*] **Prof. dr. sc. Slavica Cvitanović, dr. med.,**
Klinika za plućne bolesti, KBC Split,
Spinčićeva 1, 21 000 Split
e-mail: slavica.cvitanovic@st.t-com.hr

http://hrcak.srce.hr/medicina

UVOD

Maligni mezoteliom agresivan je tumor seroznih membrana, kao što su pleura i peritoneum[1]. Taj je tumor ranije bio rijedak, ali je incidencija u stalnom porastu u cijelom svijetu, vjerojatno kao posljedica izloženosti azbestnoj prašini s kojom se povezuje njegov nastanak[2]. U priobalnom dijelu srednje Dalmacije prije 60 godina intenzivno su se počele razvijati industrija proizvodnje azbestnog cementa, azbestnog tekstila i frikcijskih proizvoda i brodograđevna industrija, pa su bolesti povezane s izloženošću azbestu česte i u stalnom porastu, kao posljedica dugog vremena latencije (vrijeme od početka izloženosti azbestu do pojave MPM-a). Incidencija MPM-a u ovoj je regiji viša nego u sjevernom dijelu zemlje, a posljednjih godina je i u stalnom porastu, stoga smo posebnu pažnju posvetili njegovom ranom otkrivanju i liječenju[3,4].

Nažalost, podaci govore da se najčešće otkrije u fazi kad je već duboko zahvatio pluća, pa je kirurški zahvat gotovo uvijek palijativan, a liječenje je potrebno nastaviti zračenjem i kemoterapijom[5-9]. Dosadašnje liječenje kemoterapijom dalo je slabu stopu tumorskog odgovora (manje od 10 - 30 %) i nije imalo značajan utjecaj na srednje preživljenje[9].

Evaluacija rezultata sistemske kemoterapije MPM-a problematična je iz nekoliko razloga. MPM je rijetka bolest, pa postoji samo nekoliko randomiziranih studija na velikom broju bolesnika iz kojih se ne mogu dobiti statistički značajni podaci. Interpretacija je otežana i zbog nesigurnih dijagnostičkih postupaka i nepostojanja jedinstvene procjene proširenosti bolesti. Tumorski odgovor (RR) mnogo se točnije može odrediti uvođenjem kompjuterizirane tomografije (CT) u dijagnostici i praćenju liječenja. Godine 1995. *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) preporučio je TNM sistem procjene proširenosti bolesti (tumor, noduli, metastaze), baziran na TNM sistemu za plućni karcinom[10]. Taj sistem ocjenjuje proširenost bolesti, na temelju čega se može približno procijeniti prognoza. Točna preoperativna procjena zahtijeva CT, magnetsku rezonancu (MRI), pozitronsku emisijsku tomografiju (PET), a često torakoskopiju i medijastinoskopiju. Konačna procjena proširenosti bolesti moguća je samo kirurškim metodama[5]. Ranije kliničke studije MPM-a uključivale su heterogene grupe bolesnika s različitim rizičnim faktorima, što treba uzeti u obzir kod ocjene terapijskog odgovora.

Godine 1998. *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) odredila je nekoliko prognostičkih čimbenika važnih za tijek bolesti. Među čimbenike nepovoljne prognoze ubraja se sarkomatozni podtip mezotelioma, muški spol, starija životna dob, loš *performance status*, visoke vrijednosti leukocita[11].

Maligni mezoteliom agresivan je tumor seroznih membrana koji bilježi porast incidencije u cijelom svijetu, a u Hrvatskoj posebice u priobalnom dijelu srednje Dalmacije. Najčešće se otkriva u poodmakloj fazi bolesti, kada je kirurško liječenje uglavnom palijativno, a liječenje zračenjem i kemoterapijom, nažalost, bez željenog učinka na preživljenje bolesnika.

Cilj studije jest utvrditi postoji li razlika u preživljenju između skupina bolesnika liječenih PG ili EM protokolom u prvoj liniji, u odnosu na skupinu liječenu suportivnom terapijom. Također smo pratili efikasnost liječenja uključujući RR, vrijeme do početka progresije bolesti, toksičnost terapije i simptome bolesti.

METODE

Učinjena je retrospektivna analiza medicinske dokumentacije za 29 bolesnika oboljelih od MPM-a koji su liječeni na odjelu za plućne bolesti KB Split. Analizirani su samo bolesnici u kojih je postavljena patohistološka imunohistokemijska dijagnoza MPM-a iz materijala uzetog kod videotorakoskopije i otvorene pleuralne biopsije ili laparoskopije. Podrobnije su analizirani podaci o radnom mjestu i duljini izloženosti azbestu, pušenju i kliničkoj slici bolesti. Svim bolesnicima na početku obrade učinjena je pregledna snimka prsnih organa i nadopunjena CT-om prsnih organa s bidimenzionalnim mjerenjem, a takvo je praćenje provedeno tijekom liječenja svaka dva mjeseca. Svi su imali RTG nalaz prsišta očitan po klasifikaciji ILO za pne-

umokonioze[12]. Svima je uzeta krv kako bi se odredili leukociti, trombociti, hemoglobin, šuk, urea, kreatinin, asparat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), bilirubin, tumorski markeri CA 125, CA 15-3. Dodatna obrada izvršena je prema kliničkoj indikaciji: ultrazvuk srca, CT abdomena, scintigrafija kostiju.

Liječeni su samo oni bolesnici u kojih je patohistološkom imunohistokemijskom metodom dokazan podtip MPM-a, uvažavajući *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status*: 0 (10 bolesnika), 1 (13 bolesnika), 2 (6 bolesnika). Svima je prije započetog liječenja napravljen CT s bidimenzionalnim mjerenjem. Svi su imali zadovoljavajuće laboratorijske nalaze: L >od 4 x 10^9/l , hemoglobin >od 100 g/l, trombociti >100 x 10^9/l. Kriteriji za prekid kemoterapije bili su: neadekvatni jetreni nalazi definirani porastom bilirubina dva puta iznad referentnih vrijednosti, protrombinsko i parcijalno tromboplastinsko vrijeme više od 1.5 puta od kontrole, ALT i AST 3 puta više od normale. Isključeni su i bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega; kreatinin iznad gornje granice normale, acidum uricum l.5 puta iznad normale. Također su isključeni bolesnici koji su u posljednja tri mjeseca izgubili više od 10 % tjelesne težine. Bolesnici nisu ranije bili liječeni kemoterapijom niti iradijacijom. Uspoređeni su rezultati liječenja gemcitabin/cisplatin u prvoj liniji (6 bolesnika) sa standardnim protokolom koji uključuje kombinaciju epirubicin/mitomicin u prvoj liniji (9 bolesnika) i sa skupinom koja je odbila liječenje te liječena samo suportivnom terapijom (14 bolesnika).

Efikasnost kemoterapije ocijenjena je u skladu s preporukama WHO-a[13]. Ispitan je postotak bolesnika kod kojih je postignut **kompletan odgovor - CR** (*complete response*; potpuni nestanak tumorske mase), **djelomičan odgovor – PR** (*partial response*; regresija za više od 50 % tumorske mase mjereno bidimenzionalno na CT), **stabilna bolest – SD** (*stabile disease;* regresija manje od 50 % ili bez progresije), **progresija bolesti - PD** (*disease progression;* progresija tijekom kemoterapije). Analizirano je **vrijeme do progresije bolesti - TTPD** (*time to disease progression;* interval od početka kemoterapije do progresije bolesti). **Tumorski odgovor** ocijenjen je u svih bolesnika nakon dva ciklusa kemoterapije CT snimanjem i bidimenzionalnim mjerenjem svih lezija. Toksičnost je ocijenjena na početku i na kraju upotrebe svakog ciklusa u skladu s preporukama WHO-a za akutnu i subakutnu toksičnost (gradus 0 – 4).

Za usporedbu preživljenja bolesnika liječenih različitim terapijskim protokolima i suportivnom terapijom, koristili smo metodu Kaplan-Meier. Usporedba pojedinačnih skupina izvršena je Gehan's Wilcoxon testom.

Protokol kemoterapije i doze upotrijebljene u ovoj studiji:

1. **PG protokol**: gemcitabin 1250 mg/m^2 prvi i osmi dan i cisplatin 80 mg/m^2 prvi dan.
2. **EM protokol**: epirubicin 60 mg/m^2 i mitomicin – C 10 mg/m^2 prvi dan.

Svaki ciklus proveden je svaka tri tjedna, a primljeno je prosječno četiri ciklusa.

REZULTATI

U ovom radu analizirane su kliničke manifestacije bolesti i ishod liječenja u 29 oboljelih od MPM-a (27 muškaraca i 2 žene). U studiju su uključeni samo bolesnici koji su imali *performance status* (ECOG) 0,1 ili 2.

Većina bolesnika javila se zbog teškog disanja; 19 (65,5 %). U svih je otkriven pleuralni izljev. Osamnaest bolesnika (62 %) žalilo se na bol u prsištu. Na početku bolesti šest bolesnika (20,6 %) navelo je gubitak tjelesne težine i opću slabost. U uznapredovanoj fazi bolesti 22 oboljelih navelo je značajan gubitak tjelesne težine (75,8 %). Dijagnoza je postavljena prosječno dva do tri mjeseca iza pojave simptoma.

Rendgenskom obradom (standardnim snimanjem i/ili CT-om) otkriven je pleuralni izljev unilateralno u 22 (75,8 %) oboljelih, lokalizirane ili difuzne pleuralne mase u 27 (93,1 %) oboljelih, zadebljanje interlobularnih septa u 22 (75,8 %), propagacija u intratorakalni zid u 23 (79,3 %) nakon intervencije, znakovi izloženosti azbestu u 22 (75,8 %), peritonealni mezoteliom s ascitesom i multiplim tumorskim masama u jednog bolesnika (3,4 %).

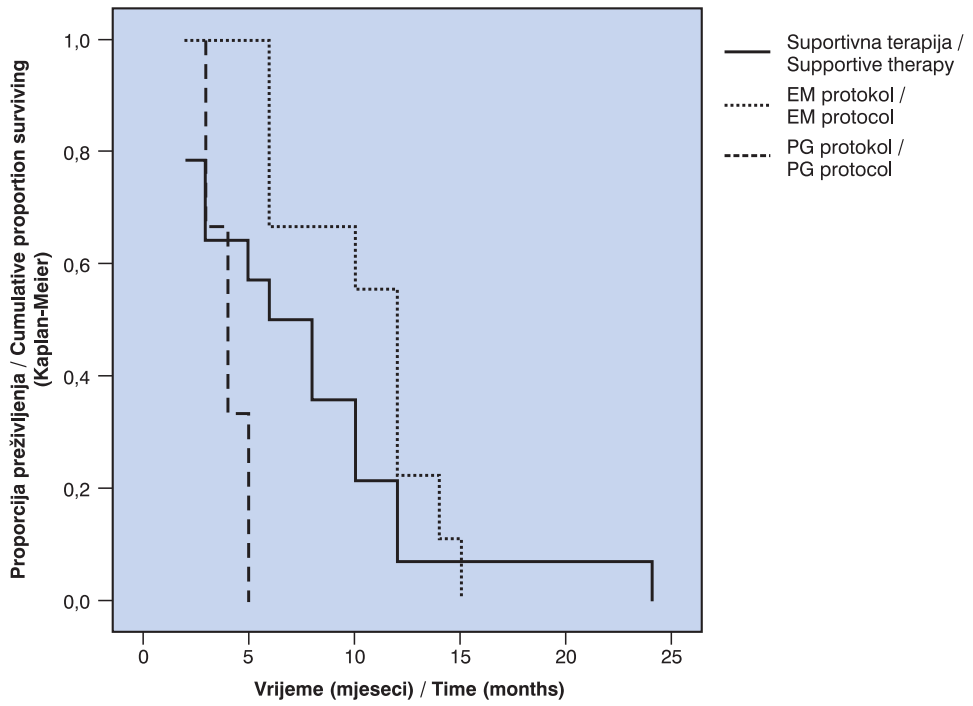
Većina muškaraca, 23/27 (85,1 %) bila je izložena azbestu na radnom mjestu u proizvodnji azbestno-cementnih proizvoda, te u brodograđevnoj industriji kao izolateri, električari, cjevari u trupu broda, dok je jedna žena radila kao čistačica u proizvodnji azbestnog cementa. U skupini muškaraca bilo je

11 (40,7 %) pušača, a 10 (37,0 %) su bili bivši pušači. U većine oboljelih dokazan je epiteloidni podtip MPM-a; 23 (79,3 %), rendgenskom obradom utvrđena je azbestoza pluća i/ili plak pleure prije nastanka MPM-a čak u 22 (75,8 %) oboljelih (tablica 1). Ishod liječenja prikazan je u tablici 2.

Liječenjem u prvoj liniji PG protokolom postignuta je parcijalna regresija (PR) u 2/6 (33,3 %), a liječenjem EM protokolom u 3/9 (33,3 %) oboljelih. Do progresije bolesti (PD) došlo je u 3/6 (50 %) oboljelih liječenih PG protokolom, te u 2/9 (22 %) liječenih EM protokolom. Između skupina liječenih PG i EM protokolom nije bilo razlike u vremenu do progresije bolesti (TTPD), koje je prosječno iznosilo 4 mjeseca. Kaplan-Meier metodom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u preživljenju bolesnika liječenih različitim terapijskim protokolima (x^2 = 12,2; p = 0,0022) (slika 1). Primjenom Gehan's Wilcoxon testa utvrđeno je da je srednje preživljenje (MS) bolesnika liječenih EM protokolom veće od onog bolesnika liječenih PG protokolom (Gehan's Wilcoxon: 3,3; p=0,0009). MS preživljenje u skupini liječenoj EM protokolom iznosi 12 mjeseci (95 %-tni interval pouzdanosti – CI: 6-15), a u skupini liječenoj PG protokolom iznosi 4 mjeseca (95 % CI: 3-5). U skupini liječenoj EM protokolom 5/9 (55,5 %) bolesnika preživjelo je 12 do 15 mjeseci .

Razlika postoji i između skupina bolesnika koji su bili na suportivnoj terapiji i onih na PG protokolu (Gehan's Wilcoxon: 2,14; p = 0,032). MS preživljenje skupine bolesnika na suportivnoj terapiji iznosi 7 mjeseci (95 % CI: 2-24), 3/14 (21,4 %) živjelo je 12 do 24 mjeseca.

Nije utvrđena značajna razlika u preživljenju između oboljelih liječenih EM protokolom i suportivnom terapijom (Gehan's Wilcoxon: 1,9; p=0,062) (slika 1).



Slika 1. Razlike između krivulja preživljenja – MS (Mean Survival) za bolesnike liječene u prvoj liniji s PG (cisplatin+gemcitabin) ili EM (epirubicin+mitomicin) protokolom ili suportivnom terapijom.
Isprekidana crta: PG-MS 4 mjeseca (95 % CI: 3-5); **puna crta: s**uportivna terapija – MS 7 mjeseci (95 % CI: 2-24); **točkasta crta:** EM-MS 12 mjeseci (95 % CI: 6-15). Gehan's Wilcoxon test između protokola: PG/EM (3,3; p=0,0009); PG/ suportivna terapija (2,14; p= 0,032); EM/suportivna terapija (1,9; p=0,062).

Figure 1 *Differences between mean survival curves – MS of patients treated in first line chemotherapy with PG (cisplatine+gemcitabine), or EM (epirubicine+mitomycine) protocol or supportive therapy.*

Pojava toksičnih efekata III. i IV. stupnja bila je slična u oba terapijska protokola (PG i EM) i prikazana je u tablici 3. Neutropenija se javila u 1/6 (PG) i 2/9 (EM) bolesnika, trombocitopenija u 2/6 (PG) i 1/9 (EM), mučnina i povraćanje u 2/6 (PG) i 1/9 (EM), alopecija u 1/6 (PG) i 1/9 (EM) oboljelih. Promjene kože i neurološka toksičnost nisu se javile niti u jednom slučaju.

RASPRAVA

Ova studija pokazuje da se rezultati liječenja MPM PG protokolom u prvoj liniji i EM protokolom statistički ne razlikuju značajno niti u RR, niti u MS, ali postoje velike individualne razlike, pa u skupini liječenoj PG protokolom ni jedan bolesnik nije preživio 12 mjeseci, dok su u skupini liječenoj

Tablica 1. Karakteristike bolesnika u studiji (n=29)
Table 1 *Patients characteristics (n = 29)*

Spol	N	Srednja dob (raspon)	Prosječni radni staž (raspon)	Pušači/ bivši pušači	Izloženost azbestu			Azbestoza pluća ili poplućnice	Tip mezotelioma		
					sigurna	moguća	nepoznata		epiteloidni	sarkomatozni	bifazični
Muškarci	27	60 (50–88)	35 (24–40)	11/10	23	2	2	21	21	2	4
Žene	2	54 (50–69)	33 (30 – 38)	-	1	-	1	1	2	-	-

Tablica 2. Ishod kemoterapije
Table 2 *Outcome of chemotherapy*

Stopa odgovora/Response rate	PG 1. linija/ PG 1st line N=6	EM 1. linija/ EM 1st line N=9	Suportivna terapija/ Supportive therapy N=14
CR	-	-	
PR	2 (33 %)	3 (33 %)	
RR (CR + PR)	2 (33 %)	3 (33 %)	
SD	1 (16,6 %)	4 (44,4 %)	
PD	3 (50 %)	2 (22 %)	
TTPD (mjeseci, median, raspon/mounth, median, range)	4 (3 – 5)	4 (3 – 6)	
MS (mjeseci, median, raspon/mounth, median, range)	4 (3 – 5)	12 (6 – 15)	7 (2 – 24)

PG = cisplatin + gemcitabin, EM= epirubicin + mitomicin, CR= potpuna regresija/complete response, PR= parcijalna regresija/partial response, RR= stopa odgovora/response rate, SD= stabilna bolest/stabile disease; PD= progresija bolesti/disease progression; TTPD= vrijeme do progresije bolesti/time to disease progression, MS= srednje preživljenje/mean survival

Tablica 3. Toksične nuspojave 3. i 4. stupnja (njihova klasifikacija) PG (N=6) i EM (N=9) protokola
Table 3 *Side effects of 3rd and 4th degree (its classification) for PG (N=6) and EM (N=9) protocol*

	PG N (%)	EM N (%)
neutropenija/neutropenia	1 (16,7 %)	2 (22,1 %)
trombocitopenija/thrombocytopenia	2 (33,3 %)	1 (11,1 %)
mučnina i povraćanje/nausea and vomiting	2 (33,3 %)	1 (11,1 %)
alopecija/alopecia	1 (16,7 %)	1 (11,1 %)
promjene na koži/skin manifestations	-	-
neurološkesmetnje/neurological disorders	-	-

PG= cisplatin + gemcitabin, EM= epirubicin + mitomicin

EM protokolom petorica preživjela od 12 do 15 mjeseci. Još su veća pojedinačna odstupanja u bolesnika liječenih suportivnom terapijom, gdje je jedan bolesnik živio dvije godine, a dvojica po 12 mjeseci. Razlike u preživljenju uvjetovane su vjerojatno razlikama u podtipu mezotelioma (dulje su živjeli bolesnici koji su imali epiteloidni podtip) i rizičnim čimbenicima prije započinjanja terapije (viša životna dob, muški spol, *performance status* prije uključivanja terapije). Mnoge studije istraživale su učinak antiblastičnih antraciklina (doksorubicin, epirubicin, detorubicin) u monoterapiji MPM-a, a postignut je RR 15 – 20 %, MS 8 mjeseci[14-16]. Slične rezultate postiglo se i s platinom u monoterapiji, bilo da je primijenjena kao cisplatin ili karboplatin (RR iznosio je 6 – 16 %, a MS 7,5 mjeseci)[17-19].

Alkilirajući preparati u monoterapiji MPM-a, ciklofosfamid i mitomicin, također su pokazali nisku stopu tumorske aktivnosti[20,21].

Liječenjem s antifolatima (metotreksatom i edotreksatom) u monoterapiji postignuti su bolji rezultati (RR 37 % i MS 11 mjeseci), ali je primjena ograničena zbog toksičnosti[22,23]. Bolji rezultati postižu se kombinacijom doksorubicina i cisplatina (RR 25 – 46 %)[24,25]. Trojnom kombinacijom doksorubicina, cisplatina i ciklofosfamida postigao se RR od samo 13 %[26].

Cisplatin se mnogo koristio u raznim studijama. U kombinaciji s etopozidom postignut je RR od 12 – 24 %, a s mitomicinom 25 %. MS je iznosio 7,7 mjeseci[27].

Od novijih liposomalnih antraciklina koristi se liposomalni doksorubicin, ali s lošim rezultatom. U studiji EOTRC faza II, liječen je 31 bolesnik, a samo 6 % bolesnika postiglo je parcijalnu stopu odgovora i srednje preživljenje od 13 mjeseci[28].

Terapijom lijekovima iz skupine inhibitora topoizomeraza, kao što su irinotekan i topotekan, također je postignut slab antitumorski odgovor, a srednje preživljenje iznosilo je najviše 7,9 mjeseci, uz značajnu toksičnost (leukopenija, neutropenija, dijareja)[29,30].

Studije s lijekovima iz skupine taksana, paklitaksel i docetaksel, govore o srednjem preživljenju od pet mjeseci[31,32].

Kombinacijom gemcitabina (novi nukleotidni analog) s cisplatinom u studiji na 74 bolesnika postignut je RR od 33 – 48 %, uz značajno kliničko poboljšanje, kao i poboljšanje kvalitete života[33].

Nadu ulijeva novi lijek iz skupine antifolata (pemetreksed), kojim se u kombinaciji s cisplatinom u velikoj multicentričnoj studiji od 448 oboljelih postigao RR od 41 %[34].

U naših bolesnika s oba terapijska protokola postignut je RR 33 %, znatno kliničko poboljšanje, dobra kvaliteta života, ali i značajna razlika u MS (12 u odnosu na četiri mjeseca). Mora se, međutim, uzeti u obzir da je na PG protokolu bilo samo šest bolesnika s uznapredovalom bolešću, a većina je imala sarkomatozni subtip MPM-a.

Naša skupina liječena suportivnom terapijom imala je epiteloidni podtip MPM-a, dobar *performance status*, pleuralni izljev je učestalo evakuiran, tretirani su polivitaminskom terapijom uz povremeno male doze kortikosteroida. Troje bolesnika imalo je progresiju bolesti lokalno u područje postoperacijskog ožiljka i kod njih je provedeno palijativno zračenje. Jedan od bolesnika liječen je talkažom.

Rezultati studije potvrđuju dosadašnje literaturne navode o kemorezistenciji mezotelioma pleure s niskom stopom tumorskog odgovora, stoga novi citostatici u kombiniranim terapijskim postupcima temeljenim na preliminarnim uspješnim rezultatima međunarodnih istraživanja donose nove terapijske standarde u liječenju malignog mezotelioma pleure.

ZAKLJUČAK

Naši rezultati liječenja MPM-a s PG ili EM u prvoj liniji, pokazuju da se EM protokolom postiže značajno bolji MS, nego PG protokolom (12 u odnosu na 4 mjeseca). Čak je 5 (55,5 %) bolesnika liječeno EM protokolom preživjelo 12 do 15 mjeseci. Također se postiže značajno bolji MS u skupini koja je bila samo na suportivnoj terapiji u odnosu na skupinu na PG protokolu (12 prema 4 mjeseca). U skupini liječenoj samo suportivnom terapijom 3 (21,4 %) bolesnika preživjela su 12 do 24 mjeseca. Između oba protokola nije bilo razlike u RR, a iznosi 33 %.

Naši rezultati slažu se s rezultatima iz literature koji kazuju da je tumor kemorezistentan, te da je u monoterapiji i kombiniranoj kemoterapiji stopa tumorskog odgovora niska, a iznosi 10 – 30 % i bez značajnog utjecaja na MS.

Noviji citostatik pemetreksed ispitivan u velikim randomiziranim studijama ulijeva nadu na produljenje MS, poboljšanje RR, plućne funkcije i poboljšanje kvalitete života. Ti podaci upućuju da bi taj lijek u kombinaciji s cisplatinom mogao biti novi terapijski standard za MPM.

LITERATURA

1. Scott B, Mukherjee S, Lake R, Robinson BWS. Malignant mesothelioma. *In:* Hanson H (eds). Textbook of lung cancer. London: Martin Dunitz, 2000: 273-93.
2. Bruce WSR, Richard AL. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med 2005;353:1591-603.
3. Ćurin K, Šarić M, Strnad M. Incidence of malignant pleural mesothelioma in coastal and continental Croatia: epidemiological study. Croat Med J 2002;43:498-502.
4. Cvitanović S, Znaor Lj, Konsa T, Ivančević Ž, Perić I, Erceg M et al. Malignant and non-malignant asbestos related pleural and lung disease: 10-year follow up study. Croat Med J 2003;44:618-25.
5. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. Chest 1995;108:1122-8.
6. Boutin C, Schlesser M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 1998;12:972-81.
7. Waller DA. Malignant mesothelioma: British surgical strategies. Lung cancer 2004;Suppl:8-4.
8. Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, Liao Z, Vaporciyan AA, Rice D et al. Promising early local control of malignant pleural mesothelioma following postoperative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest. Cancer J 2003;9:476-84.
9. Tomek S, Emri S, Krejcy K, Manegold C. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: past results and recent developments. British Journal of Cancer 2003;88: 167-74.
10. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer 1996;14:1-12.
11. Curran D, Sahmoud 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.
12. International Labour Office Geneva. Guidelines for use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Geneva: International Labour Office, 1980.
13. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organisation, 1979.
14. Antman KH, Corson JM. Benign and malignant pleural mesothelioma. Clin Chest Med 1985;6:127-40.
15. Mattson K, Giaccone G, Kirkpatrick A, Evrard D, Tammilehto L, Van Breukelen FJ et al. Epirubicin in malignant mesothelioma: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1992;10:824-8.
16. Magri MD, Veronesi A, Foladore S, De Giovanni D, Serra C, Crismancich F et al. Epirubicin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II cooperative study. The North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE)-Mesothelioma Committee. Tumori 1991;77:49-51.
17. Zidar BL, Green S, Pierce HI, Roach RW, Balcerzak SP, Militello L. A phase II evaluation of cisplatin in unresectable diffuse malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. Invest New Drugs 1988;6:223-6.
18. Raghavan D, Gianoutsos P, Bishop J, Lee J, Young I, Corte P et al. Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma. J Clin Oncol 1990;8:151-4.
19. Vogelzang NJ, Goutsou M, Corson JM, Suzuki Y, Graziano S, Aisner J et al. prema našim uputama) et al. Carboplatin in malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. Cancer Chemother Pharmacol 1990;27: 239-42.
20. Krarup-Hansen A. Studies concerning high dose ifosfamide to patients suffering from malignant mesothelioma. Lung cancer 1996;l6:101-2.
21. Andersen MK, Krarup-Hansen A, Mårtensson G, Winther-Nielsen H, Thylen A, Damgaard K et al. Ifosfamide in malignant mesothelioma: a phase II study. Lung Cancer 1999;24:39-43.
22. Solheim OP, Saeter G, Finnanger AM, Stenwig AE. High-dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura. A phase II study. Br J Cancer 1992;65:956-60.
23. Kindler HL, Belani CP, Herndon II JE, Vogelzang NJ, Suzuki Y, Green MR. Edatrexate (10-ethyl-deaza-aminopterin) with or without leucovorin rescue for malignant mesothelioma. Sequential phase II trials by the cancer and leukemia group B. Cancer 1999;86:1985-91.
24. Henss H, Fiebig HH, Schildge J, Arnold H, Hasse J. Phase II study with the combination of cisplatin and doxorubicin in advanced malignant mesothelioma pleura. Onkologie 1988;11:118-20.
25. Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F et al. Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP) Phase II study. Cancer 1991;67:2984-7.
26. Samson MK, Wasser LP, Borden EC, Wanebo HJ, Creech RH, Phillips M et al. Randomised comparison of cyclophosphamide, imidazole carboxamide, and adriamycin versus cyclophosphamide and adriamycin in patients with advanced stage malignant mesothelioma: a Sarcoma Intergroup study. J Clin Oncol 1987;5:86-91.
27. Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, Corson JM, Suzuki Y, Modeas C et al. Randomised phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia group B. J Clin Oncol 1993;11:1559-65.
28. Baas P, Van Meerbeeck J, Groen H, Schouwink H, Burgers S, Daamen S et al. Caelyx in malignant mesothelioma: a phase II EORTC study. Ann Oncol 2000;11:697-00.

29. Maksymiuk AW, Marschke RF Jr, Tazelaar HD, Grill J, Nair S, Marks RS et al. Phase II trial of topotecan for the treatment of mesothelioma. Am J Clin Oncol 1998;21:610-13.

30. Kindler HL, Herndon JE, Vogelzang NJ, Green MR. CPT-11 in Malignant Mesothelioma: A phase II Trial by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9733) Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 2000; 27: 505 .

31. Van Meerbeeck J, Debruyne C, Van Zandwijk N, Postmus PE, Pennucci MC, Van Breukelen F et al. Paclitaxel for malignant pleural mesothelioma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. Br J Cancer 1996;74: 961-3.

32. Vorobiof DA, Chasen MR, Abratt R. Taxotere in malignant pleural mesothelioma. A phase II clinical trial. Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15, Tokyo, Japan. Abstract 58.

33. 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;21:2636-44.

34. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine in malignant mesothelioma. Br J Cancer 2002;87491-6.