

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Milija D. Gajić

Određivanje prognostičkog značaja kliničkih,
patohistoloških i serumskih pokazatelja
inflamacije i oksidativnog stresa kod bolesnika sa
mezoteliomom

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Milija D. Gajić

Određivanje prognostičkog značaja kliničkih,
patohistoloških i serumskih pokazatelja
inflamacije i oksidativnog stresa kod bolesnika sa
mezoteliomom

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Milija D. Gajić

Determining the prognostic significance of
clinical, histopathological and serum indicators of
inflammation and oxidative stress in patients with
mesothelioma

Doctoral Disesertatation

Belgrade, 2026

Mentor

Prof dr Dragana Marić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Doc dr Mihailo Stjepanović, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof dr Ljudmila Nagorni-Obradović, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, u penziji
3. Prof dr Nensi Lalić, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univeziteta u Novom Sadu

Određivanje prognostičkog značaja kliničkih, patohistoloških i serumskih pokazatelja inflamacije i oksidativnog stresa kod bolesnika sa mezoteliomom

Sažetak

Uvod: Maligni mezoteliom pleure (MPM) je redak tumor koji najčešće zahvata pleuru. Najveći broj slučajeva povezan je sa izlaganjem mineralnim vlaknima azbesta. Hronična inflamacija i oksidativni stres mogu biti jedan od uzročnika MPM. Najčešće oboljevaju osobe muškog pola. Najučestaliji histološki podtip mezotelioma je epiteloidni. Tretman MPM predstavlja primenu multimodalnog tretmana (MMT) koga čine hirurgija, hemiterapija (HT)/imunoterapija, radioterapija (RT). Srednje vreme preživljavanja (mOS) iznosi 18 meseci. Cilj: Sagledavanje kliničkih i radiografskih karakteristika MPM, procena efekta lečenja i korelacija sa preživljavanjem, procena značaja kliničkih, radiografskih, biohemijskih parametara inflamacije i oksidativnog stresa kao prognostičkih faktora. Metodologija: Retrospektivna studija kojom je analiziran prognostički značaj kliničkih, patohistoloških i serumskih pokazatelja inflamacije i oksidativnog stresa u grupi od 89 pacijenata sa MPM koji su od 2008 do 2018.g. dijagnostikovani i lečeni u Klinici za pulmologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Rezultati: Prosečna starost pacijenata bila je 67 godina, dominantno muškog pola. Epiteloidni mezoteliom pleure bio je najučestaliji histološki podtip. Oko 2/3 pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze bilo je u I stadijumu bolesti dok je u metastatskom stadijumu bilo 6 pacijenata (6.7%), dominantno PS 1 i 2. Operativno je lečeno 16.9% pacijenata, dominantno radikalno (80%). Oko 2/3 pacijenata lečeno je primenom hemioterapije. MMT primenjen je u oko 12.4% pacijenata dok je ¼ pacijenata lečena simptomatskom terapijom. Hemioterapija na bazi pemetrexed/platine primenjena je kod 2/3 pacijenata koji nisu operativno tretirani. PD-L1 <1% detektovana je kod 2/3 pacijenata u uzorku od 53 pacijenta, dok je PD-L1 $\geq 10\%$ detektovan kod 18.9% pacijenata. Gubitak BAP1 ekspresije detektovano je kod 43 (81,1%) pacijenta. PD-L1 <1% značajno je učestalija kod epiteloidnog MPM ($p=0.03$). PD-L1 <10% je češća u ranom stadijumu bolesti ($p=0.50$) i kod pacijenata lečenih hemioterapijom ($p=0.041$). Gubitak BAP1 značajno je bio učestaliji u ranom stadijumu bolesti ($p=0.05$). Srednje vreme do progresije bolesti (mPFS) bilo je 7 meseci. Pacijenti sa bifazičnim histološkim podtipom imali su značajno duži mPFS (15 meseci, $p<0.001$). Pacijenti u II stadijumu bolesti imali su numerički duži mPFS ali bez statističke značajnosti. Pacijenti u metastatskom stadijumu bolesti izmali su značajno kraći mPFS (2 meseca, $p=0.032$). Pacijenti koji su tretirani samo operativno imali su numerički duži mPFS (16 meseci). Hirurgija kao modalitet lečenja značajno utiče na dužinu mPFS (15

meseci vs 5 meseci, $p=0.013$). PS nije imo značajan uticaj mPFS ali je uočeno da pacijenti PS 0-1 imaju duži PFS (7 meseci vs 1 mesec). PD-L1 i gubitak BAP1 nisu imali značajan uticaj na mPFS. mPFS kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 10\%$ je numerički kraće (7 meseci vs 3 meseca) dok je kod pacijenata sa gubitkom BAP1 je numerički duži (9 meseci vs 4 meseca). Kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ i gubitkom BAP1 ekspresije numerički je bio duži PFS (10 meseci vs 7 meseci) za razliku od pacijenata sa PD-L1 $\geq 10\%$ i gubitka BAP1, mPFS bio numerički kraći (5 meseci vs 7 meseci). Pacijenti sa PD-L1 $\geq 1\%$ i očuvanom BAP1, značajano je kraći mPFS (1 mesec vs 7 meseci, $p=0.048$). Srednje vreme preživljavanja (mOS) iznosilo je 11 meseci. Pacijenti sa bifazičnim MPM imali su značajno duže mOS u odnosu na bolesnike sa sarkomatoidnim tipom MPM (16 meseci vs 3 meseca, $p=0.002$). Pacijenti u ranom stadijumu bolesti imali su značajno duže mOS u odnosu na pacijente u metsatatskom stadijumu (12 meseci vs 2 meseca, $p=0.005$). Pacijenti lečeni MMT imali su značajno duže preživljavanje (28 meseci, $p=0.001$). Operativno lečenje imalo je značajni uticaj na duzinu preživljavanja (28 meseci vs 9 meseci, $p<0.001$). PS (0-3) imao je značajan uticaj na preživljavanje (12 meseci vs 2 meseca vs 0 meseci, $p=0.006$). Ekspresija PD-L1 $\geq 1\%$ nije imala značajan uticaj na mOS (12 meseci vs 11 meseci) za razliku kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 10\%$ kada je uočeno numerički kraće OS (5 meseci vs 12 meseci). Gubitak ekspresije BAP1 nije imala značajan uticaj na mOS ali je mOS numerički duža kod pacijenata sa gubitkom BAP1. Pacijenti sa PD-L1 $\geq 1\%$ i gubitkom BAP1 nisu imali značajno duži mOS kao i pacijenti sa PD-L1 $\geq 10\%$ i gubitka BAP1 ekspresije. Ekspresija PD-L1 i gubitak BAP1 nisu indikatori jednogodišnjeg preživljavanja. Prosečne vrednosti parameta inflamacije nisu značajno odstupale od referentnih vrednosti. Srednje vrednosti parametara oksidativnog stresa (superoksid anjon, IMA, TOS, MDA, AOPP) bile su u granicama referentnih vrednosti dok je PAB povišen. Srednje vrednosti antioksidativne zaštite (SOD, SHG) su u granicama referentnih vrednosti dok je PON1 povišen a TAS snižen. Zaključak: Prognostički faktori preživljavanja kod MPM su histološki podtip, stadijum, modalitet lečenja i PS. PD-L1 $<1\%$ značajno je učestalija kod epiteloidnog histološkog podtipa. PD-L1 $<10\%$ je značajno učestalija u ranom stadijumu i kod pacijenata lečenih hemioterapijom. Gubitak BAP1 značajno je učestaliji u ranom stadijumu. Ekspresije PD-L1 i BAP1 nisu imale značajan uticaj na mOS ali je uočeno da pacijenti sa PD-L1 $\geq 10\%$ imaju kraće mOS. Pacijenti sa ekspresijom PD-L1 $\geq 1\%$ i očuvanom BAP1 ekspresijom imaju značajano kraći mPFS. Ekspresija PD-L1 i gubitak BAP1 nisu indikatori jednogodišnjeg preživljavanja. Prosečne vrednosti parametara inflamacije, oksidativnog stresa ne odstupaju značajno od referentnih vrednosti izuzev PAB i PON1 koji su povišeni dok je TAS snižen.

Ključne reči: maligni pleuralni mezoteliom, mulimodalni tretman, PD-L1, BAP1, prognostički faktori, hronična inflamacija, oksidativni stres.

Naučna oblast: pulmologija

Uža naučna oblast: torakalna onkologija

Determining the prognostic significance of clinical, histopathological and serum indicators of inflammation and oxidative stress in patients with mesothelioma

Abstract

Introduction: Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare tumor that most commonly affects the pleura. The largest number of cases is associated with exposure to asbestos mineral fibers. Chronic inflammation and oxidative stress may be one of the causes of MPM. Males are the most affected. The most common histological subtype of mesothelioma is epithelioid. MPM treatment represents the application of multimodal treatment (MMT) consisting of surgery, chemotherapy (HT)/immunotherapy, radiotherapy (RT). Median survival time (mOS) is 18 months. **Objective:** Review of clinical and radiographic characteristics of MPM, assessment of treatment effect and correlation with survival, assessment of the importance of clinical, radiographic, biochemical parameters of inflammation and oxidative stress as prognostic factors. **Aim:** Overview of clinical and radiographic characteristics of MPM, assessment of treatment effect and correlation with survival, assessment of the importance of clinical, radiographic, biochemical parameters of inflammation and oxidative stress as prognostic factors. **Methodology:** A retrospective study that analyzed the prognostic significance of clinical, pathohistological and serum indicators of inflammation and oxidative stress in a group of 89 patients with MPM, who in the period from 2008 to 2018. diagnosed and treated at the Pulmonology Clinic of the University Clinical Center of Serbia. **The results:** The average age of the patients was 67 years, predominantly male. Epithelioid pleural mesothelioma was the most common histological subtype. About 2/3 of the patients at the time of diagnosis were in stage I of the disease, while there were 6 patients (6.7%) in the metastatic stage, predominantly PS 1 and 2. About 16.9% of patients were treated surgically, predominantly radical (80%) and 2/3 of patients were treated with chemotherapy. MMT was used in about 12.4% of patients, while ¼ of patients were treated with symptomatic therapy. Chemotherapy based on Pemetrexed/Platinum was used in 2/3 of patients who were not treated operatively. PD-L1 <1% was detected in 2/3 patients in a sample of 53 patients, while PD-L1 ≥10% was detected in 18.9% of patients. Loss of BAP1 was detected in 43 (81.1%). PD-L1 <1% is significantly more frequent in epithelioid MPM ($p=0.03$). PD-L1 <10% is more common in the early stage of the disease ($p=0.50$) and in patients treated with chemotherapy ($p=0.041$). Loss of BAP1 was significantly more frequent in the early stage of the disease ($p=0.05$). The median time to disease progression (mPFS) was 7 months. Patients with the biphasic histological subtype had a significantly longer mPFS (15 months, $p<0.001$). Patients in stage II of the disease had

numerically longer PFS but without statistical significance. Patients in the metastatic stage of the disease had a significantly shorter mPFS (2 months, $p=0.032$). Patients who were treated only operatively had a numerically longer mPFS (16 months). Surgery as a treatment modality significantly affects the length of mPFS (15 months vs 5 months, $p=0.013$). PS did not have a significant impact on mPFS, but it was observed that PS 0-1 patients had a longer PFS (7 months vs 1 month). PD-L1 and loss of BAP1 had no significant effect on mPFS. mPFS in patients with PD-L1 $\geq 10\%$ is numerically shorter (7 months vs 3 months), while in patients with loss of BAP1 it is numerically longer (9 months vs 4 months). In patients with PD-L1 $\geq 1\%$ and loss of BAP1 expression, PFS was numerically longer (10 months vs 7 months), in contrast to patients with PD-L1 $\geq 10\%$ and loss of BAP1, mPFS was numerically shorter (5 months vs 7 months). Patients with PD-L1 $\geq 1\%$ and preserved BAP1, significantly shorter mPFS (1 month vs 7 months, $p=0.048$). The median survival time (mOS) was 11 months. Patients with biphasic MPM had significantly longer mOS compared to patients with sarcomatoid type of MPM (16 months vs 3 months, $p=0.002$). Patients in the early stage of the disease had a significantly longer mOS compared to patients in the metastatic stage (12 months vs 2 months, $p=0.005$). Patients treated with MMT had significantly longer survival (28 months, $p=0.001$). Operative treatment had a significant effect on the length of survival (28 months vs 9 months, $p<0.001$). PS (0-3) had a significant effect on survival (12 months vs 2 months vs 0 months, $p=0.006$). PD-L1 $\geq 1\%$ expression had no significant effect on mOS (12 months vs 11 months) in contrast to patients with PD-L1 $\geq 10\%$ when numerically shorter OS was observed (5 months vs 12 months). Loss of BAP1 expression had no significant effect on mOS, but mOS was numerically longer in patients with loss of BAP1. Patients with PD-L1 $\geq 1\%$ and loss of BAP1 did not have significantly longer mOS than patients with PD-L1 $\geq 10\%$ and loss of BAP1 expression. PD-L1 expression and loss of BAP1 are not indicators of one-year survival ($p=0.872$; $p=0.782$). The average values of inflammation parameters did not differ significantly from the reference values. The mean values of the parameters of oxidative stress (superoxide anion, IMA, TOS, MDA, AOPP) in comparison with the reference values are within the reference values, while PAB is elevated. The mean values of antioxidant protection (SOD, SHG) are within the reference values, while PON1 is increased and TAS is decreased. Conclusion: Prognostic factors in MPM are histological subtype, stage, treatment modality and PS. PD-L1 $<1\%$ is significantly more frequent in the epithelioid histological subtype. PD-L1 $<10\%$ is significantly more frequent in the early stage as well as in patients treated with chemotherapy. Loss of BAP1 is significantly more frequent in the early stage. Expressions of PD-L1 and BAP1 had no significant effect on mOS, but it

was observed that patients with PD-L1 $\geq 10\%$ had shorter mOS. Patients with PD-L1 $\geq 1\%$ expression and preserved BAP1 expression have significantly shorter mPFS. PD-L1 expression and loss of BAP1 are not indicators of 1-year survival. The average values of the parameters of inflammation and oxidative stress do not deviate significantly from the reference values, except for PAB and PON1, which are elevated, while TAS is lowered.

Keywords: malignant pleural mesothelioma, multimodal treatment, PD-L1, BAP1, prognostic factors, chronic inflammation, oxidative stress

Scientific field: pulmonology

Special topic: Thoracic oncology

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1 Etiologija i faktori rizika.....	2
1.1.1 Azbest i mezoteliom.....	2
1.1.2 Drugi faktori rizika (azbestu slične materije, jonizujuće zračenje , onkogeni virusi)...	3
1.1.3 Molekularni aspekti.....	4
1.2 Dijagnostika malignog mezotelioma pleure.....	5
1.2.1 Klinička prezentacija.....	5
1.2.2 Dijagnostičke procedure.....	5
1.3 Tretman.....	12
1.3.1 Hirurški tretman.....	12
1.3.2 Sistemska terapija (hemioterapija i imunoterapija).....	13
1.3.3 Radioterapija.....	15
1.3.3 Palijativna terapija.....	16
1.4 Prognostički faktori.....	16
1.5 Oksidativni stres i hronična inflamacija kod mezotelioma.....	17
2. Cilj rada	19
3. Materijal i metod	19
4. Rezultati	21
4.1 Populacija i kliničke karakteristike pacijenata.....	21
4.2 Povezanost kliničkih karakteristika sa ekspresijom PD-L1 i BAP 1	35
4.3 Povezanost kliničkih kaarakteristika i vremena do progresije bolesti (PFS).....	37
4.4 Analiza preživljavanja.....	46
4.5 Parametri inflamacije i oksidativnog stresa.....	59
5. Diskusija	60
6. Zaključak	66
7. Reference	70
Biografija autora.....	77
Prilozi (Izjava o autorstvu, Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada, Izjava o korišćenju).....	78-80

1. Uvod

Maligni mezoteliom pleure (eng. malignant pleural mesothelioma, MPM) je redak, veoma agresivan tumor mezotelnih ćelija koji najčešće zahvata pleuru (65-90%), peritoneum (10-35%) a ređe perikard (<5%) i tuniku vaginalis testisa (1-3). Na globalnom nivou registruje se oko 30.000 novih slučajeva na godišnjem nivou (3,4). Incidencija malignog mezotelioma pleure visoka je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Australiji dok je u porastu u Rusiji, Kini, Indiji kao i u državama Zapadne Evrope (3,4). Stopa mortaliteta zbog mezotelioma pleure visoka je u Velikoj Britaniji, Holandiji, Australiji dok je u porastu u Poljskoj, Španiji, Kini, Japanu, Argentini, Republici Koreji i Brazilu (1,5). Najveći broj slučajeva malignog mezotelioma pleure povezan je sa izlaganjem mineralnim vlaknima azbesta dok se u manjem broju uzročnika navode neazbestna mineralna vlakna (erionit i fluoro-edenit), jonizujuće zračenje, hronična inflamacija, SV 40 virus, genetski faktori (mutacije u genima BAP1, NF2, TP53, SETD2) (1,3,4,6). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (eng. World health organization, WHO) oko 125 miliona ljudi u svetu na radnom mestu izloženo je azbestnim vlaknima i svake godine više od 107.000 radnika umre od bolesti koja je uzrokovana asbestnim vlaknima (7). Pušenje ne predstavlja faktor rizika za oboljevanje od mezotelioma pleure (1). Najčešće oboljevaju osobe muškog pola (1). Odnos oboljevanja mušaraca naspram žena je 3:1 (7,8,9). Srednje starosno doba bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti iznosi 70 godina (7). Mezoteliom pleure redak je u mlađem životnom dobu (<35godina) sa incidencijom od 0.7%, učestali kod žena sa pozitivnom porodičnom anamnezom o malignitetima, BAP1 abnormalnostima (eng. BRCA1-associated protein 1, BAP1) i dužeg ukupnog preživljavanja u odnosu na starije pacijente (9). Postoje tri velika histološka podtipa mezotelioma: epiteloidni (50-70%), sarkomatoidni (10-20%) i bifazični (20-35%) (3,4). Različita klinička ispitivanja (CheckMate 743, MAPS) pokazala su da 23% bolesnika sa neresektabilnom mezoteliomom pleure koji su lečeni dualnom imunoterapijom su živeli 3 godine za razliku od 15% koji su lečeni hemiterapijom (10,11).

1.1. Etiologija i faktori rizika

1.1.1. Azbest i mezoteliom

Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (eng. International agency for research on cancer, IARC) definisala je azbest kao kancerogen koji uzrokuje mezoteliom ali i karcinom pluća, larinksa i ovarijuma što i potvrđuju različite kliničke studije (12). Izloženost azbestu u kombinaciji sa konzumiranjem cigareta povećava rizik od karcinoma pluća 10-100 puta u poređenju sa ljudima koji nisu izloženi ovim rizicima (13). Izloženost azbestu najčešće je profesionalna što podrazumeva rad sa metalnim konstrukcijama, građevinskim konstrukcijama, kod radnika u lukama i na brodovima, vodoinstalatera i električara (13). Takođe, navodi se i neprofesionalna izliženost azbestu kao na primer boravak u kućama u čijoj je izgradnji korišćen azbest ili život u porodici čiji član je izložen na poslu azbestu te se izloženost azbestu prenosi preko odeće (6,13,14) što je opisano u italijanskoj studiji gde je bilo prisutno 4.4% slučajeva familijarne, neprofesionalne izloženosti azbestu (6). Postoje dve grupe azbestnih vlakana: serpentine (krizotil) i amfibole (antifilitni, amosit, krokidolit, aktinolit, termolit) (6,13,15). Izloženost vlaknima amfibola predstavlja veći rizik za razvoj mezotelioma nego izliženost krizotilu (12,13). Različite kliničke studije nisu pokazale razliku u mortalitetu ali i preživljavanju kod pacijenata izliženih različitim vlaknima azbesta (15). Međutim, studija Tammilehto i saradnika pokazala je da izloženost azbestnim vlaknima antifilitu povezano je sa boljom prognozom za razliku od izloženosti krokidolitu/amositu koji su prediktori lošijeg ishoda (15). Nakon inhalacije azbestnih vlakana dolazi do višestrukih promena na pleuri uzrokovanih oštećenjem i poprvkom promena na DNA (eng. deoxyribonucleic acid, DNA), porastom parametara inflamacije što ima za posledicu maligni mezoteliom pleure (14). Suština samog patofiziološkog mehanizma nastanka malignog mezotelioma pleure je poremećaj na hromozomskom nivou, aktivacija onkogeni, gubitak tumorsupresorskih gena, poremećaji signalnih puteva, oksidativni stres i direktni mehanizmi celularnog oštećenja azbestnim vlaknima (6,16). Tokom 1970.godine opisano je nekoliko vrsta kozmetičkog pudera koji je sadržao azbest i ponovljena izloženost kozmetičkom puderu uzrokovala je mezoteliom (17). Moline i saradnici u svojoj studiji uočili su da je većina obolelih bilo ženskog pola, frizeri/berberini, da su najčešća azbestna vlakna bila tremolit, antofilt i krisotil (17).

1.1.2. Drugi faktori rizika (azbestu slični minerali, jonizujuće zračenje, onkogeni virusi)

U oko 20% slučajeva maligni mezoteliom pleure nije povezan sa izloženošću azbestu (13). Mineralna vlakna slična azbestu koja mogu uzrokovati mezoteliom pleure su: zeolit (podgrupa erionit), fluoro-edenit i balangeroit. Ova mineralna vlakna slična su azbestnim amfibolnim vlaknima dok erionit pokazuje značajniji kancerogeni efekat u odnosu na asbest (6,13). Najčeće se nalaze u građevinskim materijalima koji se koriste pri izradi puteva i krečnju ali postoje i geografska područja bogata ovim mineralima kao što su region Kapadokija u Turskoj, regija od Oregona do Meksika i Severne Dakote, Italiji i Novom Zelandu (6). Nakon više kliničkih studija u kojima je pokazano da 44.5% uzroka smrti je bilo zbog mezotelioma, IARC svrstala je erionit i fluoro-edenit u kancerogene grupe 1 (6).

Jonizujuće zračenje identifikovano je kao humani kancerogen i faktor rizika za neke karcinome, među kojima je i maligni mezoteliom pleure (1,13). Rizik za razvoj bilo kog karcinoma pa i mezotelioma raste sa izloženošću dozi zračenja većoj od 10mSv te neki autori smatraju da je radioterapija vodeći ne-azbestni uzrok mezotelioma (6). Razvoj mezotelioma nakon zračne terapije opisana je u dve epidemiološke studije kojima je pokazano da dolazi do porasta rizika za razvoj mezotelioma nakon radioterapije karcinoma testisa i limfoma (13).

Simian virus (SV40) pripada grupi DNA virusa sa onkogenim potencijalom (6). Pored povezanosti sa mezoteliomom, uočena je povezanost SV40 sa drugim humanim karcinomima kao što su glave, osteosarkom, limfom (6). SV40 slična DNA sekvrenca pronađen je u 60% mezotelioma u Francuskoj i SAD a takođe, slični rezultati pokazani su i u nezavisnim laboratorijama u SAD i svetu (13). Nekoliko studija ispitalo je vezu SV40 i mezotelioma kada je i zaključeno da prisustvo SV40 je loš prognostički faktor ali da prisustvo SV40 kod bifazičnog i sarkomatoidnog podtipa mezotelioma ima bolje preživljavanje (HR 4.25, $p < 0.001$) (6).

1.1.3. Molekularni aspekti mesothelioma

Sa molekularnog nivoa, maligni mezoteliom pleure je veoma heterogena bolest (18). Najčešće uočene genetske alteracije su: delecije hromozomskih regiona 1p, 3p (16%), 4p (25%), 4q (29%), 6q, 9p (34%), 13q, 15q i 22q (32%) i inaktivacione mutacije tumor supresorskih gena: BAP1 (3p), CDKN2A (9p), NF2 (22q) i TP53 (3,21,19,20). Aneuploidija tj. gubitak hromozoma genetska je karakteristika mesotelioma pleure (18). Delecije, inverzije i translokacije najčešće su na hromozomima 1, 2, 3, 6, 9, 11, 17 i 22 a monozomija hromozoma 4 i 22 (4). U Krismann kohorti pokazano je da je aneuploidija značajno manje učestala kod sarkomatoidnog tipa mezotelioma (75%) i značajno učestalija kod epiteloidnog mezotelioma (88%) (18). Mutacije u TERT promoteru, NF2 i LATS2 učestalije su kod neepiteloidnog tipa (20). Najčešće delecije kod epiteloidnog mezotelioma su na hromozomima: 3p (33%), 17p (26%), 7q (21%), 15q (18%) (18). Bifazični tip mezotelioma karakteriše se kombinacijom druga dva histološka tipa (18). Različita ispitivanja nisu pokazala povezanost mutacionog profila i starosti, pola, pušenja (20). Međutim, NF2 mutacije su značajno povezane sa izloženošću azbestu i učestalije su kod pacijenata koji nisu bili izloženi azbestu (31%) nego kod azbestu izloženih pacijenta (17%) (20,21). Somatske mutacije retke su kod mezotelioma pleure za razliku od drugih solidnih tumora. Najčešće uočene alteracije kod mezotelioma pleure: BAP1 (45.1%), CDKN2A (42.2%), CDKN2B (36%), NF2 (31.3%), MTPA (27.2%), TP53 (17.3%) (19). Udružene mutacije registrovane su i kod mezotelioma pleure: PBRM1-BAP1 (3p21) i SETD1-BAP1 (3p21) kao i NF2-CDKN2A (22q12-9p21), MYC-TP53 (8q24-17p13), TERT-TP53 (5p15-17p13), RB1-TP53 (13q14-17p13) (19,20,22). Retke mutacije kod mezotelioma pleure su: KRAS, NRAS, ALK, EWSR1 (4,23). ALK rearanžman i EWSR1 fuzija detektovani su češće kod epiteloidnog tipa, mlađih bolesnika, češće ženskog pola koji nisu bili izloženi asbestu (23). Somatske mutacije u BAP1 genu lokalizovane su na 3p21 sa učestalošću oko 50%, češće kod epiteloidnog tipa i smatra se nezavisnim faktorom preživljavanja (18,22,23,24). Različite studije observacije potvrdile su da je duže preživljavanje registrovano kod epiteloidnog tipa mezotelioma i BAP1 alteracije (22,24). Germinativne mutacije kod mezotelioma pleure identifikovane su kod 7-12% slučajeva (13,18). Neke studije su pokazale da se učestalost germinativnih mutacija povećava sa smanjenjem godina do postavljanja dijagnoze bolesti (18). Germinativne mutacije manje su učestale kod pacijenata izloženih azbestu, češće su prisune kod drugih karcinoma kao i epiteloidnog tipa mezotelioma (18). Najčešća germinativna mutacija koja se javlja u oko 25% slučajeva je u BAP1 genu i povezana je sa manje agresivnom formom

bolesti za razliku od sporadičnog mezotelioma pleure (4,13,18,21). Pacijenti sa mezoteliomom pleure koji imaju germinativnu mutaciju BAP1 skoro uvek imaju i somatsku mutaciju BAP1 što dovodi do kompletnog gubitka funkcije tumorsupresorskog gena (18). Opisan je tzv. BAP1 tumor predispozicioni sindrom (eng. BAP1 tumor predisposition syndrome, BAP1-TPDS) koji predstavlja autozomno dominantno oboljenje kod koga dolazi do heterogene mutacije BAP1 i predstavlja visok rizik za javljanje mezotelioma i drugih tumora (melanom) (4,21). CDKN2A je mutacija prisutna kod skoro 50% mezotelioma u čak 100% sarkomatoidnog tipa mezotelioma i povezana je sa lošom prognozom (4,13,23,24,25). Ko-delecija CDKN2A i CDKN2B gena povezana je sa nižom stopom ukupnog preživljavanja kod mezotelioma (3). U oko 50% slučajeva mezotelioma detektovana je NF2 homozigotna ili heterozigotna delecija 22q12 (24). NF2 mutacija značajno je povezana sa izloženošću azbestu i učestalija je kod pacijenata koji nisu bili izloženi azbestu (31%) u odnosu na izložene (17%) (20). Takođe, NF2 značajno je povezana sa stadijumom bolesti tj. učestalija je kod IV stadijuma bolesti (20). Rezultati mnogih studija navode da je PD-L1 ekspresija (eng. Programmed death-ligand 1, PD-L1) registrovana u 40% slučajeva mezotelioma, da je značajna učestalost PD-L1 ekspresije kod sarkomatoidnog mezotelioma i povezana je sa lošijom prognozom (5,18,23). Epiteloidni tip mezotelioma pokazuje niži nivo PD-L1 pozitivnosti (26). Ekspresija CTLA-4 (eng. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4) registrovana je kod 56% mezotelioma, učestalija je kod epiteloidnog tipa (18).

1.2. Dijagnostika malignog mezotelioma pleure

1.2.1. Klinička prezentacija

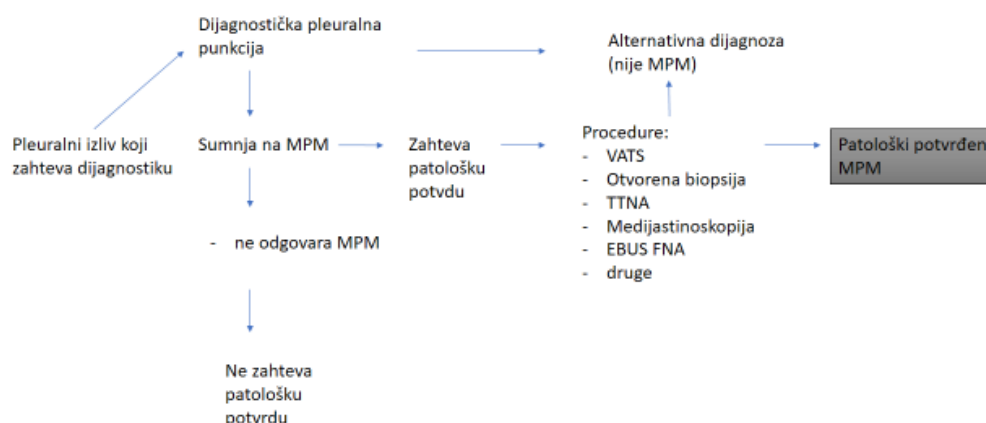
Klinički simptomi su često atipični i nespecifični. Najčešći simptomi su: otežano disanje (dispnea), bol u grudima, kašalj, gubitak u telesnoj težini kao i paraneoplastičnim fenomenima (trombocitoza, hipoglikemija, hiperkoagulabilnost, venska tromboza) (1,7,13,14,27). Mali broj pacijenata ima asimptomatsku manifestaciju bolesti tako da se bolest često dijagnostikuje u uznapređovalom stadijumu (27). Pleuralni izliv je najčešće prva manifestacija bolesti i u čak 60% slučajeva je desnostrani dok se u 5% slučajeva viđa bilateralni pleuralni izliv (27).

1.2.2. Dijagnostičke procedure

Dijagnostika malignog mezotelioma pleure može predstavljati pravi izazov s obzirom da su klinički znaci i simptomi bolesti nespecifični pa diferencijalno-dijagnostički u obzir dolazi veći broj bolesti. U dijagnostici malignog mezotelioma pleure koriste se sledeće dijagnostičke procedure:

1. Metode vizuelizacije: radiografija grudnog koša, UZ grudnog koša, MSCT grudnog koša, MRI, PET CT
2. Biopsija pleure (“slepa” perkutana iglena biopsija, fina iglena aspiraciona biopsija, MSCT-om vođena biopsija, video asistirana torakoskopija-VATS, otvorena biopsija-torakotomija)
3. Određivanje nivo cirkulišućih tumorskih markera u serumu ili pleuralnom punktatu (Mezotelin, Osteopontin, Fibulin-3)
4. Imunohistohemijska analiza bioptata
5. Patohistološka klasifikacija mesotelioma pleure (1,7,13,27).

Slika 1. Dijagnostički algoritam pleuralnog izliva (1)



Metode vizuelizacije

Radiografski maligni mezoteliom pleure najčešće se prezentuje pojavom unilateralnog pleuralnog izliva (najčešće desnostrani izliv) sa ili bez prisutnih pleuralnih plakova (27). Prisutni pleuralni plakovi obično su difuzno raspoređeni dok je retka prezentacija lokalizovanih lezija ili metastatski promena u plućima i limfnim čvorovima (1,27). Maligni mezoteliom pleure može biti prisutan u obliku lokalizovane tumorske mase ili difuzne forme bolesti (27). UZ grudnog koša predstavlja neinvazivnu metodu vizuelizacije prisutnog pleuralnog izliva i može se koristiti prilikom biopsije pleure (1,27). Kompjuterizovana tomografija (CT) je najbolja metoda vizuelizacije tumorske promene, limfadenopatije i detekcije metastaza (1,13). Magnetna rezonanca (MR) može pokazati invaziju dijafragme ili mediastinalnu masu što je značajno radi procene mogućnosti operativnog lečenja (13,27). PET CT ima veliku senzitivnost u detekciji udaljenih metastatskih promena (1). Značajan je u određivanju stadijuma bolesti kao i u praćenju odgovora na terapiju (27). Takođe, manje retrospektivne studije sugerišu superiornost PET CT u detekciji nodalne bolesti (13). Za razliku od CT, PET CT ima veću specifičnost u određivanju II stadijuma bolesti (77% vs 100%, $p < 0.01$) i III stadijuma (75% vs. 100%, $p < 0.01$) (24). Međutim, neke studije su pokazale da senzitivnost PET CT mala u određivanju N1 i T4 stadijuma (38% vs 67%) (24).

Biopsija pleure (perkutana iglena biopsija, UZ-om ili MSCT-om vođena perkutana iglena biopsija, video asistirana torakoskopija (VATS) i otvorena biopsija (torakotomija)

UZ-om ili MSCT-om vođena perkutana iglena biopsija ima senzitivnost od 77% do 87% i specifičnost od 100% (1,28) i koristi se kada su prisutni pleuralni plakovi ili nodularne promene (13,28). Video asistirana torakoskopija se preporučuje kao dijagnostička metoda pleuralnog izliva nepoznatog porekla (28). Različite studije su pokazale da se dijagnoza malignog mezotelioma pleure postavlja u 83% slučajeva otvorenom biopsijom, 74% slučajeva video asistiranom torakoskopijom a u 44% slučajeva CT-om vođenom perkutanom iglenom biopsijom (28). Torakotomija (otvorena biopsija) indikovana je u slučajevima kada se drugim dijagnostičkim metodama ne može postaviti dijagnoza bolesti (28). Ova metoda često je praćena postoperativnim komplikacijama i težim oporavkom za razliku od video asistiranе torakoskopije (28).

Biomarkeri (Mesotelin, Fibulin-3 i Osteopontin) u serumu ili pleuralnom punktatu

Određivanje biomarkera u serumu i pleuralnom punktatu ima limitiranu senzitivnost i specifičnost u dijagnostici malignog mezotelioma pleure (27). Najviše ispitivan biomarker je mesotelin (29). Povišene vrednosti mesotelina registruju se kod mezoteliomom, karcinoma ovarijuma, dojke, kolorektalnog karcinoma i karcinoma pankresa (28,31). Uočeno je da su povišene vrednosti serumskog mesotelina povezane sa lošijom prognozom (31). Ranije studije su pokazale da se solubilni mesotelin u pleuralnom punktatu može registrovati u 70% slučajeva malignog mezotelioma (29). Neke studije sa senzitivnošću od 67% i specifičnosti do čak 95% potvrdile su da određivanje nivoa mesotelina može biti korisno u dijagnostici etiologije pleuralnog izliva (29,31). Serumske vrednosti mesotelina je viša kod bolesnika sa malignim mezoteliomom nego kod bolesnika sa karcinomom pluća što je i pokazano u različitim studijama gde je praćen nivo mesotelina u različitim stadijumima bolesti (29). Više koncentracije mesotelina u serumu uočene su kod epiteloidnog tipa mezotelioma u odnosu na druge patohistološke podtipove ali se na osnovu same koncentracije mesotelina u serumu ne može razlikovati patohistološki podtip mesotelioma (29). Osteopontin (OPN) je glikoprotein čija se ekspresija uočava kod bolesnika sa karcinomom pluća, dojke, prostate i debelog creva. Novije studije pokazale su povišene vrednosti osteopontina u serumu ili plazmi bolesnika kod kojih je dijagnostikovao maligni mezoteliom (29). Sve dosadašnje studije pokazale su visoke vrednosti osteopontina kod mezotelioma (29). Povišene koncentracije osteopontina su u korelaciji sa tumorskom invazijom i udaljenim metastazama (32). Kod bolesnika koji su bili izloženi azbestu uočen je značajan porast koncentracije osteopontina za razliku od bolesnika koji nisu bili izloženi azbestu (32). Međutim, neke studije su pokazale da nema značajne razlike u koncentraciji osteopontina u poređenju mezotelioma i drugih bolesti te se smatra da osteopontin nije optimalan marker za dijagnostiku mezotelioma (29,32). Određivanje nivoa fibulina-3 u serumu nije pokazalo značajan uticaj na postavljanje dijagnoze mezotelioma, histološki tip kao i stadijum bolesti (29,33) ali su viši nivoi ovog proteina povezani sa kasnijim stadijumima bolesti (27).

Imunohistohemijska analiza

Definitivna dijagnoza malignog mezotelioma pleure postavlja se imunohistohemijskom analizom pleuralnog punktata ili biopsiranog tkiva. Najčešće korišćeni marker su: CEA, LeuM1 (CD15), Ber-EP4, B72.3, BG8, TTF-1, Napsin A (1,27,28). Antigenska ekspresija karakteristična za maligni mezoteliom podrazumeva: kalretinin, WT-1, Mesotelin, CK 5/6,

HBME-1 antigen, trombomodulin i podoplanin (D2-40) antitelo (1,28) Kalretinin ima veliku specifičnost u dijagnostici mezotelioma zajedno sa WT-1 i D2-40 (1,28). Ekspresija kalretinina je varijabilna (30-89%) kod sarkomatoidnog tipa mezotelioma (28). Epiteloidni histološki podtip malignog mezotelioma pleure karakteriše ekspresija sledećih markera: CK AE1/3, kalretinin, WT-1, CK5/6, mesotelin, D2-40 dok sarkomatoidni podtip karakterise ekspresija CKAЕ1/3, CAM5.2, D2-40, kalretinin, WT-1, GATA3 (34).

Patohistološka klasifikacija malignog mezotelioma pleure

Histološki podtipovi mezotelioma podrazumevaju: epiteloidni (60-80%), sarkomatoidni (<10%) i bifazični (10-15%) (1,34). Učestalost bifazičnog tipa mezotelioma relativno je veća u odnosu na sarkomatoidni (34). Svetska Zdravstvena Organizacija (WHO) 2015.godine klasifikovala je mezoteliom na: difuzni (epiteloidni, sarkomatoidni, bafazični), lokalizovani (epiteloidni, sarkomatoidni, bafazični) i dobro diferentovan papilarni mezoteliom (26,35). WHO klasifikacija 2021.godine pored difuznog i lokalizovanog mezotelioma definiše i preinvazivne mezotelijalne tumore (dobro diferentovan papilarni mesoteliom, mesoteliom in situ, adenomatoidni tumor) (1,26,35). U većini slučajeva (>99%) dijagnostikuje se difuzni mezoteliom (1). Epiteloidni mezoteliom za razliku od sarkomatoidnog karakteriše manja učestalost nekroze i atipičnih mitozā (23). Sarkomatoidne mezotelijalne ćelije nekada je teško razlikovati od reaktivne fibroze (26). Bifazični mezoteliom definiše se kombinacijom epiteloidnog i sarkomatoidnog histološkog tipa kada je jedna komponenta je prisutna u više u 10% tumora (26,34,35). Dijagnoza bifazičnog tipa postavlja se na hirurškim uzorcima (26,35). Mezotelioma in situ (MIS) predstavlja preinvazivnu leziju i definiše se prisustvom pojedinačnih atipičnih mezotelinih ćelija u pleuralnoj tečnosti sa karakterističnim imunohistohemijskim potvrđenim gubitkom BAP1 i prisutnom MTAP ekspresijom (34). Kriterijum za postavljanje dijagnoze MIS podrazumeva: rekurentni pleuralni izliv, pleuralna linearna ili nodularna zadebljanja identifikovana radiografijom ili hirurškim procedurama (VATS, torakotonija) uz histološke kriterijume citološkog materijala (gubitak BAP1, CDKN2A, p16 delecija) (23,26,34). Churg i saradnici, pokazali su da se kod 7 od 10 pacijenata sa MIS u vremenskom period od 12-92 meseci dijagnostikuje mezoteliom pleure (34).

Stadijum bolesti

TNM klasifikacija stadijuma bolesti formirana je 1994.godine, potom je 2023. godine korigovana verzijom 1.2024 (27,36). Određivanje stadijuma bolesti vrši se prema 8th TNM klasifikaciji (36) koja predstavlja korigovanu 7th TNM klasifikaciju (37).

Slika 2. 8th TNM klasifikacija mezotelioma pleure (7,36).

Primarni tumor (T)

Tx nepoznat primarni tumor

T0 primarni tumor se ne vizuelizuje

T1 tumor zahvata ipsilateralnu parijetalnu pleuru (uključujući medijastinalnu i diafrazmalnu pleuru) sa ili bez zahvatanja visceralne pleure

T2 tumor zahvata ipsilateralnu pleuru (parijetalnu, medijastinalnu, diafrazmalnu i visceralnu pleuru) uz zahvatanje najmanje jedne od sledećih strukuta: diafragma, plućni parenhim.

T3 lokalno uznapredovala bolest ali potencijalno resektabilna bolest. Tumor zahvata ipsilateralnu pleuru uz zahvatanje najmanje jedne strukture: endotorakalnu fasciju, medijastinalno masno tkivo. Solitarni, resektabilni tumor koji zahvata torakalni zid. Tumor koji zahvata perikard (netransmuralnu)

T4 tumor zahvata ipsilateralnu pleuru uz najmanje jednu strukturu: difuzno širenje ili multifokalni tumori torakalnog zida, sa ili bez destrukcije rebara. Transdiafrazmalno širenje tumora u peritoneum, širenje tumora u medijastinalne organe, kontralateralnu pleuru, kičmenu moždinu. Tumor zahvata perikard sa ili bez prisustva perikardne tečnosti, ili tumor zahvata miokard.

Regionalne limfne žlezde (N)

N0 nema metastaza u regionalnim limfnim žlezdama

N1 metastaze u ipsilateralnim bronhopulmonalnim, hilarnim, ili medijastinalnim limfnim žlezdama (uključujući unutrašnju mamarnu, peridiafrazmalnu, perikardno masno jastuče, ili interkostalne limfne žlezde)

N2 metastaze u kontralateralnim bronhopulmonalnim, hilarnim, ili medijastinalnim limfnim žlezdama ili ipsilateralnim ili kontralateralnim supraklavikularnim limfnim žlezdama.

Udaljene metastaze (M)

Mx nepoznato prisustvo udaljenih metastaza

M0 nema udaljenih metastaza

M1 prisutne udaljene metastaze

Tabela 1. 8th TNM stadijum bolesti mezotelioma pleure (7).

Stadijum	N0	N1	N2
T1	IA	II	IIIB
T2	IB	II	IIIB
T3	IB	IIIA	IIIB
T4	IIIB	IIIB	IIIB
M1	IV	IV	IV

Ranije korišćena 7th TNM klasifikacija definisala je T1a i b u zavisnosti od invazije viscerarne pleure što je u 8th TNM klasifikaciji objedinjeno u T1. Kada se govori o zahvatanju limfnih žlezda, 7th TNM N1 podrazumeva zahvatanje ipsilateralnih bronhopulmonalnih i/ili hilarnih limfnih nodusa dok N2 podrazumeva zahvatanje subkarinealnih, ipsilateralnih intramamarnih, medijastinalnih limfnih nodusa ili peridijafragmalnih limfnih nodusa a N3 podrazumeva zahvatanje kontralateralnih medijastinalnih, kontralateralnim intermamarnih i hilarnih limfnih nodusa i/ili ipsilateralne subklavikularne ili skalenih limfnih nodusa. Međutim u 8th TNM N1 podrazumeva zahvatanje ipsilateralnih bronhopulmonalnih, hilarnih ili medijastinalnih limfnih nodusa (intramamarne, peridijafragmalne, perikardno masno jastuče ili interkostalne limfne noduse) dok N2 podrazumeva zahvatanje kontralateralnih bronhopulmonalnih, hilarnih ili medijastinalnih ili ipsilateralne ili kontralateralne supraklavikularne limfne noduse a N3 se ne kategorizuje ovom klasifikacijom (36,37).

Tabela 2. Poređenje 7th i 8th TNM klasifikacije malignog mezotelioma pleure (36,37).

stadijum	7 th TNM			8 th TNM		
	T	N	M	T	N	M
I						
IA	T1a	N0	M0	T1	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T2,3	N0	M0
II	T2	N0	M0	T1,2	N1	M0
III						
IIIA	T1,2	N1,2	M0	T3	N1	M0
IIIB	T3	N0-2	M0	T1-3	N2	M0
IV	T4	N0-3	M0	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0			
	T1-4	N0-3	M1	T1-4	N0-2	M1

1.3. Tretman

Lečenje malignog mezotelioma pleure podrazumeva mulimodalni pristup tj. primenu hirurškog lečenja, hemioterapije/imunoterapije kao i radioterapije.

1.3.1. Hirurški tretman

Operativno lečenje kao deo multimodalnog pristupa lečenju mezotelioma preporučuje se kod pacijenata u stadijumu bolesti I do IIIA koji su resektabilni, epiteloidnog histološkog tipa mezotelioma kao kod ranog stadijuma bifazičnog mezotelioma (1,7). Kod pacijenata u IIIB-IV stadijumu bolesti hirurgija se ne savetuje (24). Neke studije su pokazale da pacijenti u I i II stadijumu bolesti sa sarkomatoidnim podtipom mezotelioma mogu imati koristi od hirurgije. To se ogledava u produženju ukupnog preživljavanja ovih pacijenata ali s obzirom da su perioperativne komplikacije i mortalitet visoki kod ovih pacijenata, hirurgija se ne savetuje (24). Hirurška resekcija kod mezotelomom uključuje: pleurektomiju/dekortikaciju tzv.totalnu pleurektomiju (P/D), ekstrapleuralnu pneumonektomiju (EPP) (1,7). Ekstrapleuralna pneumonektomija je hirurška procedura koja je često praćena postoperativnim komplikacijama i relativno visokom stopom mortaliteta (do 39%) (27). MARS 2 studija kao i studija Woodard i saradnika sugerišu duže ukupno vreme

preživljavanje (eng. Overall survival, OS) pacijenata u ranom stadijumu sa epiteloidnim histološki podtipom malignog mezotelioma pleure (13,27). Proširena pleurektomia/dekortikacija pozdrazuje pored totalne pleurektomije i resekciju dijafragme i perikarda (1,27). Mediastinalna nodalna disekcija se preporučuje kod oba tipa hirurške resekcije i podrzazuje disekciju najmanje 3 nodalne stanice (1,7,24). Različite kliničke studije pokazale su da nema značajne razlike u preživljavanju u odnosu na tip hirurške resekcije ali da operativno lečenje nakon indukciono hemioterapije značajno utiče na preživljavanje (7). Prema aktuelnim preporukama hirurška tumorska redukcija se ne preporučuje (24).

1.3.2. Sistemska terapija (hemioterapija i imunoterapija)

Kod resektabilne bolesti stadijuma I-IIIa, hemioterapija se može primeniti pre i posle operativnog lečenja (1). Trimodalni pristup lečenju (operativno lečenje, hemiterapija, radioterapija) može se primeniti kod operabilne bolesti. Rezultati različitih studija pokazuju da primenom trimodalnog tretmana se produžava vreme preživljavanja (20-29 meseci) (1). Kod pacijenata koji nisu dobijali indukcionu hemioterapiju, nakon operativnog lečenja se savetuje primena hemiterapije i radioterapije.

Nakon studije Vogelzang i saradnika (EMPHACIS), 2003. godine, primena pemetrexeda i platine postala je standardna terapija u IIb –IV stadijuma MPM kao i neresektabilnog I-IIIa stadijuma (13,24). Rezultati ove studije pokazali su da primenom kombinovane terapije (pemetrexed i platina) produžava srednje vreme preživljavanja od 9.3 meseca do 12.1 mesec ($p=0.02$) sa značajnom stopom odgovara na terapiju (13,24). Nerandomizovana studija 2008.godine, ispitala je efikasnost i sigurnost primene karboplatine u kombinaciji sa pemetrexedom u odnosu na cisplatinu. Dobijeni rezultati (OS, PFS, RR) (eng. Overall survival, OS; Progression free survival, PFS; Response rate, RR) bili su slični izuzev bolje podnošljivosti karboplatine (13) pa se primena karboplatine savetuje kod starijih pacijenata, pacijenata sa komorbiditetima ili ranije ispoljene toksičnosti cisplatine (27). Sarkomatoidni podtip malignog mezotelioma pleure pokazao je lošiji odgovor na terapiju cisplatina/pemetrexed (13). Nakon MAPS studije kada je pokazano da dodavanjem VEGF inhibitora, Bevacizumab, (eng. Vascular endothelial growth factor, VEGF) standardnoj terapiji pemetrexed/platina dolazi do značajnog produžetka mOS (18.8 meseci vs. 16.1

mesec, $p=0.017$) i PFS (9.2 meseci vs. 7.3 meseci, $p<0.0001$), kombinacija bevacizumaba i pemetrexed/platine postala je standardna terapija u lečenju neresektabilnog MPM savetovana od strane NCCN (eng. National comprehensive cancer network) (1,7,10,27,38). U studiji CheckMate 743 ispitivana je efikasnost i bezbednost dualne imunoterapije (nivolumab i ipilimumab) nasuprot hemoterapiji. Pokazana je superiornost primene imunoterapije kada govorimo o preživljavanju kao i o ne-epiteloidnom histološkom podtipu MPM (18.1 meseci vs. 8.8 meseci) i PD-L1 $\geq 1\%$ (24,40) te se primena imunoterapije smatra pogodnom kod pacijenata sa lošijim opštim stanjem ili kontraindikacijama za primenu hemioterapije (27). Studije CheckMate 743 i MAPS pokazale su da 23% pacijenata sa neresektabilnim mezoteliomom pleure su živeli i do 3 godine za razliku od 15% koji su lečeni hemiterapijom (10,11). Sistemska terapija kao jedini modalitet lečenja se savetuje kod pacijenata u IIIB i IV stadijumu bolesti, ECOG PS 2 bez obzira na hitologiju, sarkomatoidnog ili bifazičnog mezotelioma nezavisno od stadijuma bolesti, inoperabilne bolesti stadijuma I do IV (1,7 24).

U drugoj liniji lečenja neresektabilne bolesti dualna imunoterapija kao i monoterapija pemetrexedom se može primeniti ukoliko u prvoj liniji nije primenjena (1,7). Stopa odgovora na primenjenu terapiju u drugoj liniji značajno je manja i iznosi 7-20% (1). Primena imunoterapije (nivolumab) nakon progresije bolesti na prvu liniju terapije (imunoterapija ili pemetrexed) pokazuje duže vreme do progresije bolesti kao i ukupno preživljavanje (39). U MAPS2 studiji ispitivana je nivolumaba $\pm$ ipilimumab u drugoj liniji kada je i pokazana mOS 15.9 meseci i 1-godišnja stopa preživljavanja od 58% dok je mOS kod pacijenata lečenih monoterapijom nivolumabom bila 11.9 meseci i 1-godišnja stopa preživljavanja 49% (24). Pozitivnost PD-L1 ekspresije povezana je sa ukupnom stopom odgovora (eng. Overall response rate, ORR) na terapiju, posebno visoki nivo ekspresije preko 25% (1,24,38). U studiji INITIATE ispitivana je efikasnost nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom kod rekurentnog MPM kada je pokazano da nakon 12 nedelja tretmana, stopa kontrole bolesti (eng. Disease control rate, DCR) iznosi 68%, parcijalni odgovor (eng. Partial response, PR) registrovan je u 295 pacijenata a stabilna bolest (eng. Stable disease, SD) u 38% sa tretmanom-povezanim efektima gradusa 3 incidencije 34% (24). Multicentrična studija (RAMES) ispitivala je efikasnost i sigurnost primene gemcitabina i VEGFR-2 antitela (eng. Vascular endothelial growth factor receptor 2) ramucirumaba u drugoj liniji lečenja kada je pokazano da kombinacija ovih agenasa značajno produžava mOS (13.8 vs 7.5 meseci, $p=0.028$) (24).

Kombinovana terapija VEGF inhibitorom i PD1/PD-L1 inhibitorima praćena je velikom učestalošću tretmanom-povezanim efektima. Takođe uočeni je i viši gradus toksičnosti pa se ova kombinacija ne savetuje u standardnoj terapiji (24).

1.3.3. Radioterapija

Radioterapija se kao jedini vid lečenja ne preporučuje u lečenju malignog mezotelioma pleure (1). Rezultati ranijih ispitivanja pokazali su da radioterapija nakon operativnog lečenja (ekstrapleuralna pneumonektomija) može smanjiti učestalost recidiva bolesti (1,7,24). Bolesnici koji mogu biti kandidati za radioterapiju moraju biti dobrog opšteg stanja, očuvane disajne i bubrežne funkcije (1). Radioterapija može biti palijativna ili radikalna (7,24). Postoperativna radioterapija (PORT) (45-60Gy) nakon hemioterapije i EPP redukuje stopu lokalnog recidiva bolesti ali nema uticaj na ukupno preživljavanje (7,24). Studija Wo i saradnika pokazala je da PORT signifikantno produžava preživljavanje bolesnika i postiže lokalnu kontrolu (41). U ovoj studiji nije uočen prognostički značaj tipa operativnog lečenja (radikalna vs. palijativna hirurgija) u odnosu na PORT (41). Yang i saradnici pokazali su da je PORT kod starijih pacijenata (80 godina i stariji) praćen visokom incidencijom komorbiditeta i morbiditeta (41). Postoperativna RT nakon PD/D se obično ne savetuje zbog toksičnosti (1,7). Intenzitetom modulirana RT (IMRT) može smanjiti stopu lokalnog recidiva nakon EPP (7). Neoadjuvantna IMRT se može primeniti resektabilnog epiteloidnog MPM (7). Efikasnost primene neoadjuvantna IMRT pokazana je u SMART studiji kada uočeno srednje ukupno preživljavanje 51 mesec i vreme bez bolesti 47 meseci kod bolesnika sa epiteloidnim mezoteliomom za razliku od 10 i 8 meseci kod bolesnika sa bifazičnim mezoteliomom (7). IMPRINT studija potvrdila je sigurnost primene IMRT kod bolesnika nakon pleurektomije i dekortikacije (27).

Palijativna RT se savetuje kod bolnog sindroma, bronhijalne ili ezofagealne opstrukcije, metastaza u endokranijumu i kostima (1,7,13,24). Rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su rekurentnost bolnog sindroma 3 meseca nakon sprovedene radioterapije (13).

Tabela 3. Radioterapijska doza u zavisnosti od tipa tretmana (24).

Tip tretmana	Radioterapijska doza
EPP postoperativna adjuvantna RT	45-60 Gy
PD/D postoperativna adjuvantna IMRT	45-60 Gy
Palijativna terapija (zahvatanje torakalnog zida)	20-40 Gy
Palijativna terapija koštanih ili CNS metastaza	30 Gy

1.3.4. Palijativna terapija

Fokus palijativne terapije malignog mezotelioma pleure je bolni sindrom i dispneja. Tretman pleuralne efuzije podrazumeva primenu pleurodeze talkom ili pleuralnu kateter drenažu (13,24). U oko 30% slučajeva u 30 dana dolazi do rekurentnosti efuzije (13). Palijacija bolnog sindroma sprovodi se antidoloroznom terapijom uz eventualnu radioterapiju kao i u malom broju slučajeva i palijativnu hirurgiju (24).

1.4. Prognostički faktori

Histološki tip mezotelioma može biti najvažniji prediktivni faktor peživljavanja (35). Epiteloidni tip ima bolju prognozu u poređenju sa bifazičnim i sarkomatoidnim histološkim tipom mezotelioma (34,35,40,42). Pleomirfni oblik epiteloidnog mezotelioma povezan je sa lošijim ukupnim preživljavanjem (8.1 mesec) u odnosu na ostale epiteliodne tipove mezotelioma (34,41). Step en diferencijacije (nuklerna atipija, broj mitoz a i nekroza) predstavlja nezavistan prognostički faktor (35) pa se sarkomatoidni tip kao i sarkomatoidni oblik bifazičnog MPM smatraju agresivnijim oblicima lošije prognoze s obzirom na visoki step en diferencijacije (34). Molekularni markeri kao što su BCL-2, p27, MIB-1 i p53 imaju

uticaj na preživljavanje (8). PD-L1 ekspresija je faktor loše prognoze i može se koristiti kao preoperativni prognostički faktor (43,44). Primena pemetrexeda u lečenju epiteloidnog tipa mezotelioma prediktor je bolje prognoze u poređenju sa primenom iste terapije kod ne-epiteloidnih tipova mezotelioma gde je ukupno preživljavanje oko 3 meseca manje (40). Studija CheckMate 743 poredila je efikasnost primene hemioterapije nasuprot dualne imunoterapije gde je pokazana superiornost imunoterapije naročito kod bolesnikasa ne-epiteloidnim tipom mezotelioma (18.1 mesec vs 8.8 meseci) (40,45,46). Operativno lečenje resektabilne bolesti kao i primena hemioterapije su nezavisni prediktivni faktori dužeg ukupnog preživljavanja (8,47). Lapidot i saradnici pokazali su da je makroskopski kompletna resekcija povezana sa preživljavanjem (41). PORT značajno produžava ukupno preživljavanje kod bolesnika sa visokim rizikom i postiže lokalnu kontrolu bolesti (41). Bou-Samra i saradnici, prognostičke faktore loše prognoze navode: muški pol, loše diferentovan tumor, uznapredovali stadijum bolesti, ne-epiteloidni histološki podtip dok se najlošiji prognostičkim faktorom smatra IV stadijum bolesti (47). CALGB prognostički skor sa predikcijom loše prognoze podrazumeva: starije životno doba (>75 godina), loše opšte stanje pacijenta ($PS \geq 2$), ne-epiteloidni histološki podtip, muški pol, nizak nivo hemoglobina, trombocitoza, leukocitoza, visoke vrednosti LDH (28,48). Evropska organizacija za istraživanje i lečenje karcinoma (eng. European organisation for research and treatment of cancer, EORTC) sugerise da su loše opšte stanje (eng. Performance status, PS), leukocitoza, sarkomatoidni histološki podtip mezotelioma i muški pol povezani sa lošijom prognozom (28).

1.5. Oksidativni stres i hronična inflamacija kod mezotelioma

Oksidativni stres nastaje kao rezultat nemogućnosti neutralizacije reaktivnih kiseoničnih vrsta (eng. Reactive oxygen species, ROS) enzimskim i neenzimskim sistemom (49,50). ROS su visoko hemijski reaktivni molekuli, nastali oskudnom redukcijom molekula kiseonika igrajući kritičnu ulogu kao signalni molekul u tumorogenezi (50). Stravaranje ROS (superoksid, hidrogen peroksid, hidroksilni radikali) vrše tumorske i ne-tumorske ćelije u svom mikrokruženju i predstavljaju glavni element koji povezuje metaboličko reprogramiranje-oksidativni stres i inflamaciju okruženja što je ključni elemenat u tumorskoj progresiji (50). Povećanje nivoa ROS u tumorski ćelijama predstavlja balans između povećanja enzimskih antioksidanasa i ne-enzimskih mehanizama i puteva uklanjanja ROS

(50) što ima za posledicu ćelijsko i DNA oštećenje, apoptozu, inflamaciju i proliferaciju (49). Ranije studije pokazale su da izloženost azbestu dovodi do oksidativnog stresa redukcijom nivoa antioksidanasa (superoksid dismutaza, katalaza, glutation peroksidaza, hem oksidaza) (49). U patogenezi MPM, zdržavanje dugih azbestnih vlakana u respiratornom traktu dovodi do fagocitoze od strane plauralnih makrofaga što dovodi do porasta oksidativnog stresa i ROS sa posledičnom inflamacijom i transformacijom mezotelnih ćelija (50). Parametri koji pokazuju oksidativni status su: totalni oksidativni nivo (eng. Total oxidant level, TOL), totalni antioksidativni kapacitet (eng. Total antioxidant capacity, TAC) dok odnos ova dva parametra (TOL/TAC) pokazuje indeks oksidativnog strsa (eng. Oxidative stress index, OSI) koji odražava balans između ROS i antioksidativnog sistema (49).

Hronična inflamacija je osnovna karakteristika patogeneze malignog mezotelioma sa posledičnom transformacijom mezotelnih ćelija (50). Citokini tj. inflamatorni markeri karakteristični kod mezotelioma su: transformišući faktor rasta- β (eng. Transforming growth factor-beta, TGF- β), interleukin-6 (eng. Interleukin-6, IL-6), tumor nekrosis faktor- α (eng. Tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), deoksiadenosin monofosfat (eng. Deoxyadenosine monophosphate, DAMP) i HMGB1 (eng. High mobility group box 1) čiji povišene vrednosti predstavljaju loš prognostički znak (50). Parametri inflamacije periferne krvi ispitivani su kao prognostički faktori u različitim studijama kada je zaključeno da su nezavisni prognostički markeri: odnos limfocita i monocita (eng. Lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) i odnos trombocita i limfocita (eng. Platelet-to-lyphocyte ratio, PLR) dok je odnos neutrofila i limfocita (eng. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) opisan kao loš prognostički marker kod karcinoma i potencijalni prognostički faktor kod mezotelioma (43,50, 51,52). Povišene vrednosti reaktanata akutne faze inflamacije kao što su C-reaktivni protein (eng. C-reactive Protein, CRP) i fibrinogen kao uz snižene vrednosti albumina i hemoglobina (eng. Hemoglobin, HGB) odrazavaju loš imunski odgovor uz loš tumorski odgovor (51,53). Lipidi imaju funkciju velikog energetskeg depoa i predstavljaju primarnu odbranu ćelija. Kao esencijalni biomolekuli daju nutritivnu podršku za kancersku proliferaciju pa je tako disregulacija lipidnog metabolizma rani znak prisustva tumora (54). Ranije studije pokazale su da visoki nivo triglicerida (eng. Triglyceides, TG) prisutan kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i može biti povezan sa lošijim preživljavanjem (54). Međutim, kod malignog mezotelioma pleure ograničena je upotreba lipidnog statusa kao prognostičkog markera (54).

2. Cilj

1. Sagledavanje karakteristika kliničke i radiografske prezentacije malignog mezotelioma pleure i procena relevantnih dijagnostičkih procedura kao kriterijuma za rano otkrivanje ove bolesti.

2. Analiza primenjenog multimodalitetnog lečenja koji podrazumeva primenu operativnog lečenja, hemioterapije i/ili radioterapije u zavisnosti od stadijuma bolesti u vreme postavljanja dijagnoze i patohistološkog tipa mezotelioma, i procena korelacije dužine preživljavanja sa navedenim parametrima.

3. Procena značaja demografskih parametara (pol i starosno doba, eventualna profesionalna izloženost azbestu), kliničkih (stadijum bolesti, histološki tip, performans status, postojanje eventualnih komorbiditeta), radioloških (karakteristike nalaza MSCT toraksa ili PET CT-a), biohemijskih (vrednosti leukocita, trombocita, odnos neutrofili/limfociti), serumskih parametara sistemske inflamacije i oksidativnog stresa kao prognostičkih faktora.

3. Materijal i metod

Tip studije: kohortna.

Mesto i vreme istraživanja: Istraživanjem su obuhvaćeni svi pacijenti sa patohistološki potvrđenom dijagnozom malignog mezotelioma pleure koji su dijagnostikovani i lečeni u Klinici za pulmologiju, UKCS u periodu od 2008. do 2018. godine.

Kriterijum za uključivanje: svi pacijenti sa patohistološki potvrđenom dijagnozom malignog mezotelioma pleure koji su dijagnostikovani i lečeni u Klinici za pulmologiju u desetogodišnjem periodu od 2008. do 2018.godine. Ukupno je obrađeno 89 pacijenata sa ovom retkom bolešću.

Kriterijumi za isključivanje: pacijenti mlađi od 18 godina. Iz istraživanja su takođe biti isključeni pacijenti sa nepotpunim istorijama bolesti ili patohistološkim nalazom.

Analizirani se sledeći podaci: a) demografski: pol i strosno doba, eventualna profesionalna izloženost azbestu; b) klinički parametri: vreme i način postavljanja dijagnoze bolesti, stadijum bolesti pri postavljanju dijagnoze (preoperativni i/ili hirurski stadijum bolesti), histološki tip, performans status, postojanje eventualnih komorbiditeta; c) radiološki

parametri: karakteristike nalaza MSCT toraksa ili PET CT-a; d) biohemijski parametri sistemske inflamacije, oksidativnog i lipidnog statusa; e) podaci o primenjenom terapijskom modalitetu (operativno lečenje, radioterapija, hemioterapija), odgovor na terapiju i vremenskom periodu nastanka progresije bolesti, pojavi relapsa bolesti, prisustvo ili odsustvo udaljenih metastaza. PD-L1 ekspresija određivana je korišćenjem Clone 22C3 pharmaDX (Dako Omnis, Agilent, Santa Clara, US, flex ready to use. PD-L1 tumor proporcionalni skor (eng. PD-L1 tumor proportion score, TPS) računa se proporcijom broja PD-L1 pozitivnih tumorskih ćelija sa ukupnim brojem tumorskih ćelija umnoženih sa 100. Za određivanje BAP1 ekspresije korišćen je Clon C-4 (Santa Cruz, Dallas, Texas, US, sc-28383). Za određivanje vrednosti prognostičkog faktora PD-L1 ekspresije, granične vrednosti $\geq 1\%$ (eng. Cut-off point) određen je analizom vremena preživljavanja korišćenjem ROS krive (eng. Receiver operating characteristic curve). Vršena je kategorizacija pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ na TPS/PD-L1 skor „niska“ ($<10\%$) i „visoke“ ($\geq 10\%$). BAP1 ekspresija određena je imunohistohemijskom analizom i rezultat je prezentovan kao pozitivan (prisutna ekspresija) i negativan (gubitak BAP1).

Procena odgovora na primenjenu terapiju vršena je na redovnim konzilijarnim pregledima (na dva do tri meseca) sa novim MSCT grudnog koša i gornjeg sprata abdomena, radiografijom grudnog koša i laboratorijskim analizama. Vreme do progresije bolesti (PFS) računato je od datuma započinjanja terapije do datuma obustavljanja terapije bilo zbog progresije bolesti ili smrtnog ishoda. Ukupno preživljavanje (OS) računato je od datuma postavljanja dijagnoze do smrtnog ishoda iz bilo kog razloga. Podaci o preživljavanju sakupljeni su na osnovu dostupne baze podataka ili telefonskim kontaktom sa pacijentima ili članovima njihove porodice (za preminule), ili putem redovne ambulantne kontrole.

Parametri sistemske inflamacije koji će biti određivani i njihove vrednosti pacijene kod bolesnika sa malignim mezoteliomom su C-reaktivni protein (CRP) i fibrinogen. Koncentracija hsCRP-a u serumu izmerena je primenom imunoturbidimetrijske metode na lateks česticama na ILAB 600 analizatoru.

Uzorci venske krvi prikupljeni su u jutarnjim časovima, posle 12-časovnog noćnog gladovanja u epruvete za serum i EDTA plazmu. Uzorci su centrifugirani na 2500 x g tokom 15 minuta, a zatim serum i plazma odvajani u alikvote i čuvani na -80°C do trenutka analiziranja. Određivanje vrednosti leukocita tj. odnos neutrofila i limfocita, kao i vrednosti trombocita vršene su standardnim hematološkim analizatorom. Serumske koncentracije

glukoze, ukupnih proteina, albumina, LDL, ukupnog holesterola, HDL, TG određivani su rutinskim automatizovanim laboratorijskim metodama pomoću enzimskih i neenzimskih reagenasa na biohemijском analizatoru.

Parametri oksidativno-stresnog statusa određivani su u serumu i hemolizatima eritrocita pacijenata sa malignim mezoteliomom. Analizirani su sledeći parametri oksidativnog statusa: koncentracija malondialdehida (MDA) u serumu i eritrocitima, koncentracija totalnog oksidativnog statusa (TOS) u serumu i eritrocitima, nivo superoksid-anjon radikala u hemolizatima eritrocita, koncentracija prooksidativno-antioksidativnog balansa (PAB) u serumu, koncentracija totalnog antioksidativnog statusa (TAS) u serumu, koncentracije ukupnih sulfhidrilnih (SH) grupa u plazmi i eritrocitima, određivanje aktivnosti enzima superoksid-dizmutaze (SOD) u plazmi i eritrocitima, određivanje statusa PON1 tj. određivanje paraoksone (POazna aktivnost) i diazoksone (DZOazna aktivnost) aktivnosti, razdvajanje LDL i HDL subfrakcija.

Statistička analiza

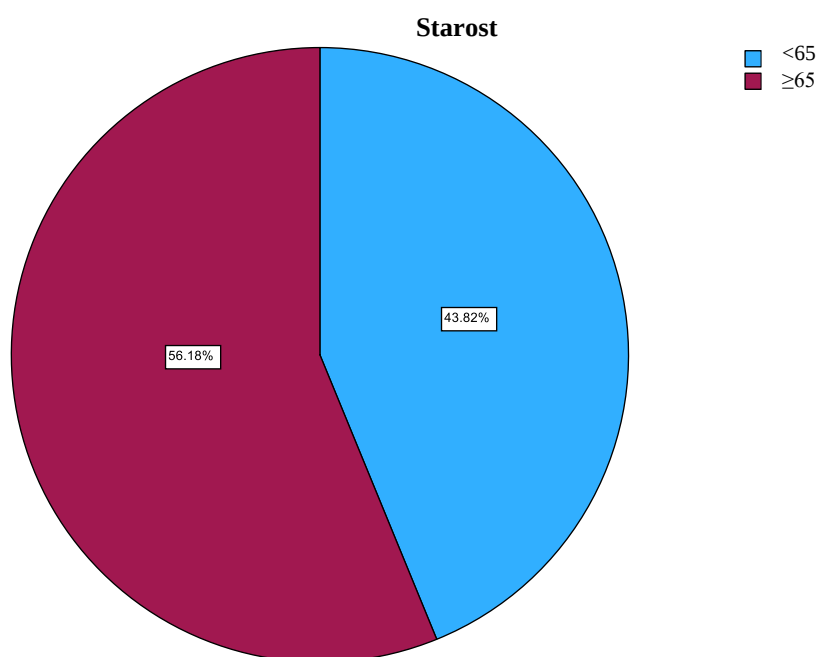
U ovom istraživanju korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih metoda korišćene su apsolutni i relativni brojevi (N, %), mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, interkvartilni raspon). Od analitičkih metoda: testovi razlike, parametarski t- test i neparametarski χ^2 i Mann- Whitney test. Za analizu preživljavanja korišćena je Kaplan-Meier kriva, log- rank test i Cox regresiona analiza. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Sve p-vrednosti manje od 0,05 biće uzete kao verovatnoće za odbacivanje nulte hipoteze. Svi podaci su obrađeni u SPSS 29.0.

4. Rezultati

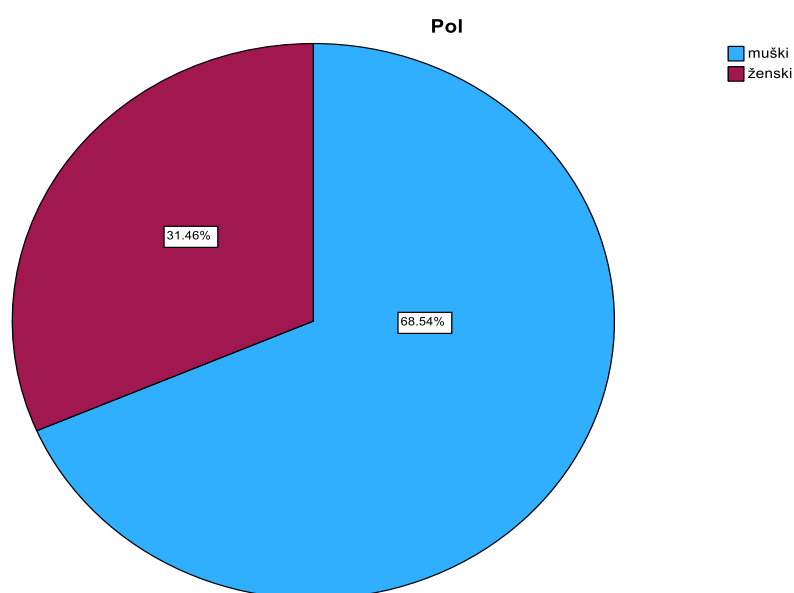
4.1. Populacija i kliničke karakteristike pacijenata

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 89 pacijenata. Prosečna starost pacijenata bila je 67 godina (38-82). Nešto više od 50% pacijenata bilo je starije od 65 godina, dominantno muškog pola (68.5%) što je predstavljeno na slici 3 i 4.

Slika 3. Distribucija pacijenata prema strosti

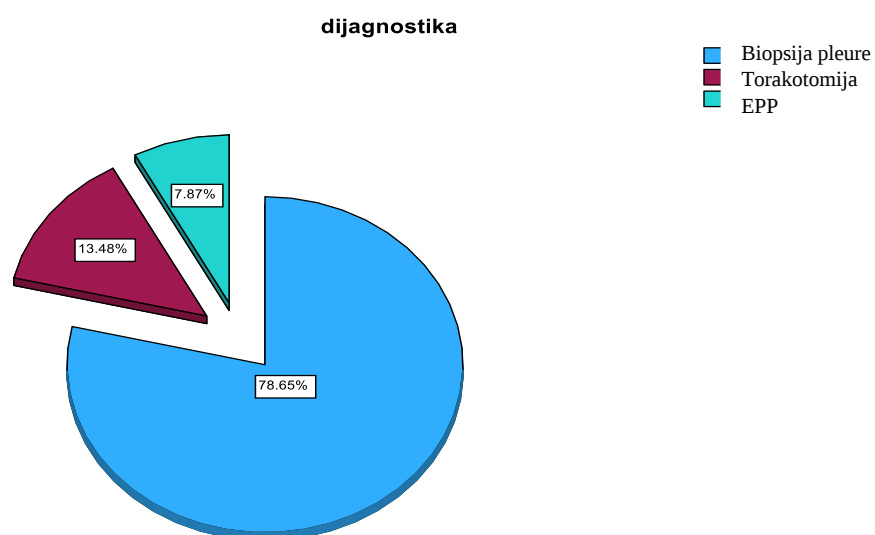


Slika 4. Distribucija pacijenata po polu



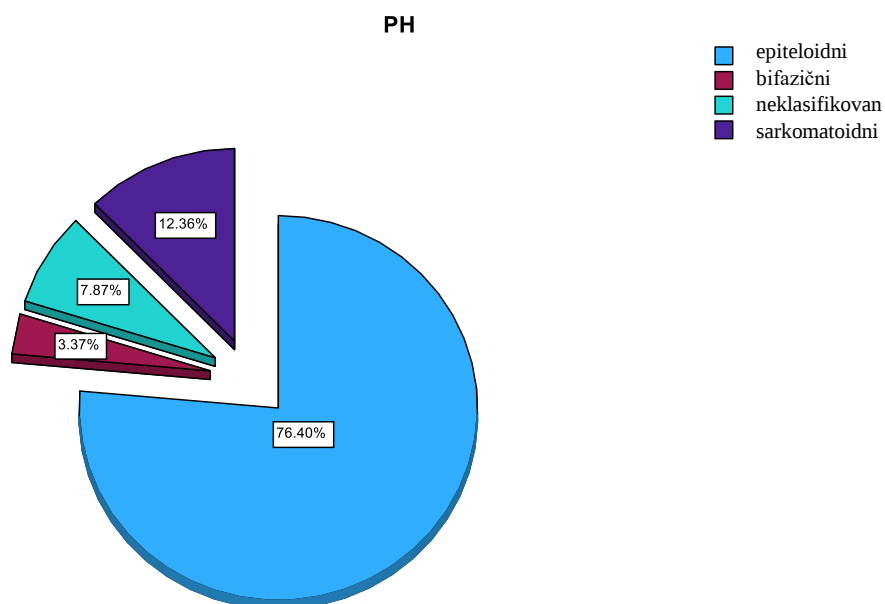
Dijagnoza bolesti u najvećem broju slučajeva postavljena je perkutanom biopsijom pleure (78.7%) što je predstavljeno na slici 5.

Slika 5. Učestalost dijagnostičkih procedura



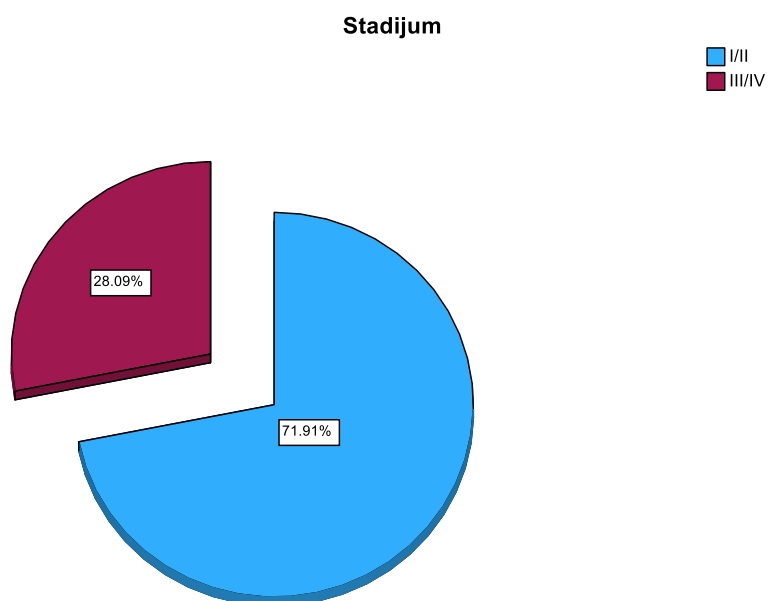
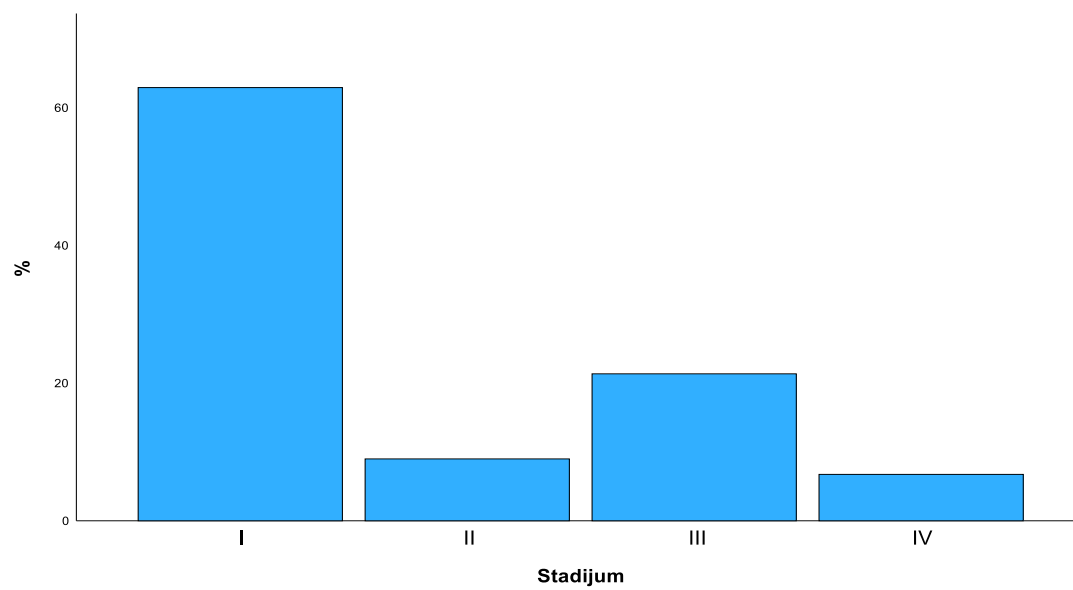
Epiteloidni mezoteliom pleure bio je najučestliji histološki podtip dijagnostikovao kod 68 (76.4%) pacijenata, dok je sarkomatoidni histološki podtip dijagnostikovao kod 12.4% pacijenata dok je u značajno manjem procentu (3,4%) dijagnostikovao bifazični histološki podtip mezotelioma. Na slici 6 predstavljeni su histološki podtipovi mezotelioma pacijenata ovog istraživanja.

Slika 6. Učestalost histološkog podtipa mezotelioma



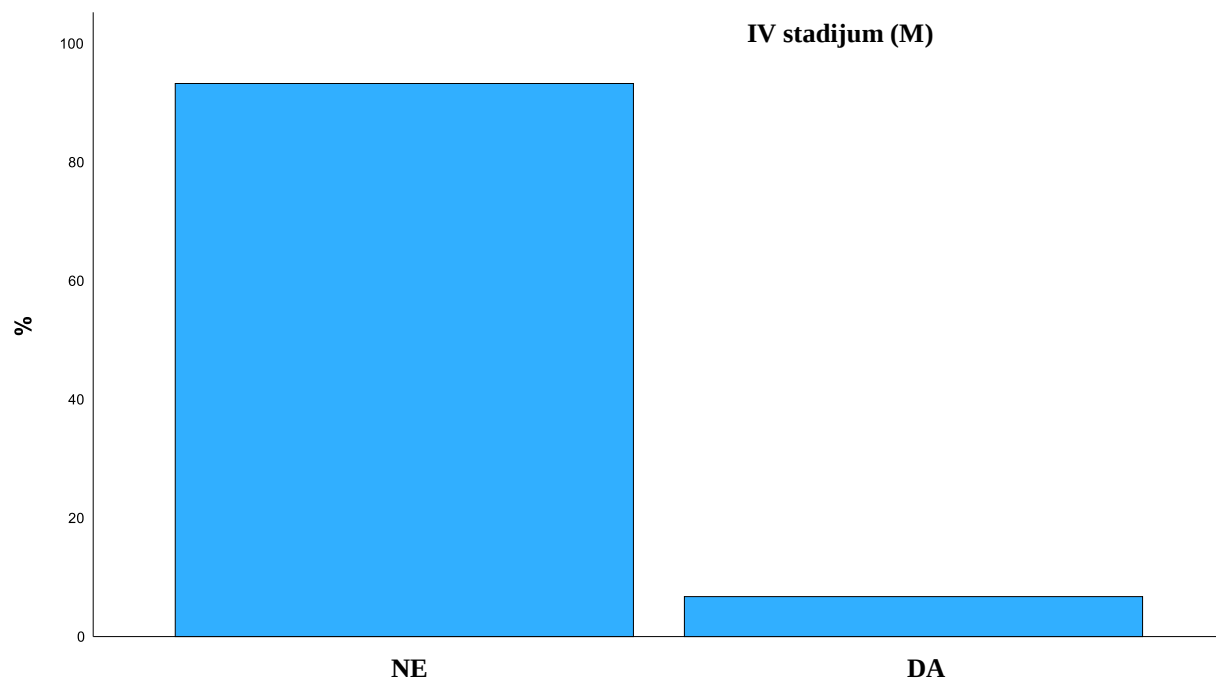
Najveći broj pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti bio je u ranom stadijumu bolesti (I i II), dominantno u I stadijumu (62.9%) dok je u metastatskom stadijumu (IV stadijum) bilo 6 pacijenata (6.7%) što je predstavljeno na slici 7.

Slika 7. Distribucija pacijenata po stadijumu bolesti



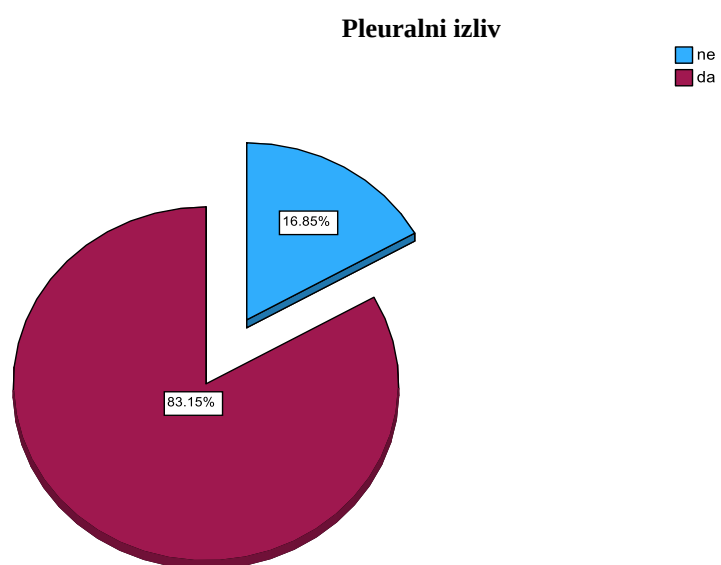
U trenutku postavljanja dijagnoze kod nešto više od 90% pacijenata (93.3%) nije dijagnostikovano metastatski stadijum dok je kod 6 pacijenata (6.7%) dijagnostikovano prisustvo mestastaza što je predstavljeno na slici 8.

Slika 8. Učestalost prisustva metastaza (IV stadijum)

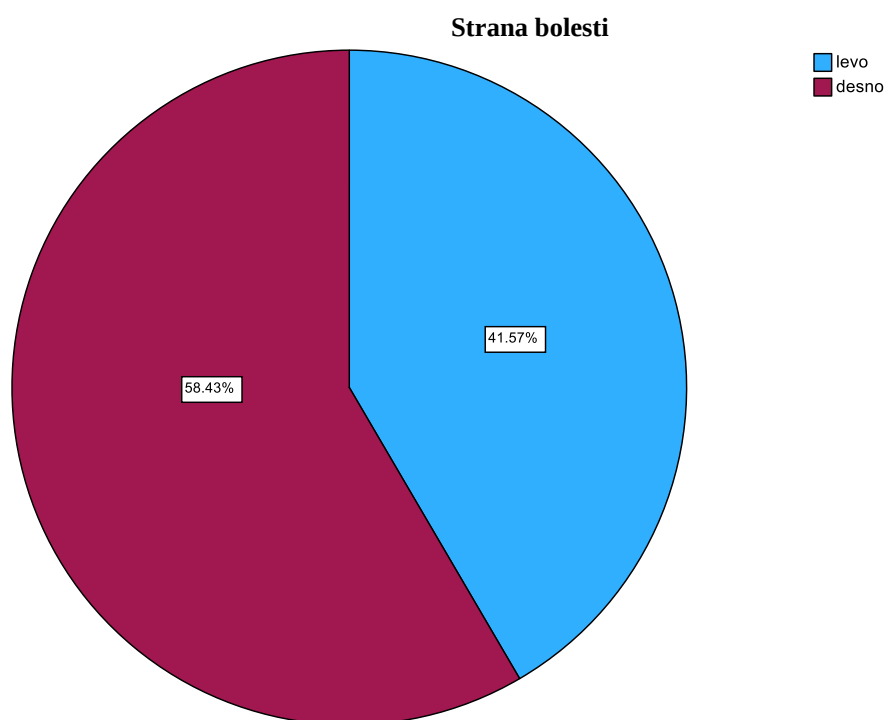


U trenutku dijagnoze kod 74 pacijenata (83.1%) bio je prisutan pleuralni izliv, a u više od 50% pacijenata zahvaćen je desni hemitoraks što je predstavljeno na slici 9 i 10.

Slika 9. Prisustvo pleuralnog izliva

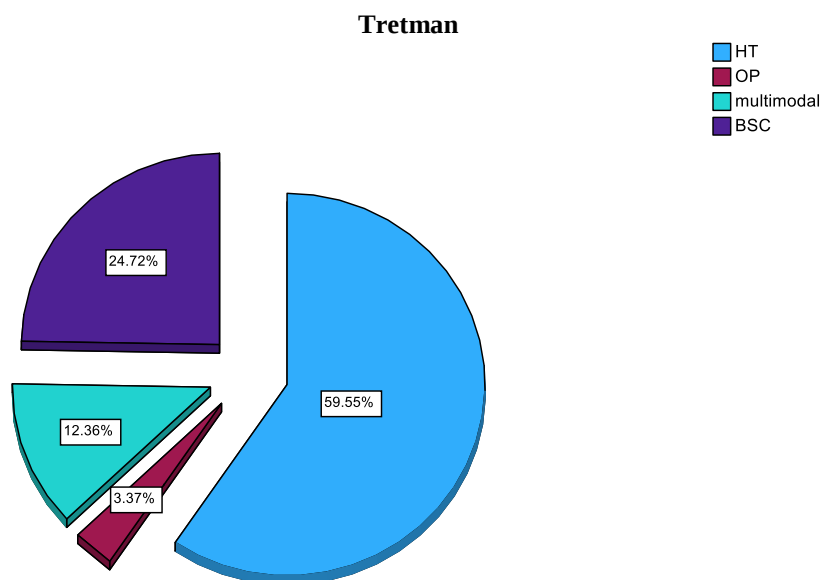


Slika 10. Strana hemitoraksa zahvaćena MPM

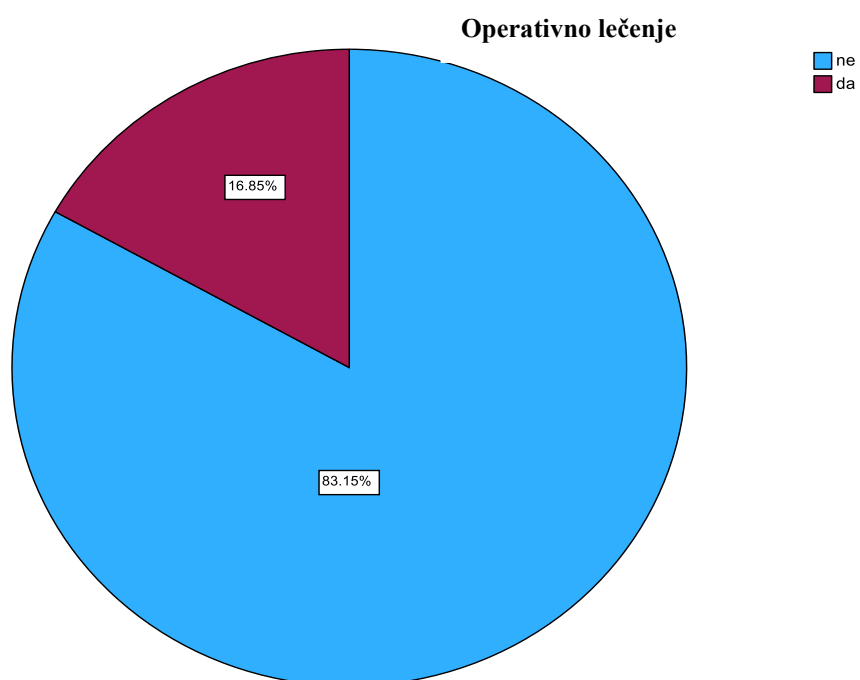


Operativno je lečeno 15 pacijenata (16.9%) od kojih je 12 pacijenata (80%) bilo radikalno operisano dok je skoro 2/3 pacijenata lečeno primenom hemioterapije, 12.4% pacijenata lečeno je multimodalnim tretmanom (MMT) dok je ¼ pacijenata lečena simptomatskom terapijom (BSC) što je predstavljeno na slici 11, 12 i 13.

Slika 11. Učestalost tretmana lečenja



Slika 12. Učestalost operativno lečenje (jedini vid lečenja ili deo MMT)

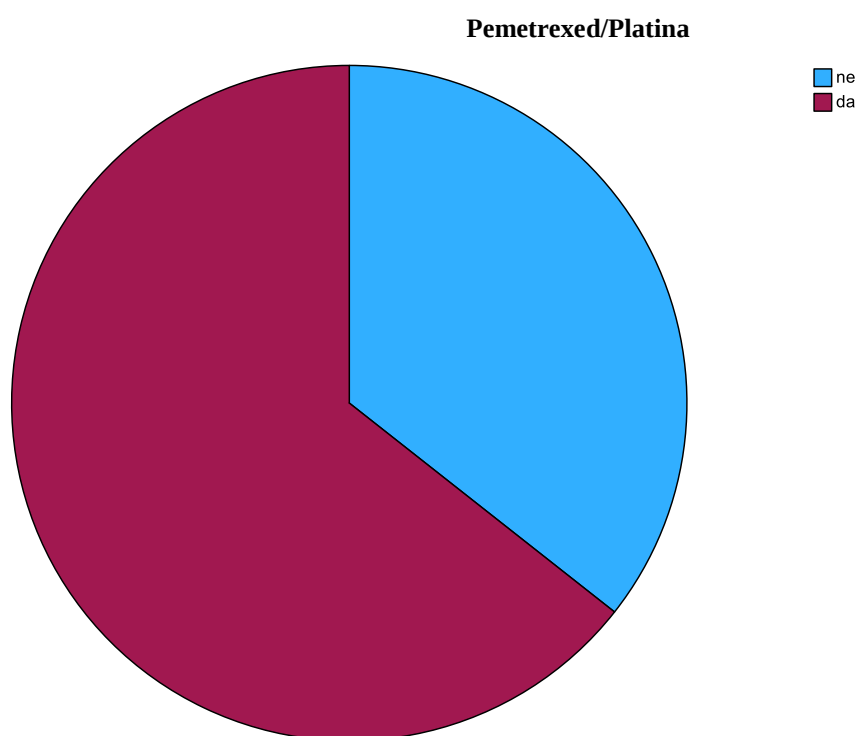


Slika 13. Učestalost radikalnosti operativnog lečenja



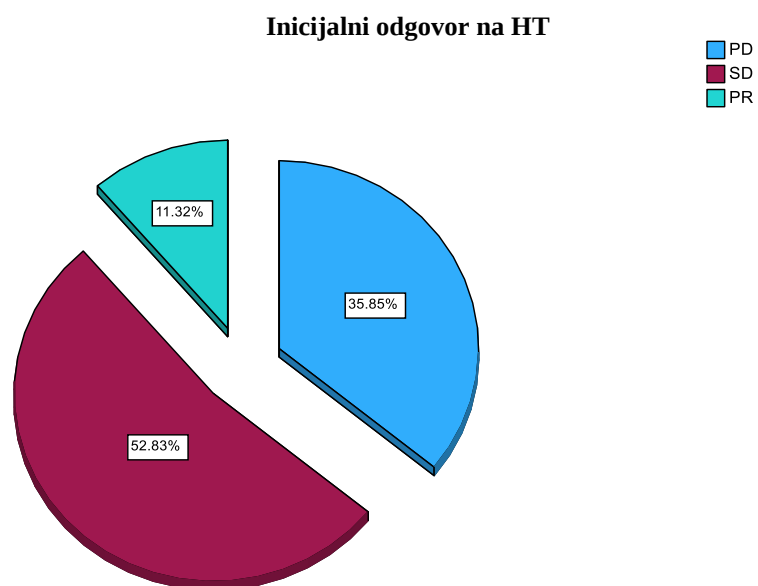
Hemioterapijom na bazi pemetrexed/platine lečeno je 2/3 pacijenata koji nisu operativno tretirani dok su ostali hemioterapijski protokoli na bazi platine (etoposid, gemzar, vinorelbin) bili u značajno manjem broju slučajeva zastupljeni, slične raspodele što je predstavljeno na slici 14.

Slika 14. Učestalost primenjene hemioterapija na bazi Pemetrexed/Platina

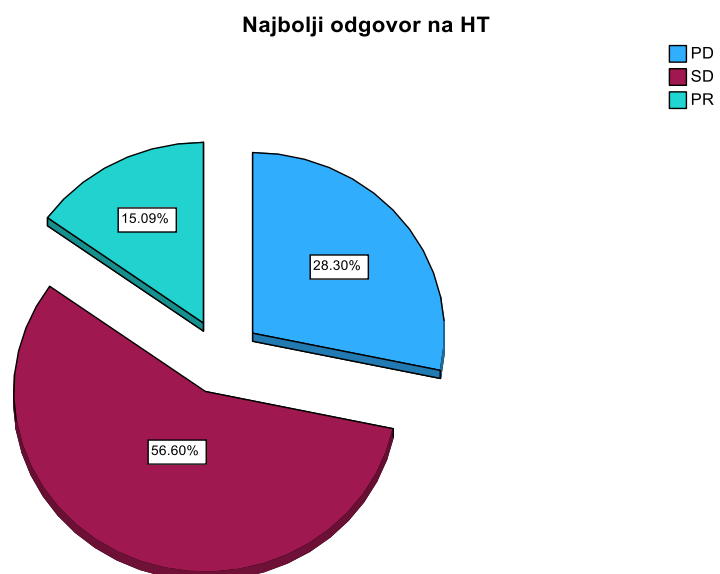


Inicijalni odgovor na hemioterapiju kod nešto više od 50% pacijenata bio je stabilna bolest (SD), kod 1/3 pacijenata progresija bolesti (PD) dok je najbolji odgovor na terapiju takođe, bio stabilna bolest (56.6%) što je predstavljeno na slici 15 i 16.

Slika 15. Inicijalni odgovor na HT

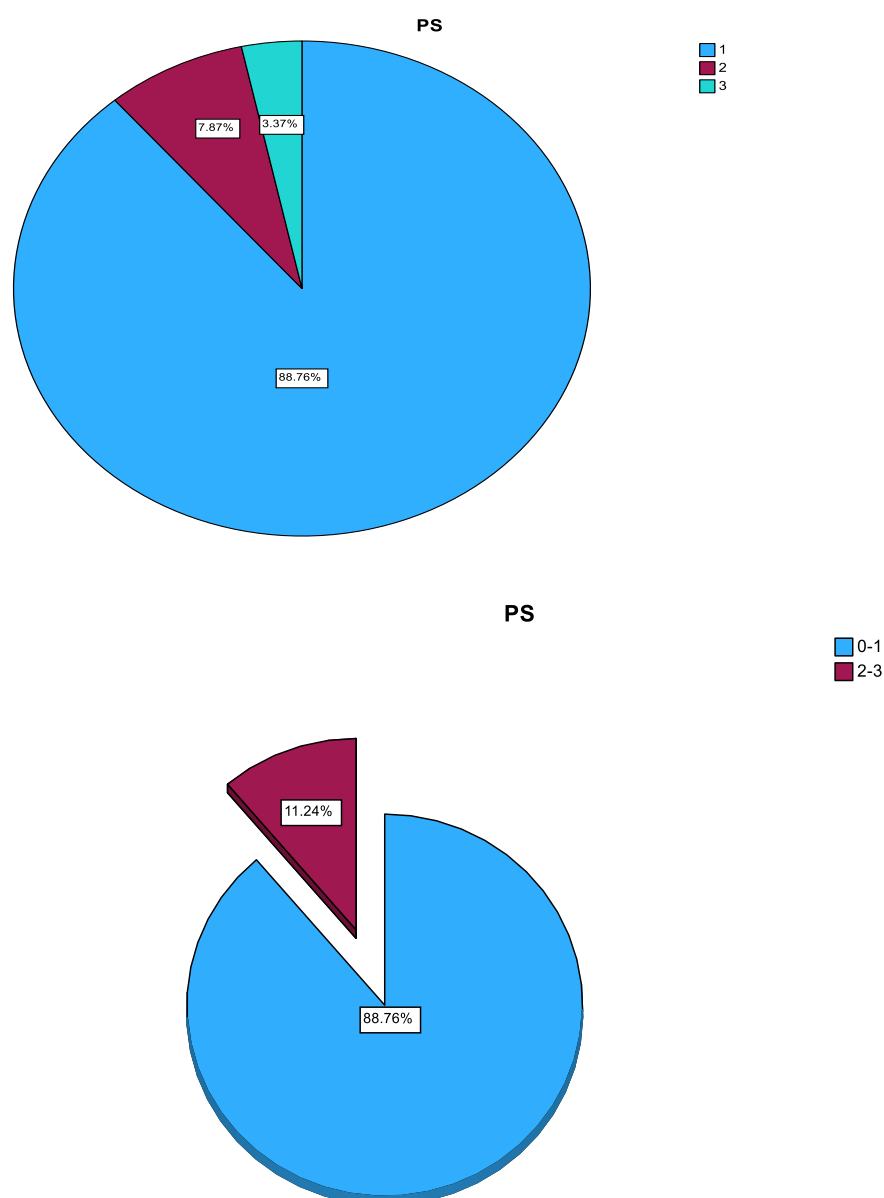


Slika 16. Najbolji odgovor na HT



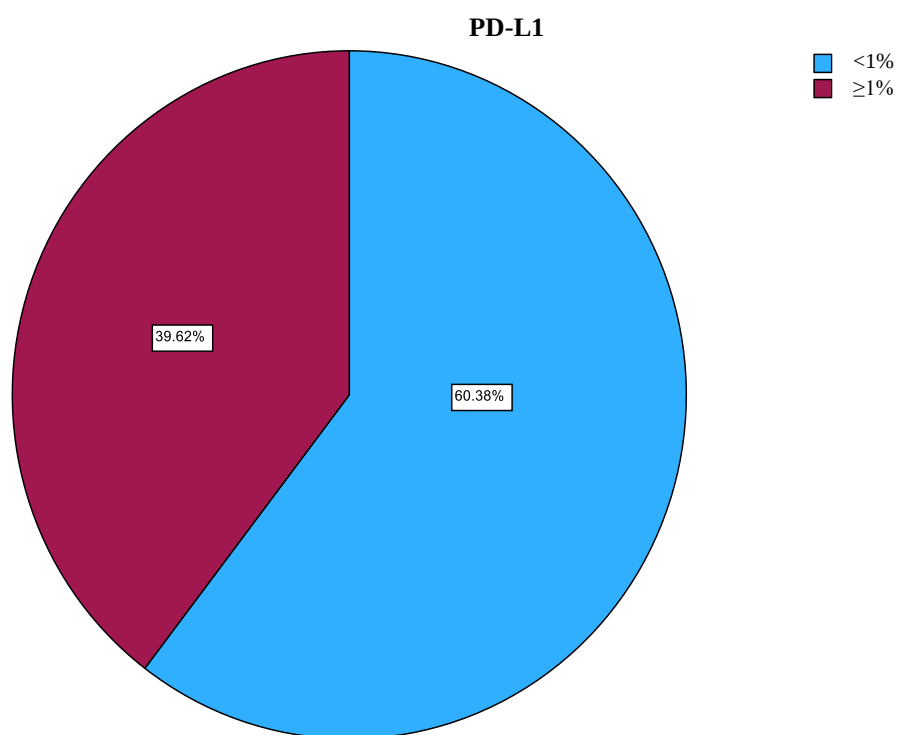
Najveći broj pacijenata (88.8%) bilo je dobrog PS (1 i 2) što je predstavljeno na slici 17.

Slika 17. Distribucija pacijenata prema PS

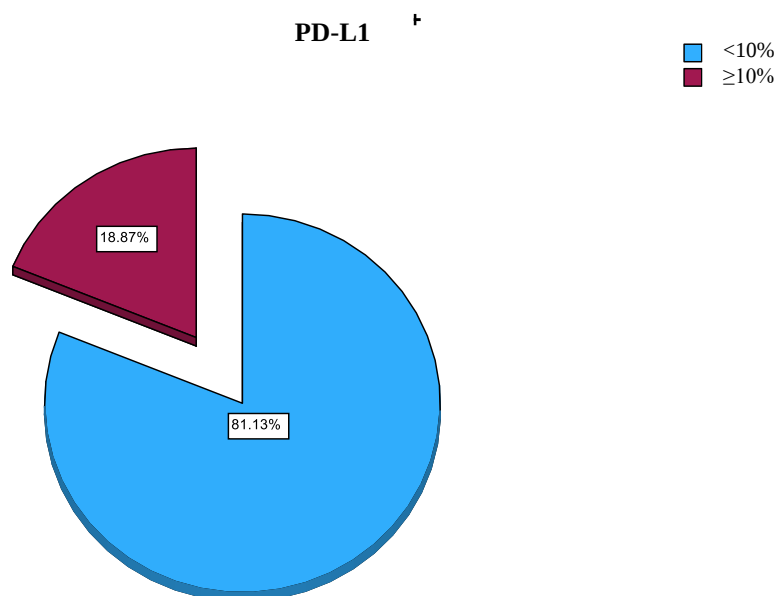


Kod ukupno 53 pacijenta (59.5%) učinjena je analiza PD-L1 i BAP1 ekspresije. Ekspresija PD-L1 <1% detektovan je kod 2/3 (60.4%) pacijenata dok je PD-L1 $\geq 10\%$ detktovana kod 18.9% pacijenata što je predstavljeno na slici 18 i 19.

Slika 18. Učestačnost ekspresije PD-L1 $\geq 1\%$

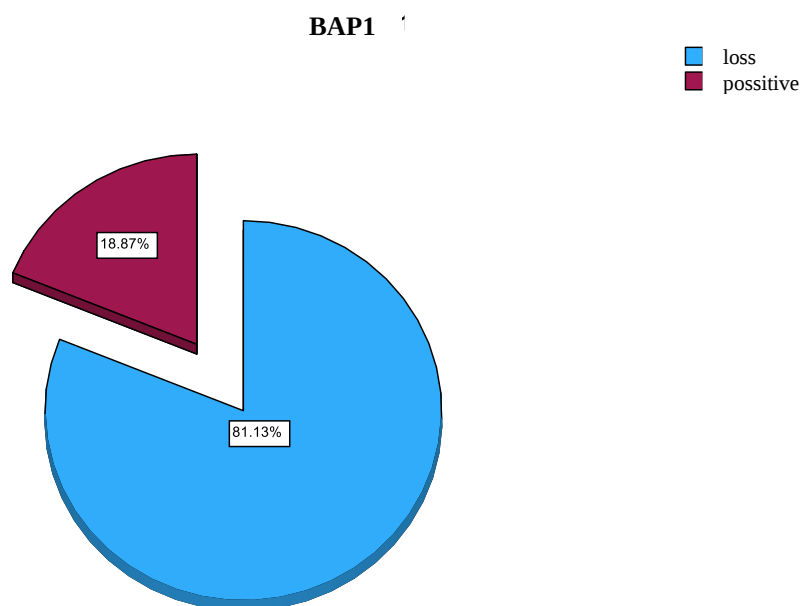


Slika 19. Učestalost ekspresije PD-L1 $\geq 10\%$



Gubitak BAP1 nuklearne ekspresije detektovano je kod 43 (81.1%) pacijenata što je predstavljeno na slici 20.

Slika 20. Učestalost ekspresije BAP1



4.2. Povezanost kliničkopatoloških karakteristika sa ekspresijom PD-L1 i BAP1

Kliničke karakteristike pacijenta (pol, starost, stadijum bolesti, terapijski modalitet i PS) nisu imale značajnu povezanost sa ekspresijom PD-L1 <1% dok je značajna povezanost uočena sa histološkim podtipom kada je uočeno da je PD-L1 <1% bila najučestlija kod epiteloidnih histološkog podtipa MPM ($p=0.033$). Značajna povezanost uočena je između PD-L1 <10% i stadijuma bolesti ($p=0.050$) kada je zaključeno da je ekspresija PD-L1 <10% češća u ranom stadijumu bolesti kao i terapijskog modaliteta kada je zaključeno da je većina pacijenata sa PD-L1 <10% lečena hemioterapijom (HT vs ostali, $p=0.041$). Gubitak BAP1 značajno je bio povezan sa stadijumom bolesti kada je uočeno da je gubitak BAP1 češći u ranom stadijumu bolesti ($p=0.05$). Povezanost kliničkih karakteristika pacijenata i ekspresije PD-L1 i BAP1 predstavljena je u tabeli 4.

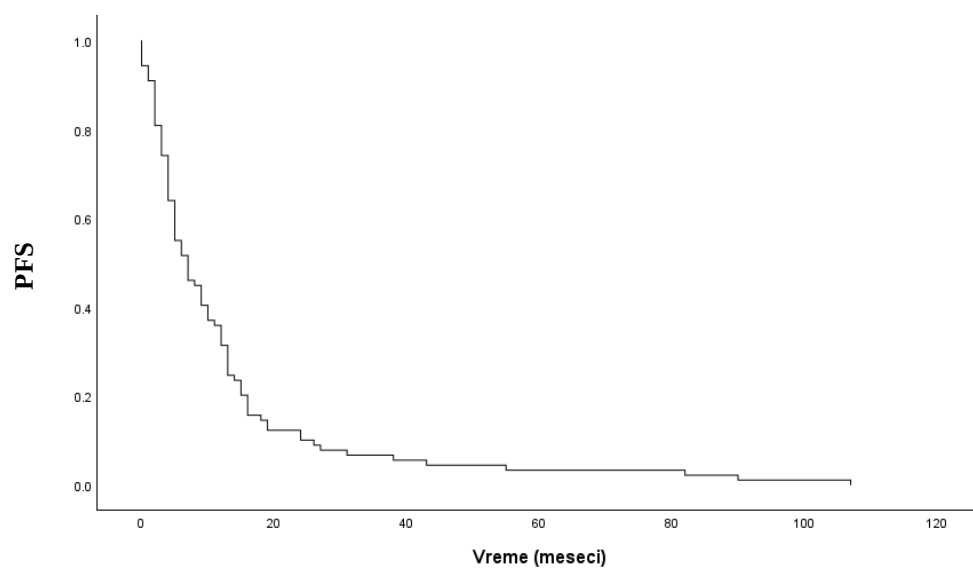
Tabela 4. Povezanost kliničkih karkteristika pacijenata i ekstesije PD-L1 i BAP1

	PD-L1		PD-L1		BAP1	
	<1%	≥1%	<10%	≥10%	Loss	Positive
Starost (N,%)						
≥65	17(53.1)	15(71.4)	27(62.8)	5(50.0)	26(60.5)	4(40.0)
<65	15(46.9)	6(28.6)	16(37.2)	5(50.0)	17(39.5)	6(60.0)
	p=0.183		p=0.492		p=1.000	
Pol (N,%)						
Muški	22(68.8)	15(71.4)	29(67.4)	8(80.29)	29(67.4)	8(80.0)
Ženski	10(31.3)	6(28.6)	14(32.6)	2(20.2)	14(32.6)	2(20.0)
	p=0.835		p=0.704		p=0.704	
Histologija (N,%)						
Epiteloidni	26(81.3)	15(71.4)	35(81.4)	6(60.0)	34(79.1)	7(70.0)
Bifazični	1(3.1)	1(4.8)	1(2.3)	1(10.0)	2(4.7)	0(0.0)
Neklasifikovan	4(12.5)	0(0.0)	4(9.3)	0(0.0)	4(9.3)	0(0.0)
Sarkomatoidni	1(3.1)	5(23.8)	3(7.0)	3(30.3)	3(7.0)	3(30.0)
	p=0.033		p=0.087		p=0.180	
Stadijum bolesti (N,%)						
Rani (I/II)	23(71.9)	14(66.7)	33(76.7)	4(40.0)	33(76.7)	4(40.0)
Kasni (III/IV)	9(28.1)	7(33.3)	10(23.3)	6(60.0)	10(23.3)	6(60.0)
	p=0.686		p=0.050		p=0.050	
Tretman (N,%)						
Hemioterapija	21(65.6)	11(52.4)	29(67.4)	3(30.0)	25(58.1)	7(70.0)
Hirurgija	0(0.0)	1(4.89)	1(2.3)	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)
MMT	4(12.5)	4(19.0)	4(9.3)	4(40.0)	8(18.6)	0(0.0)
BSC	7(21.9)	5(23.8)	9(20.9)	3(30.0)	9(20.9)	3(30.0)
	p=0.551		p=0.041		p=0.489	
PS (N,%)						
0-1	29(90.6)	17(81.0)	29(90.6)	17(81.0)	39(90.7)	7(70.0)
2-3	3(9.4)	4(19.0)	3(9.4)	4(19.0)	4(9.3)	3(30.0)
	p=0.415		p=0.415		p=0.114	

4.3. Povezanost kliničkih karakteristika i PFS

Srednje vreme do progresije bolesti (mPFS) u ovom istraživanju bilo je 7 meseci što je predstavljeno na slici 21.

Slika 21. Srednje vreme do progresije bolesti (mFS)



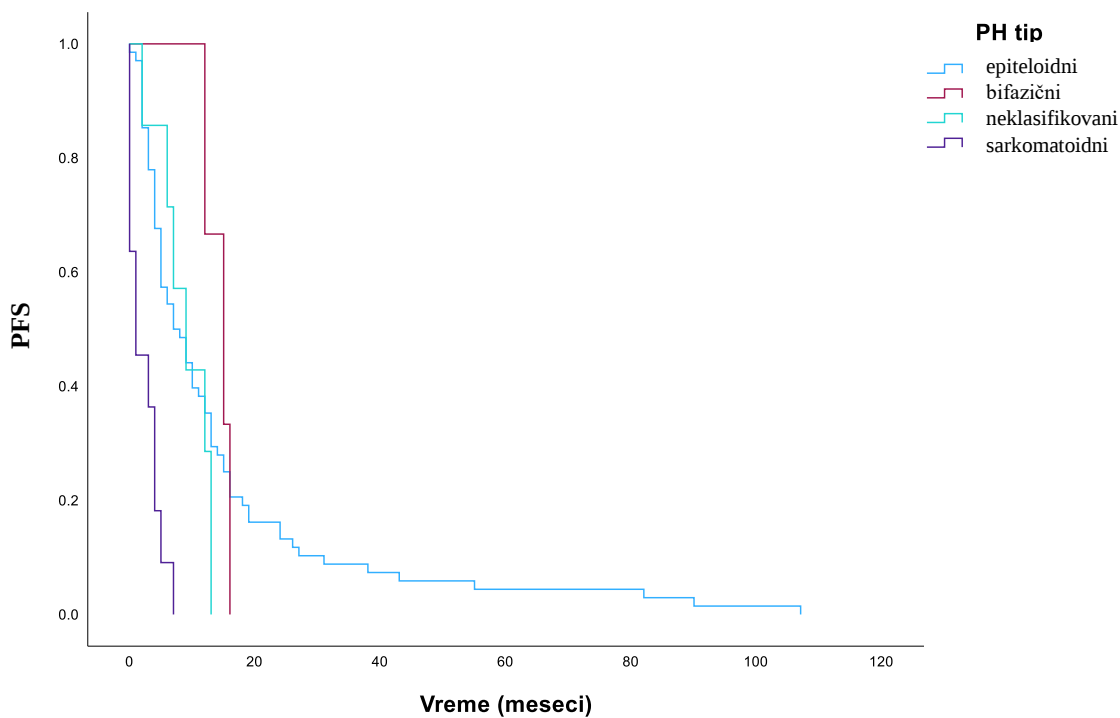
Povezanost kliničkih karakteristika pacijenata i PFS prikazano je u tabeli 5.

Tabela 5. Uticaj kliničkih karakteristika pacijenata na PFS

	PFS		95.0% CI		P value
	N	Median	Lower	Upper	
Starost					
≥65	50	6.0	3.41	8.59	0.764
<65	39	7.0	3.50	10.49	
Pol					
Muški	61	7.0	3.610	10.39	0.792
Ženski	28	6.0	1.851	10.14	
Histologija					
Epiteloidni	68	7.0	3.40	10.59	<0.001
Bifazični	3	15.0	10.19	19.80	
neklasifikovani	7	9.0	3.86	14.13	
Sarkomatoidni	11	1.0	0.0	4.23	
Stadijum					
I	56	7.0	4.38	9.61	0.077
II	8	12.0	10.65	13.34	
III	19	6.0	3.15	8.84	
IV	6	2.0	0.00	5.60	
Tretman					
HT	53	7.0	4.97	9.02	0.244
Hirurgija	3	16.0	0.00	0.00	
MMT	11	12.0	1.21	22.78	
BSC	22	4.0	2.16	5.83	
PS					
0-1	79	7.0	4.09	9.90	0.312
2-3	10	1.0	0.00	3.066	
Hirurgija					
Ne	74	5.0	3.19	6.80	0.013
Da	15	15.0	10.45	19.54	
Metastaze					
Ne	83	7.0	4.026	9.97	0.032
Da	6	2.0	0.00	5.60	
Pleuralni izliv					
Ne	15	6.0	3.72	8.27	0.903
Da	74	7.0	3.62	10.37	

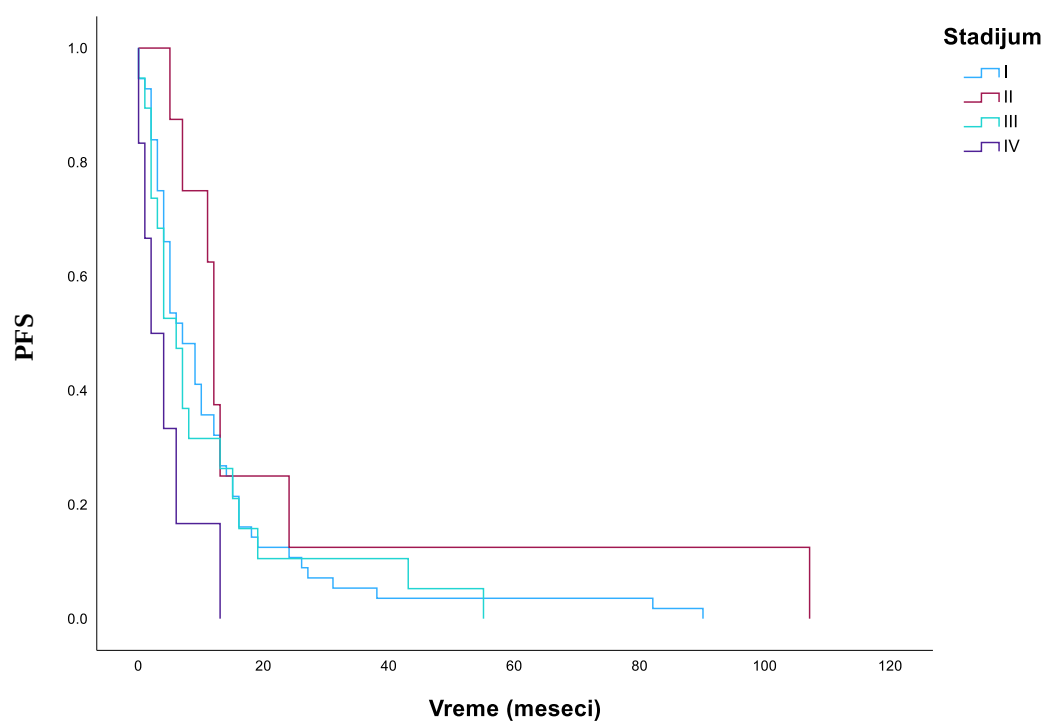
Starost i pol pacijenata nije imao značajan uticaj na mPFS ($p=0.764$, $p=0.792$). Pacijenti sa bifazičnim histološkim podtipom imali su značajno duže mPFS u odnosu na sarkomatoidni i epiteloidni histološki podtip (15 meseci vs 1 mesec vs 7 meseci, $p<0.001$) što je predstavljeno na slici 22.

Slika 22. Uticaj histološkog podtipa mezotelioma na PFS



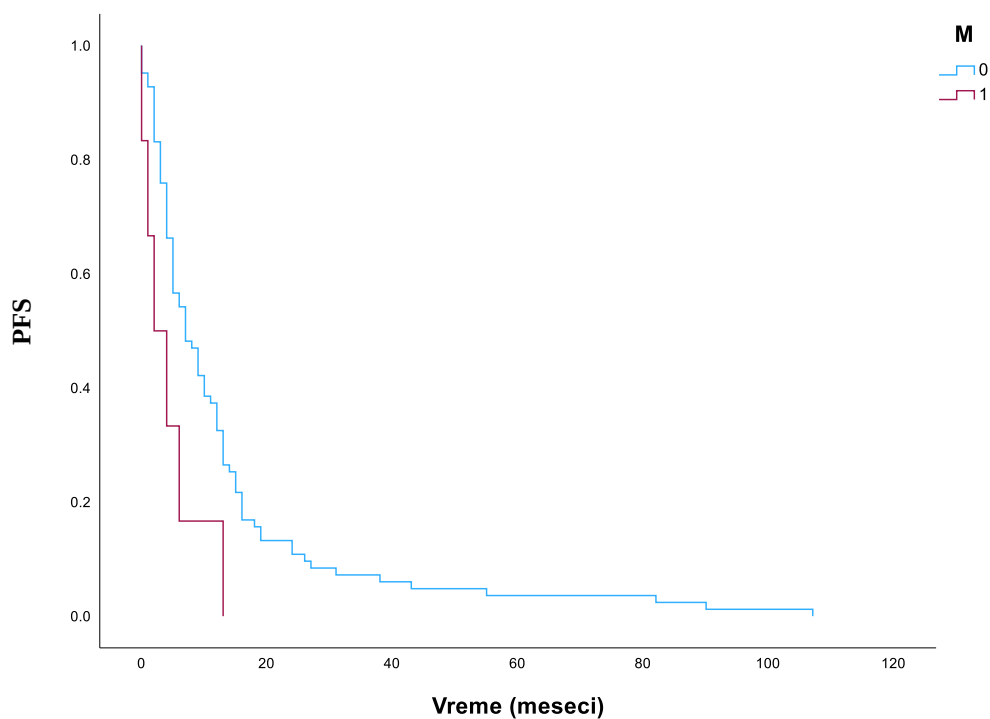
Pacijenti u II stadijumu bolesti imali su numerički duži PFS u odnosu na pacijente u ostalim stadijumima bolesti (I, III, IV) ali statistička značajnost nije postojala (12 meseci vs 7 meseci vs 6 meseci vs 2 meseca, $p=0.077$) što je predstavljeno na slici 23.

Slika 23. Uticaj stadijuma bolesti na PFS



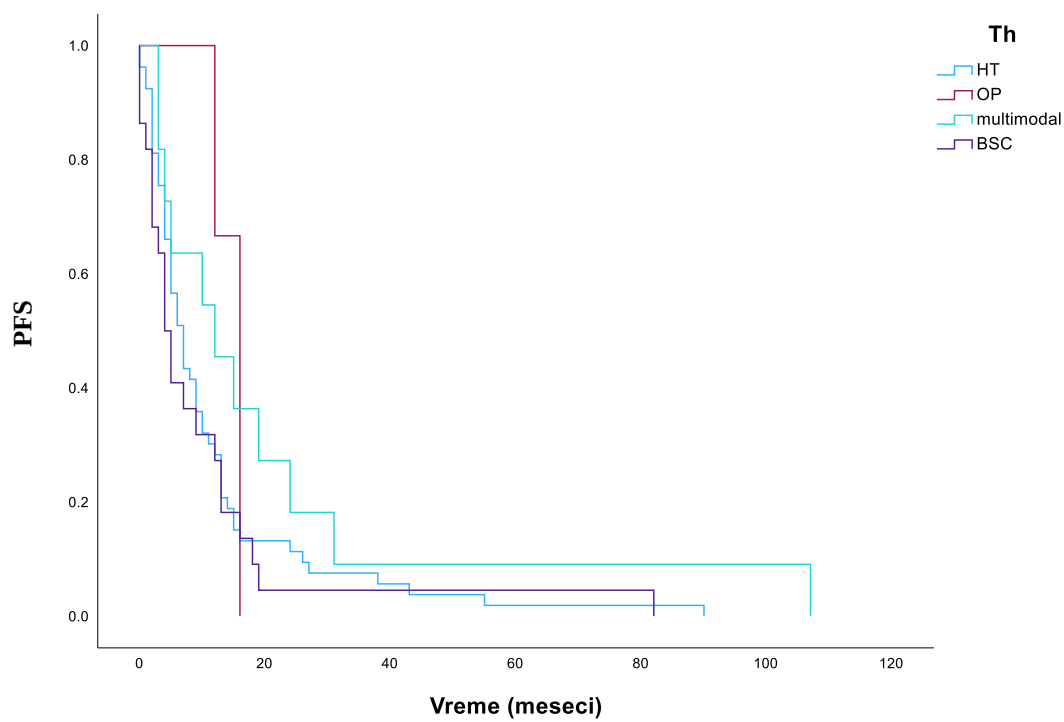
Pacijenti u metastatskom stadijumu bolesti izmali su značajno kraće srednje vreme do progresije bolesti (2 meseca vs 7 meseci, $p=0.032$) što je predstavljeno na slici 24.

Slika 24. Uticaj prisustva metastaza na PFS

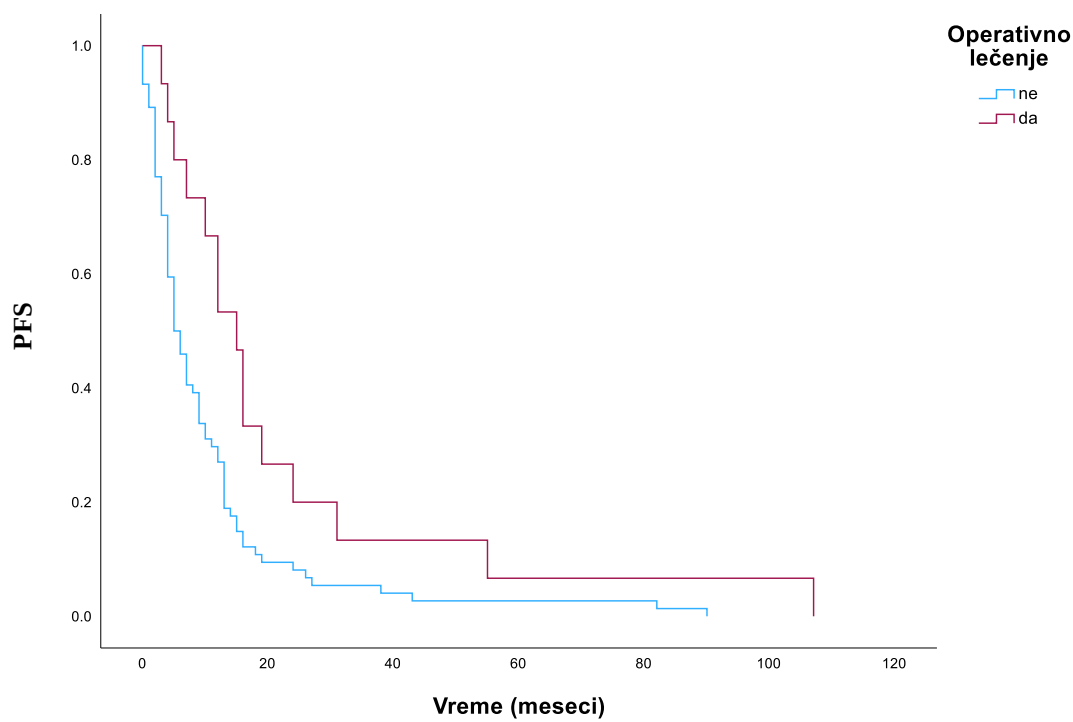


Prisustvo pleuralnog izliva nije imalo uticaj na mPFS ($p=0.903$). Pacijenti koji su tretirani samo operativno imali su numerički duže vreme do progresije bolesti u odnosu na tretman drugim modalitetom (HT, MMT, BSC) (16 meseci vs 7 meseci vs 12 meseci vs 4 meseca, $p=0.244$). Takođe, pokazano je da hirurgija kao modalitet lečenja (u okviru MMT ili kao jedini vid lečenja) značajno utiče na dužinu mPFS (5 meseci vs 5 meseci, $p=0.013$) što je predstavljeno na slikama 25 i 26.

Slika 25. Uticaj tretmana na PFS

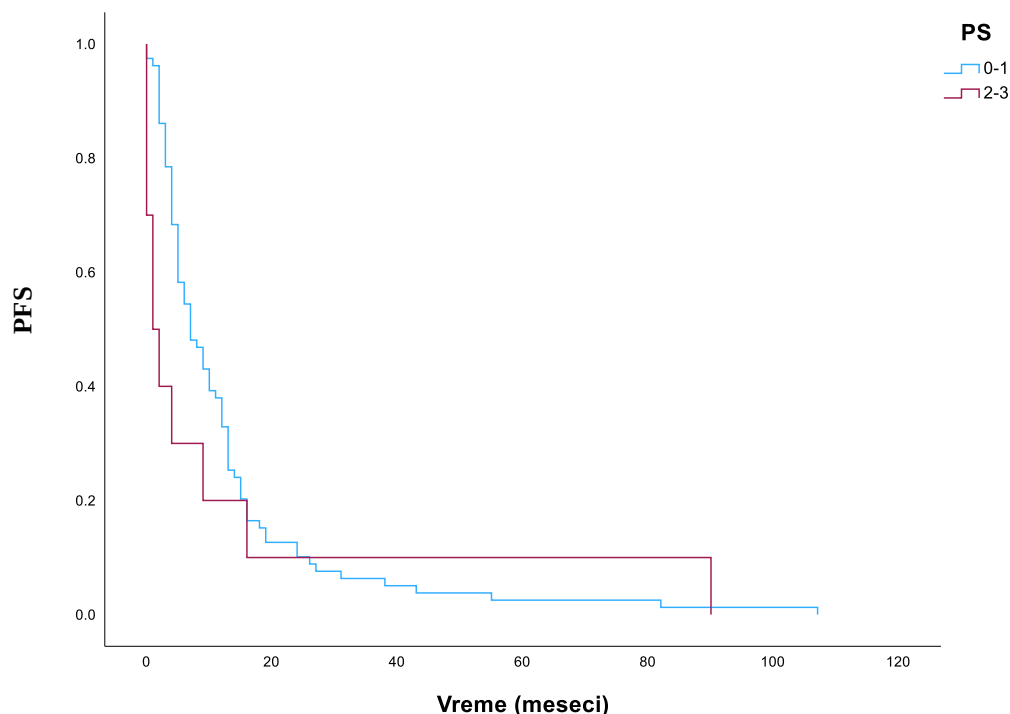


Slika 26. Uticaj operativnog lečenja na PFS



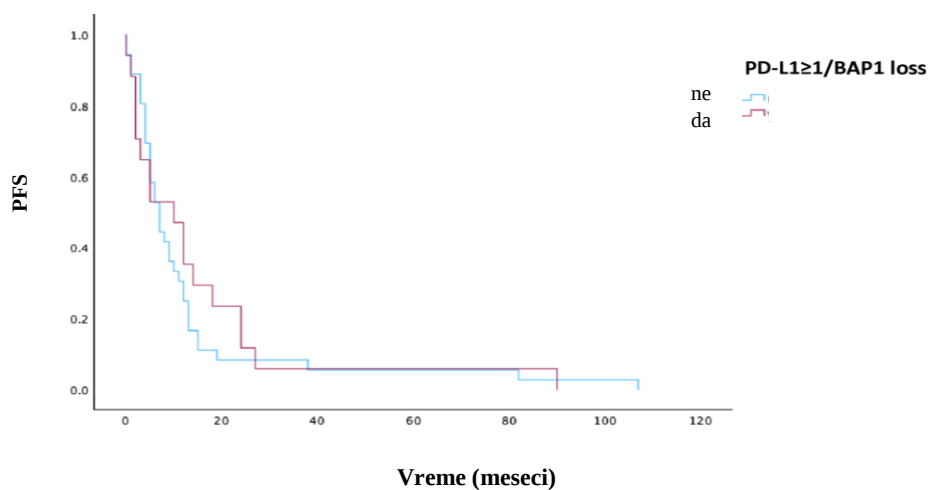
Opšte stanje pacijenta (PS) nije imalo statistički značajan uticaj na uticaja na mPFS ($p=0.312$) ali je pokazano da pacijenti dobrog opšteg stanja (PS 0-1) imaju duži PFS (7 meseci vs 1 mesec) što je predstavljeno na slici 27.

Slika 27. Uticaj PS na PFS

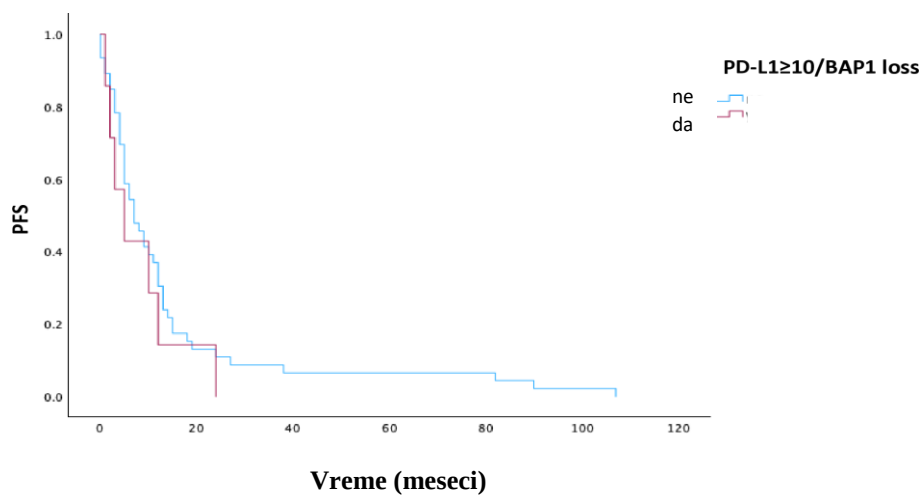


U podgrupi koju je činilo 53 pacijenata kojima je učinjena analiza ekspresija PD-L1 i BAP1, pokazano je da ekspresija PD-L1 i gubitak BAP1 nisu imali značajan uticaj na mPFS ali je u uočeno da je mPFS kraće kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq 10\%$ (7 meseci vs 3 meseca, $p=0.100$) i duže kod pacijenata sa gubitkom BAP1 (9 meseci vs 4 meseca, $p=0.264$). Kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ i gubitkom BAP1 ekspresije numerički je bio duži PFS ali bez statističke značajnosti (10 meseci vs 7 meseci, $p=0.589$) dok je u podgrupi PD-L1 $\geq 10\%$ i gubitka BAP1 ekspresije mPFS bio numerički kraći (5 meseci vs 7 meseci, $p=0.443$). PFS u zavisnosti od ekspresije PD-L1 i gubitka BAP1 predstavljeno je na slici 28 i 29.

Slika 28. PFS kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ i gubitkom BAP1

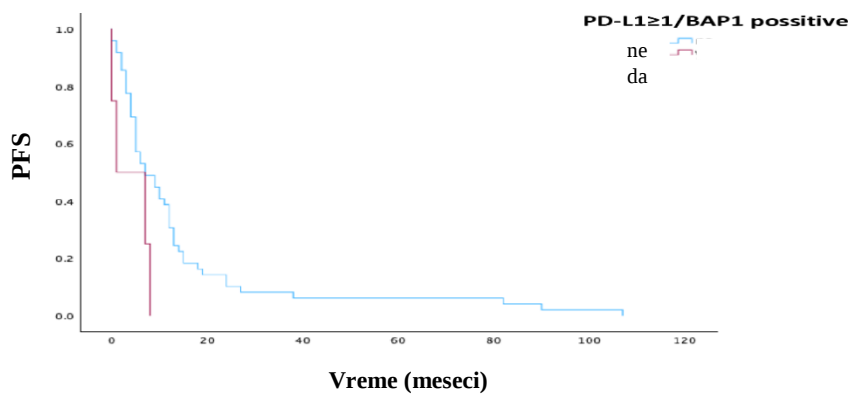


Slika 29. PFS kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 10\%$ i gubitkom BAP1

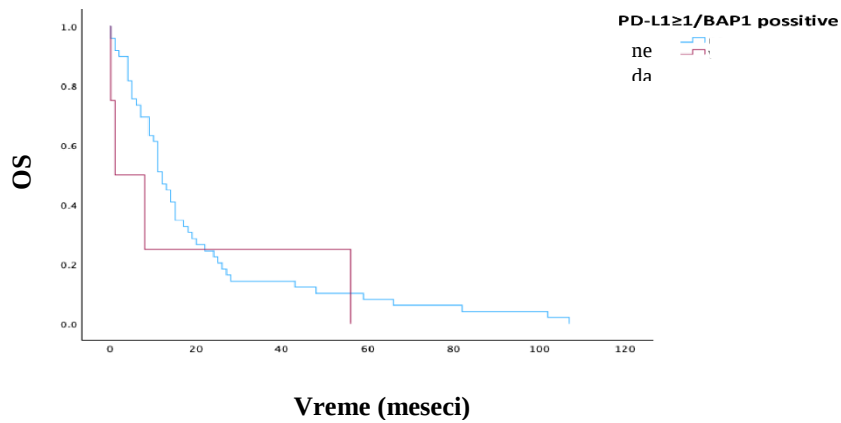


Kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq 1\%$ i očuvanom BAP1 ekspresijom uočen je statistički značajano kraći mPFS (1 mesec vs 7 meseci, $p=0.048$) dok uticaj na mOS nije bio statistički značajan ($p=0.457$). PFS kod pacijenta sa ekspresijom PD-L1 i očuvanom nuklearnom ekspresijom BAP1 predstavljen je na slici 30 i 31.

Slika 30. PFS kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ i očuvane BAP1 ekspresije



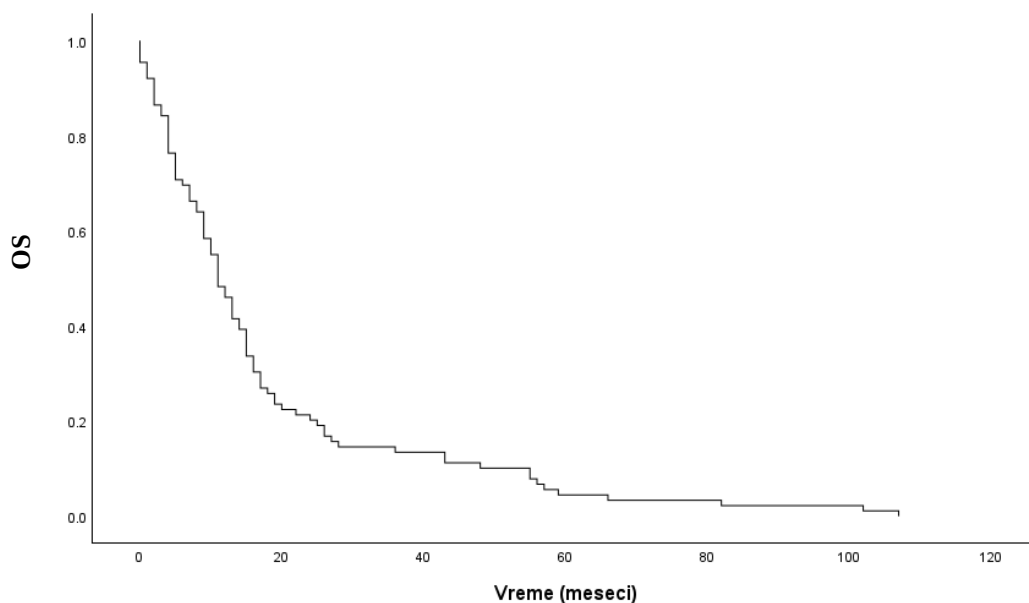
Slika 31. OS kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ i očuvanom BAP1 ekspresijom



4.4. Analiza preživljavanja

Srednje vreme preživljavanja (mOS) bilo je 11 meseci što je predstavljeno na slici 32.

Slika 32. Analiza preživljavanja (OS)



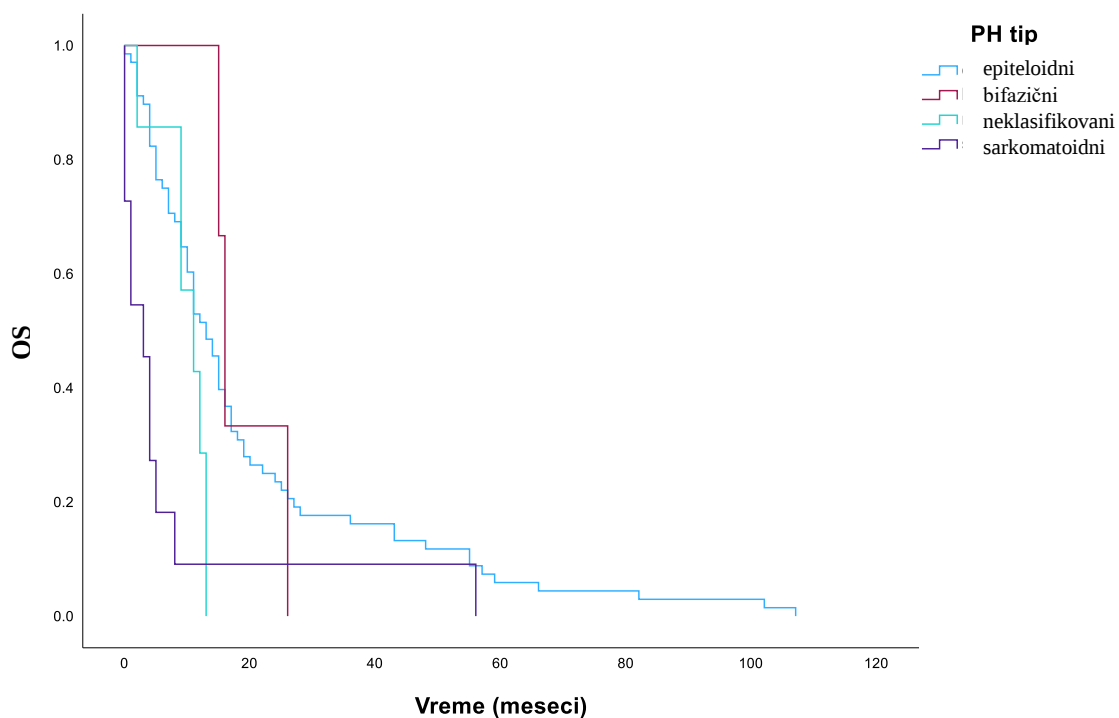
Nakon pet godina od uključivanja poslednjeg pacijenta u analizu nije bilo živih pacijenata. Nešto više od polovine pacijenata (53.9%) imalo je srednje vreme preživljavanja manje od 12 meseci dok je 25.8% pacijenata imalo mOS do 2 godine dok je oko 20% pacijenata bilo je živo i nakon 2 godine od postavljanja dijagnoze bolesti. Srednje vreme preživljavanja ne razlikuje se značno u odnosu na starost (11 meseci vs 10meseci, $p=0.546$) kao i pol pacijenata (11 meseci vs 10meseci, $p=0.72$). Povezanost kliničkih karakteristika i mOS predstavljeno je u tabeli 6.

Tabela 6. Uticaj kliničkih karakteristika pacijenata na preživljavanje

	OS		95.0% CI		P value
	N	Median	Lower	Upper	
Starost					
≥65	50	10.0	6.04	13.96	0.546
<65	39	11.0	7.50	14.49	
Pol					
Muški	61	11.0	8.704	13.29	0.721
Ženski	28	10.0	3.518	16.48	
Histologija					
Epiteloidni	68	13.0	10.11	15.885	0.002
Bifazični	3	16.0	14.40	17.60	
neklasifikovani	7	11.0	5.86	16.13	
Sarkomatoidni	11	3.0	0.41	5.58	
Stadijum					
I	56	12.0	8.85	15.14	0.05
II	8	12.0	0.00	24.47	
III	19	11.0	5.37	16.62	
IV	6	2.0	0.00	5.60	
Tretman					
HT	53	11.0	9.43	12.56	0.001
Hirurgija	3	16.0	0.00	0.00	
MMT	11	28.5	17.21	38.78	
BSC	22	4.0	2.16	5.83	
PS					
0-1	79	12.0	9.82	14.17	0.128
2-3	10	1.0	0.00	3.066	
Hirurgija					
Ne	74	9.0	7.19	10.80	<0.001
Da	15	28.0	15.37	40.64	
Strana pluća					
Leva	37	11.0	8.62	13.37	0.728
Desna	52	11.0	7.46	14.53	
Metastaze					
Ne	83	12.0	9.56	14.43	0.002
Da	6	2.0	0.00	5.60	
Pleuralni izliv					
Ne	15	9.0	1.42	16.57	0.988
Da	74	11.0	8.89	13.10	

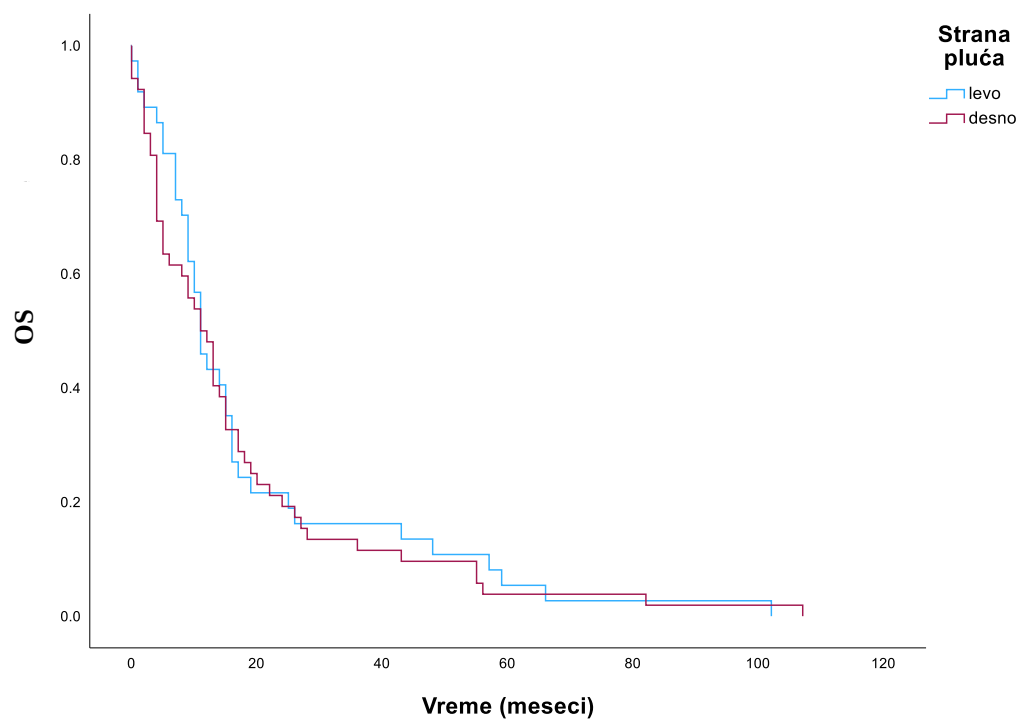
Pacijenti sa bifazičnim histološkim podtipom imali su značajno duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa sarkomatoidnim histološkim podtipom (16 meseci vs 3 meseca, $p=0.002$) što je predstavljeno na slici 33.

Slika 33. Uticaj histološkog podtipa mezotelioma na preživljavanje

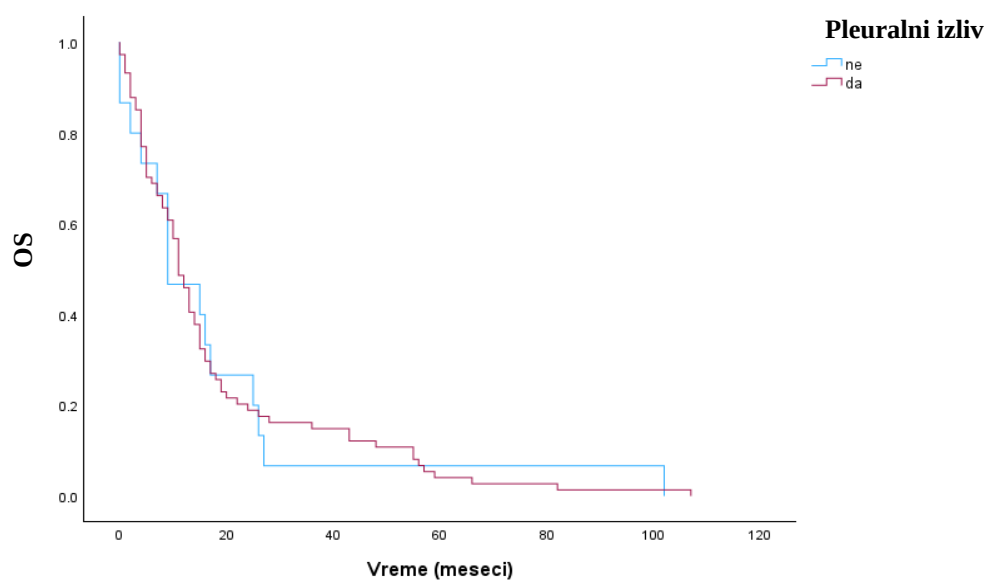


Lateralizacija bolesti nije imala statistički značajan uticaj na preživljavanje (11 meseci, $p=0.728$) kao ni prisustvo pleuralnog izliva (11 meseci vs 9 meseci, $p=0.9888$) što je predstavljeno na slici 34 i 35.

Slika 34. Uticaj lateralizacije MPM na preživljavanje

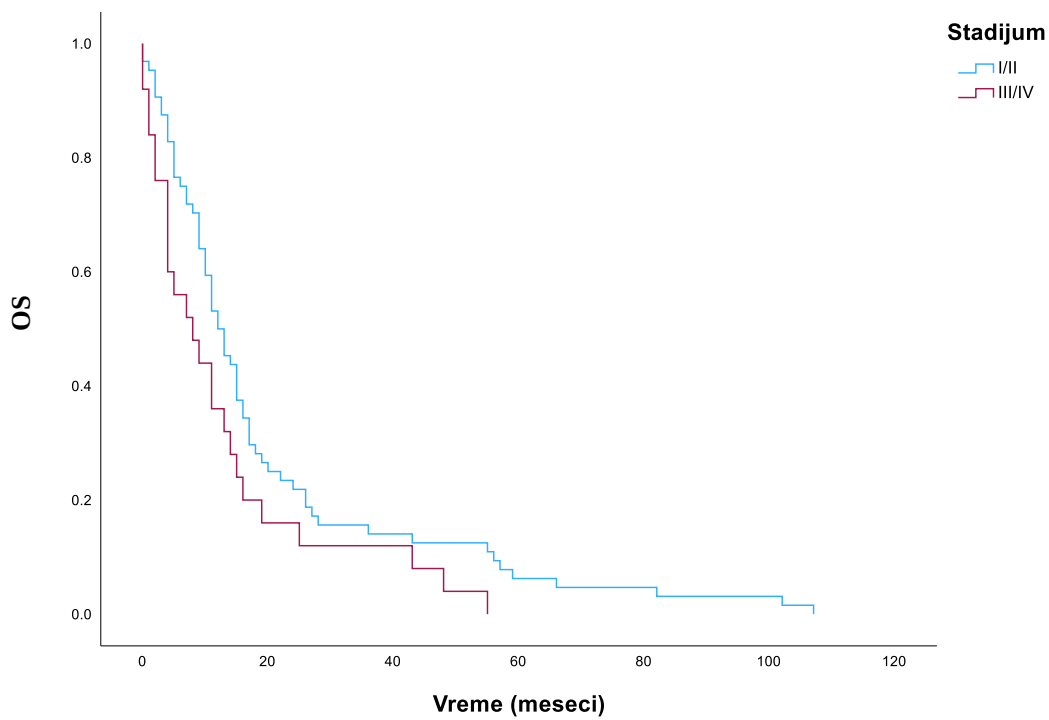


Slika 35. Uticaj prisustva pleuralnog izliva na preživljavanje



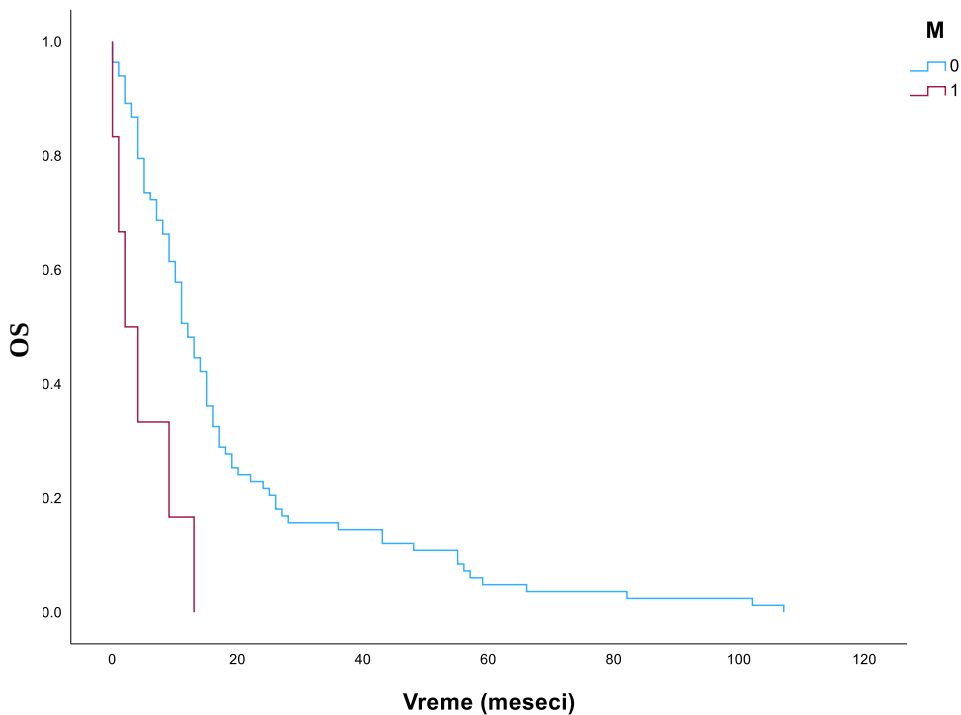
Pacijenti u ranom stadijumu bolesti (I i II) imali su značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente u metsatatskom stadijumu (12 meseci vs 2 meseca, $p=0.005$) što je predstavljeno na slici 36.

Slika 36. Uticaj stadijuma bolesti na preživljavanje



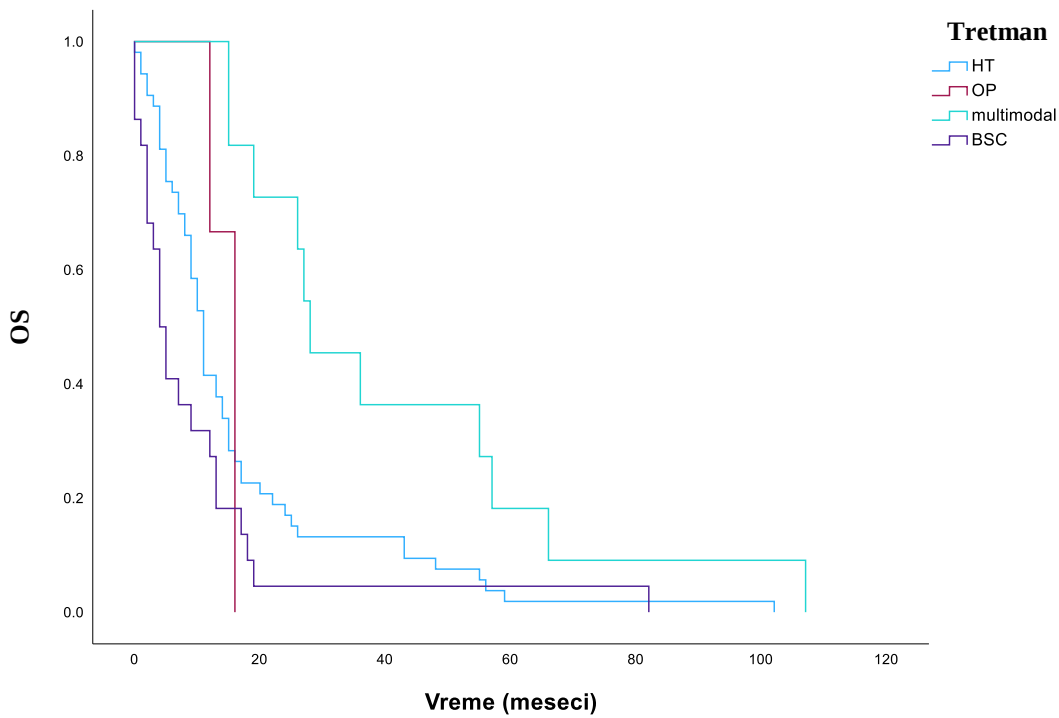
Pacijenti u metastatskom stadijumu imali su značajno kraće preživljavanja u odnosu na pacijente u svim ostalim stadijumima bolesti (2 meseca vs 12 meseci, $p=0.002$) što je predstavljeno na slici 37.

Slika 37. Uticaj mestatskog stadijuma na preživljavanje



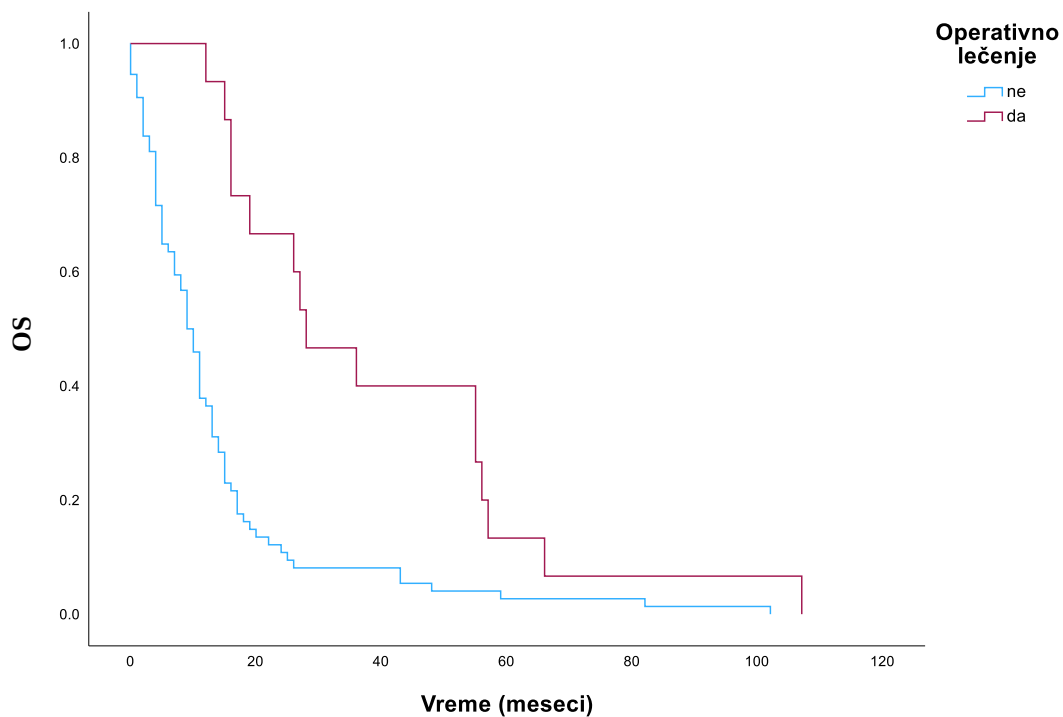
Statistički nije bilo značajnog uticaja na preživljavanje strane hemitoraksa zahvaćene bolešću ($p=0.728$). Pacijenti lečeni MMT imali su statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente lečenje drugim procedurama (HT, hirurgija, BSC) (28 meseci vs 11 meseci vs 16 meseci vs 4 meseca, $p=0.001$) što je pokazano na slici 38.

Slika 38. Uticaj tretmana na preživljavanje



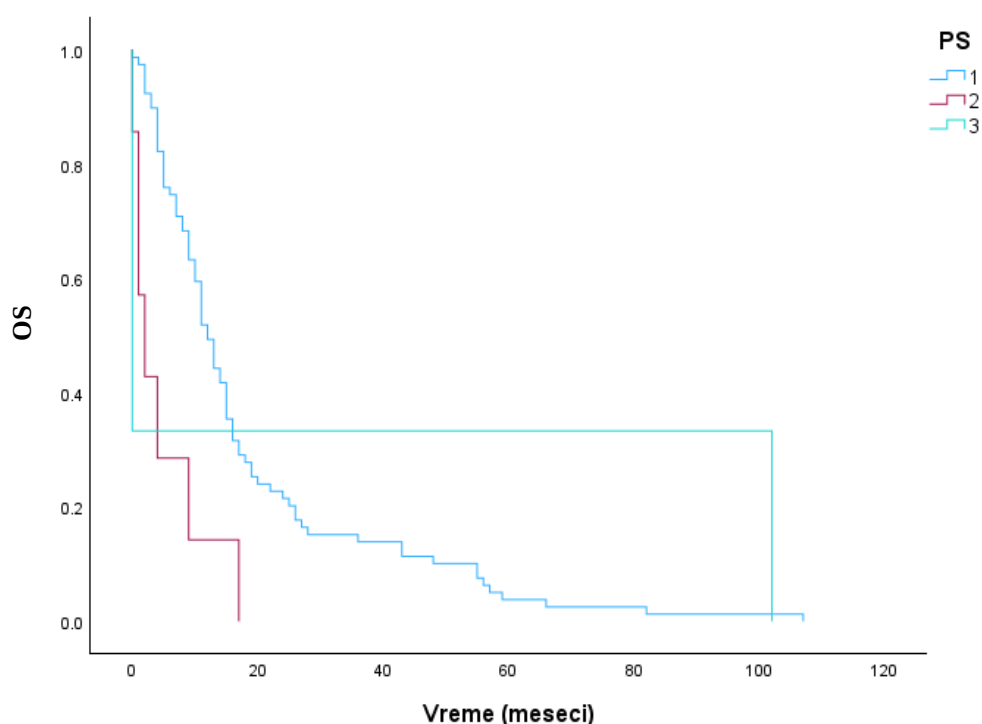
Operativno lečenje (u okviru MMT ili kao jedini vid lečenja) imalo je značajni uticaj na dužinu preživljavanja u odnosu na preživljavanje pacijenata koji nisu tretirani operativno (28 meseci vs 9 meseci, $p < 0.001$) što je predstavljeno na slici 39.

Slika 39. Uticaj operativnog lečenja na preživljavanje



Opšte stanje pacijenata (PS) imalo je značajan uticaj na preživljavanje kada je uočeno da pacijenti dobrog opšteg stanja (PS 1) imaju značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente lošijeg opšteg stanja (PS 2 i 3) (12 meseci vs 2 meseca vs 0 meseci, $p=0.006$) što je predstavljeno na slici 40.

Slika 40. Uticaj PS na preživljavanje



U podgrupi koju je činilo 53 pacijenata kod kojih je učinjena analiza ekspresije PD-L1 i BAP1, kliničke karakteristike (strost, pol, ekspresija PD-L1 i BAP1) nisu imale značajan uticaj na mOS. Uočeno je da su pacijenti sa bifazičnim histološkim podtipom imali značajno duži mOS u odnosu na epiteliodni i sarkomatoidni (20 meseci vs 12 meseci vs 1 mesec, $p=0.045$). Pacijenti u ranom stadijumu bolesti imali su značajno duže preživljavanje (12 meseci vs 9.5 meseci, $p=0.049$). Lečenje multimodalnim tretmanom imalo je značajan uticaj na preživljavanje u odnosu na druge vidove lečenja (HT, hirurgija, BSC) (26 meseci vs 11 meseci vs 12 meseci vs 6 meseci, $p=0.002$). Opšte stanje pacijenata (PS) imalo je značajan uticaj na preživljavanje kada je uočeno da su pacijenti dobrog ošteć stanja (PS 0-1) imali duže preživljavanje u odnosu na pacijente sa PS 2-3 (12.5 meseci vs 1 mesec, $p=0.012$). Uticaj kliničkopatoloških karakteristika na OS u uzorku od 53 pacijenata kod kojih je učinjena analiza ekspresije PD-L1 i BAP1 predstavljen je u tabeli 7.

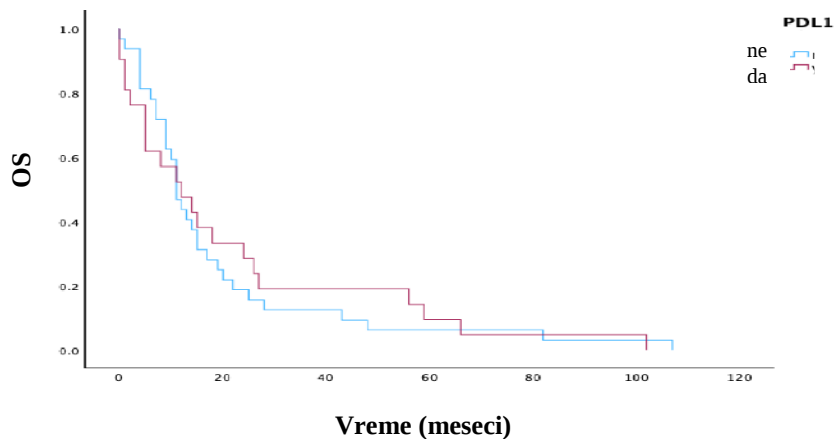
Tabela 7. Uticaj kliničkopatoloških karakteristika pacijenata sa PD-L1 i BAP1 ekspresijom na preživljavanje

	OS		95.0% CI		P value
	N	Median	Lower	Upper	
Starost					
≥65	32	11.0	6.0	17.0	0.856
<65	21	11.0	11.0	19.0	
Pol					
Muški	37	11.0	9.0	15.0	0.816
Ženski	16	11.0	6.0	18.0	
Histologija					
Epiteloidni	41	12.0	9.0	19.0	0.045
Bifazični	2	20.5	15.0	26.0	
neklasifikovani	4	11.5	9.0	13.0	
Sarkomatoidni	6	1.0	0.0	56.0	
Stadijum					
Rani (I/II)	37	12.0	10.0	20.0	0.049
Kasni (III/IV)	16	9.5	2.0	14.0	
Tretman					
HT	32	11.0	10.0	20.0	0.002
Hirurgija	1	12.0	0.0	0.0	
MMT	8	26.5	15.0	66.0	
BSC	12	6.0	1.0	13.0	
PS					
0-1	46	12.5	11.0	17.0	0.012
2-3	7	1.0	0.0	102.0	
PD-L1					
TPS <1%	32	11.0	8.787	13.213	0.799
TPS ≥1%	21	12.0	3.028	20.972	0.464
TPS <10%	43	12.0	9.596	14.404	
TPS ≥10%	10	5.0	0.000	14.297	
BAP1					
izgubljena	43	12.0	9.145	14.855	0.541
očuvana	10	4.0	0.0	14.847	

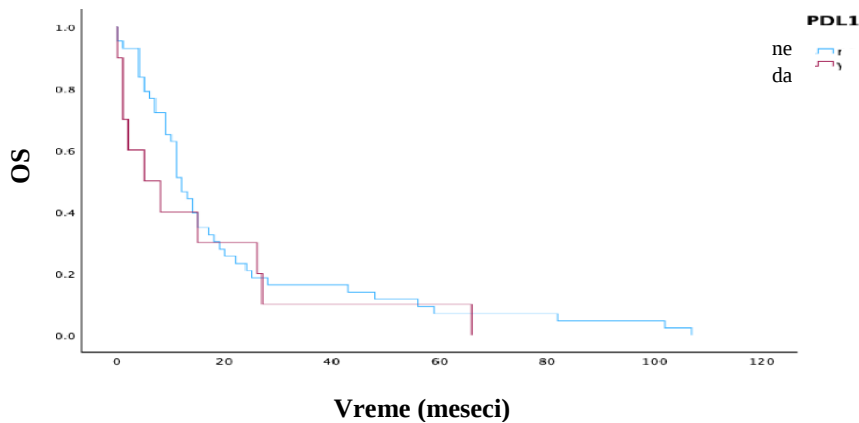
U uzorku od 53 pacijenata, ekspresija PD-L1 ≥1% nije imala značajan uticaj na mOS u odnosu na mOS pacijenata sa PD-L1<1% (12 meseci vs 11 meseci, p=0.799). U podgrupi

pacijenata sa PD-L1 $\geq 10\%$ uočava se kraće mOS u odnosu na PD-L1 $< 10\%$ (5 meseci vs 12 meseci, $p=0.464$). Preživljavanje kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq 1\%$ i $\geq 10\%$ predstavljeno je na slici 42 i 43.

Slika 42. Preživljavanje kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$

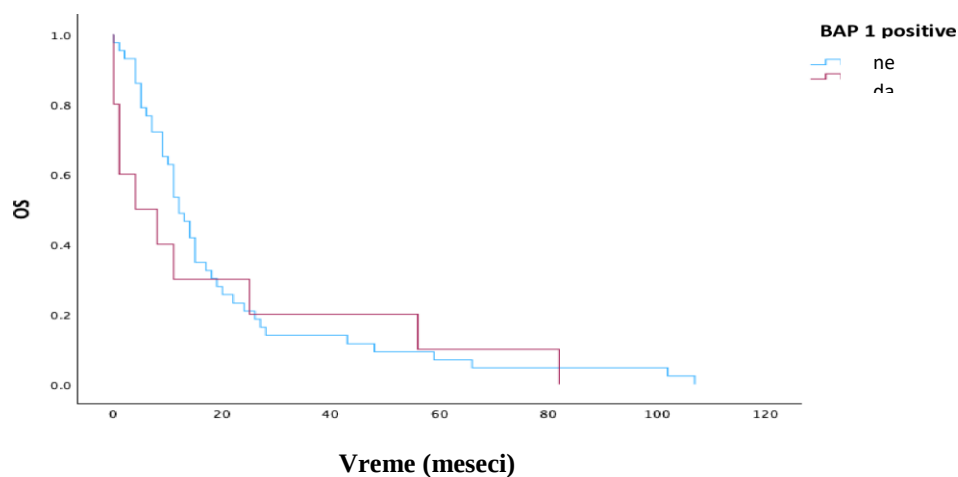


Slika 43. Preživljavanje kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 10\%$.



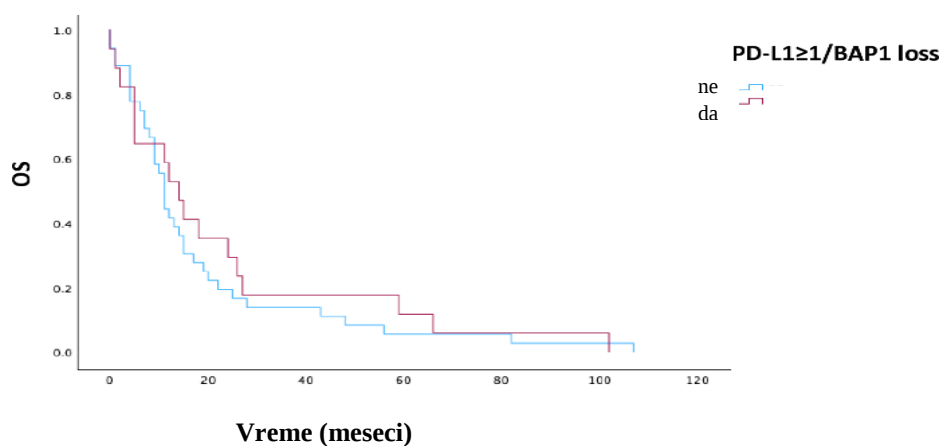
Gubitak ekspresije BAP1 nije imao značajan uticaj na mOS ($p=0.541$) ali je mOS duže kod pacijenata sa gubitkom BAP1 (12 meseci vs 4 meseca). Preživljavanje kod pacijenata sa gubitkom nuklearne ekspresije BAP1 predstavljeno je na slici 44.

Slika 44. Preživljavanje kod pacijenata sa gubitkom BAP1

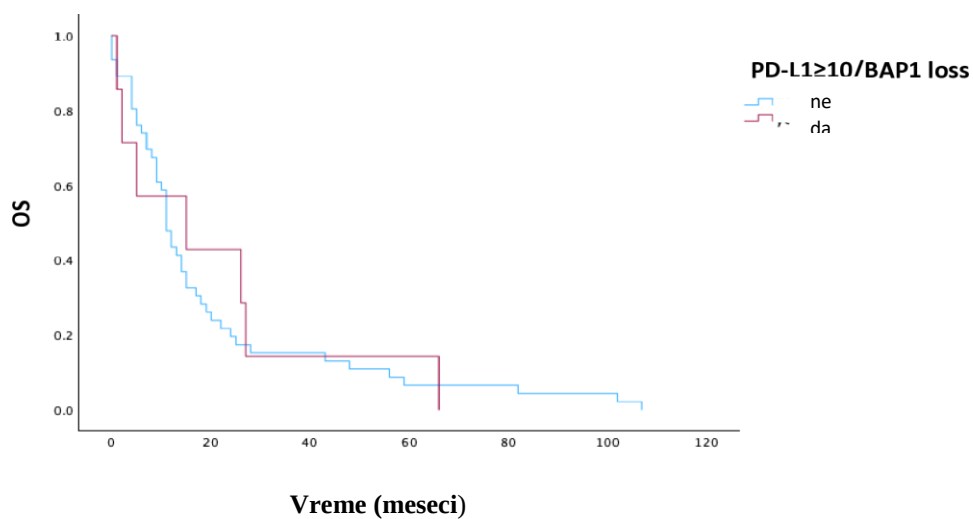


Bolesnici sa PD-L1 $\geq 1\%$ i gubitkom BAP1 ekspresije nisu imali statistički značajno duži mOS (14 meseci vs 11 meseci, $p=0,541$) kao ni u podgrupi PD-L1 $\geq 10\%$ i gubitka BAP1 ekspresije (15 meseci vs 11 meseci, $p=0.820$). Preživljavanje kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ i $\geq 10\%$ i gubitkom BAP1 predstavljeno je na slici 45 i 46.

Slika 45. Preživljavanje kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ i gubitkom BAP1

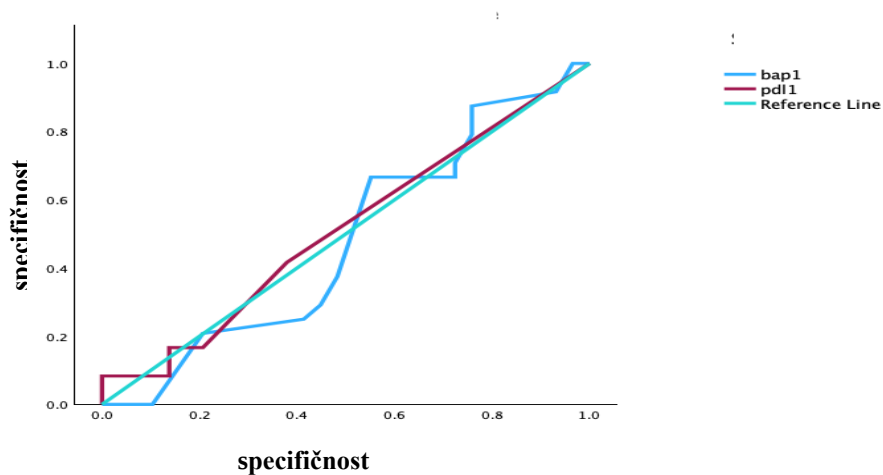


Slika 46. Preživljavanje kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 10\%$ i gubitkom BAP1



Ekspresija PD-L1 i gubitak BAP1 nisu indikatori jednogodišnjeg preživljavanja ($p=0.872$; $p=0.782$) što je predstavljeno ROC krivom na slici 47.

Slika 47. Uticaj ekspresije PD-L1 i BAP1 na preživljavanje.



4.5. Parametri inflamacije i oksidativnog stresa

U okviru ovog istraživanja učinjena je analiza dostupnih parametara inflamacije kod određenog broja pacijenata ovog ispitivanja. Od parametara inflamacije analizirana je vrednost CRP, fibrinogena, leukocita, trombocita kao i odnos neutrofila i leukocita (NLR). Prosečna vrednost CRP iznosila je 41.47 (1.2-135), fibrinogena 5.9 (3.4-8). U leukocitarnoj formuli, srednja vrednost broja Le iznosila je 10.16 (4.6-24), Ne 57.32 (0.45-82.7), Ly 17.51 (0.17-40.1), NLR 3.18, prosečna vrednost HGB 119 (65-160) i Tr 356.5 (116-837). Od biohemijskih analiza parametara koji odražavaju inflamaciju u organizmu učinjeni su: proteini, albumini, holesterol, trigliceridi, HDL, LDL. Prosečna vrednost proteina iznosila je 66.9 (56.1-74.5), albumina 36.18 (24-50), holesterol 4.9 (3.4-7.5), TG 1.83 (1.02-3.9), HDL 0.38 (0.21-0.5), LDL 3.67 (2.5-5.8). U tabeli 8. predstavljeni su parametri inflamacije

Tabela 8 Parametri inflamacije

	min	max	mean	SD	50perc.(25-75)
CRP	1.2	135.7	41.472	44.490	28(6.4-53.0)
Fibrinogen	3.4	8	5.901	1.499	5.85(5.00-7.43)
Albumin	24	50	36.189	6.570	36(32-41)
Leukociti	4.6	24	10.166	4.666	8.61(6.51-12.44)
Neutrofili	0.45	82.7	57.321	25.572	65.3(56.5-70.49)
Limfociti	0,17	40,1	17.581	11.813	18.46(12.3-25.6)
Hemoglobin	65	160	119.231	20.577	118(105.5-134.35)
Trombociti	116	837	356.021	151.997	339.5(230-448)
GLUKOZA	4.6	16.2	7.466	2.964	6,7(6.6-8.6)
PROTEINI	56.1	74.5	66.916	5.524	70.1(63.1-71.9)
HOLESTEROL	3.4	7.5	4.908	1.208	5.05(4.2-6)
TG	1.02	3.9	1.863	0.920	1.275(1.18-2.81)
HDL	0.219	0.505	0.389	0.072	0.417(0.380-0.443)
LDL	2.519	5.862	3.671	1.037	3.474(3.322-4.889)

Parametri oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite analizirani su takođe, kod određenog broja pacijenata ovog istraživanja. Od parametara oksidativnog stresa analizirane su vrednosti: superoksid anjona, IMA, TOS dok su od parametara antioksidativne aktivnosti analizirani: SOD, SHG, MDA, AOPP, PON1, TAS, PAB. Prosečna vrednost superoksid anjona iznosila je 86.4 (19-233), IMA 0.57 (0.42-0.69), SOD 109.5 (37-176), SHG 0.30 (0.152-0.58), PON1 644 (231-1376), MDA 1.1. (0.7-2.13), TAS 336.21 (56.6-950), AOPP 70.0 (44.3-883), TOS 8.35 (4.2-17.3), PAB 161 (120-194). U komparaciji sa referentnim vrednostima može se zaključiti da su srednje vrednosti parametara oksidativnog stresa (superoksid anjon, IMA, TOS, MDA, AOPP) su u granicama referentnih vrednosti dok je

PAB povišen. Srednje vrednosti antioksidativne zaštite (SOD, SHG) su u granicama referentnih vrednosti dok je PON1 povišen a TAS snižen. S obzirom da je mali uzorak analiziran nije bilo moguće utvrditi statističku značajnost uticaja parametara inflamacije i oksidativnog stresa na preživljavanje. U tabeli 9. predstavljeni su parametri oksidativnog strsa

Tabela 9. Parametri oksidativnog stresa

	min	max	mean	SD	50perc.(25-75)
TASerc	21.5	56.2	36.614	10.327	38.2 (28.2-44.2)
MDAerc	1.79	7.41	3.6692	1.514	3.03 (2.375-4.72)
SODerc	68.8	325.8	125.535	54.915	109.85 (91.7-149.45)
SHGerc	0.559	1.82	0.882	0.281	0.797 (0.707-0.975)
sAOPP	44.3	88.3	70.009	16.904	68.5 (54.2-83.8)
sPON1	231	1376	644.9	402.032	371(300-1027)
sTAS	56.6	950	336.216	264.154	389.5 (238-556)
sTOS	4.2	17.3	8.35	3.270	7 (5.2-8.4)
sPAB	120	194	161.545	21.500	162.5 (145-167)
sSHG	0.152	0.584	0.306	0.113	0.294 (0.209-0.351)
sO2-	19	233	86.428	69.151	64 (49-78)
sSOD	37	176	109.5	43.978	130 (74-147)
sIMA 450n	0.426	0.699	0.575	0.084	0,53 (0.501-0,6)
sMDA	0.7	2.13	1.11	0.427	0.905 (0.8-1.05)

5. Diskusija

Maligni mezoteliom pleure je agresivan tumor koji je najčešće povezan sa izloženošću organizma azbestnim vlaknima sa mOS oko 10 meseci i stopom 5-godišnjeg preživljavanja od 5% (22,24,35). Od 2003. pemetrexed u kombinaciji sa platinom predstavlja standard u lečenju neoperabilnog stadijuma MPM sa medijanom OS od 12.7 meseci i PFS 7.7 meseci (8).

U ovom istraživanju ispitivan je prognostički značaj kliničkopatoloških parametara, parametara inflamacije i oksidativnog stresa. Prosečna starost pacijenata u ovom istraživanju bila je 67 godina (od 38 do 82), dominantno su bili muškog pola (68.5%), histološki najčešće registrovan je epiteloidni tip MPM (76.4%) u ranom stadijumu bolesti (I i II) (71.9%), najveći broj pacijenata lečen je primenom HT na bazi pemetrexed/platine (59.6%), dobrog

opšteg stanja (PS 0-1) bilo je 88.8% pacijenata što pokazuje da se kliničkopatološke karakteristike pacijenata ovog istraživanja, izuzev stadijuma bolesti, ne razlikuju od podataka iz literature gde su pacijenti uglavnom bili u III i IV stadijumu bolesti dok su pacijenti u ovom istraživanju u najvećem broju slučajeva bili u ranom stadijumu bolesti (40,42,55-57). Srednje ukupno preživljavanje bolesnika u ovom istraživanju iznosilo je 11 meseci za razliku od studije Pezzuto i saradnika u kojoj je srednje vreme preživljavanja 6 meseci (42) kao i studije Ghanim i saradnika u kojoj iznosi 9 meseci (44). Međutim, u studiji Cedres i saradnika srednje vreme preživljavanja iznosilo je 21.3 mesec što je značajno duže u odnosu na ovo istraživanje što se može objasniti da je najveći broj pacijenata bio dobrog opšteg stanja sa epiteloidnim histološkim podtipom mezotelioma (40)

Kliničkopatološke karakteristike pacijenata ovog istraživanja koje su imale značajnu povezanost sa preživljavanjem bile su: histološki tip, stadijum bolesti, terapijski modalitet i ECOG PS. U ovom istraživanju nije uočen značajan uticaj pola na mOS (muškarci vs žene, 11 meseci vs 19 meseci, $p=0.721$) i u ovom kao i drugim istraživanjima oko 2/3 ispitanika činili su muškarci. Pezzuto i saradnici, u svom istraživanju pokazali su da su žene imale kraće ukupno preživljavanje u odnosu na muškarce ali se zaključuje da navedeni podatak može biti posledica limitiranog tj značajno manjeg broja žena u istraživanju (8 meseci vs 3 meseca, $p=0.004$) (42). Pacijenti sa bifazičnim histološkim tipom imali su značajno duže mOS za razliku od epiteloidnog i sarkomatoidnog (16 meseci vs 13 meseci i 3 meseca, $p=0.002$) za razliku od ranijih studija u kojima su pacijenti sa epiteloidnim tipom MPM imali bolje preživljavanje (40,42,55,56). U studiji Pezzuto i saradnika, zaključeno je da pacijenti sa epiteloidnim histološkim podtipom imaju značajno duže preživljavanje u odnosu na bifazični i sarkomatoidni histološki podtip (10 meseci vs 2 mesec vs 1 mesec, $p=0.002$) što se može objasniti da je epiteloidni histološki podtip bio najučestaliji u ispitivanoj populaciji (42). Studija Cedres i saradnika, takođe, pokazuje značajno duže preživljavanje pacijenata sa epiteloidnim i histološkim podtipom u odnosu na bifazični i sarkomatoidni (24.3 meseca vs 9.6 meseci vs 8.6 meseci, $p<0.001$) (40). U studiji Brcic i saradnika, pokazano je da pacijenti sa epiteloidnim histološkim podtipom imaju značano duže preživljavanje u poređenju sa ne-epiteloidnim histološkim podtipom (13.2 meseca vs 12.7 meseci, $p=0.012$) (55). Takođe, u studiji Aviles-Salas i saradnika uočeno je značajno duže preživljavanje pacijenata sa epiteloidnim histološkim podtipom u odnosu na ne-epiteloidni histološki podtip (16.9 meseci vs 7.7 meseci, $p=0.032$) (48). U studiji Ilini i saradnika, za razliku od ranije navedenih studija, nije uočena značajna razlika u preživljavanju pacijenata sa epiteloidnim i ne-

epiteloidnim histološkim podtipom (16.9 meseci vs 13.3 meseca, $p=0.684$) (57). Pacijenti u ranom stadijumu bolesti (I i II) imali su značajno duže mOS u odnosu na pacijente u kasnijem stadijumu bolesti (III i IV) (12 meseci vs 12 meseci vs 11 meseci vs 2 meseca, $p=0,05$) što je pokazano i ranijim istraživanjima (47,55,57). Pacijenti u metastatskom stadijumu bolesti (6.7%) imali su značajno lošije preživljavanje u odnosu na pacijente bez metastaza (2 meseca vs 12 meseci, $p=0.002$). U studiji Collins i saradnika, mOS 23.8 meseci što je značajno duže u odnosu na pacijente ovog istraživanja što se može objasniti da je većina pacijenata imala epiteloidni histološki podtip koji se i smatra boljim prognostičkim faktorom i da su kod većeg broja pacijenata dijagnostikovane lokalne metastaze ali i u dodatnoj analizi nije pokazan uticaj lokalizacije metastaze (lokalna ili udaljena) na mOS (58). Međutim, studija Lu i saradnika kao i studija Yu i saradnika, pokazuju mOS sličnu rezultatima ovog istraživanja (6 meseci i 7 meseci) a takođe, dodatnom analizom nije pokazan uticaj lokalizacije metastaze na mOS (59,60). U ovom istraživanju pacijenti koji su lečeni MMT imali su značajno duže preživljavanje u odnosu na druge vidove lečenja (28 meseci, $p=0.001$) što je pokazano i u studiji Brcic i saradnika (55). Studija Illini i saradnika, takođe pokazuje slične rezultate mOS (23.4 meseci, $p=0.001$) (57). Pacijenti koji su operativno lečeni, bilo u okviru MMT ili samo operativno, imali su značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente koji nisu operativno lečeni (28 meseci vs 9 meseci, $p<0.001$) što je pokazano i u istraživanju Bou-Samra i saradnika (21.7 meseci vs 11.4 meseci, $p<0.001$) (47). Pacijenti u ovom istraživanju koji su operativno lečeni u 80% slučajeva imali su epiteloidni histološki podtip koji i predstavlja pozitivan prognostički faktor a takođe, više od polovine pacijenata bilo je u ranom stadijumu bolesti (IB). Nakon EMPHACIS studije, pemetrexed/platina predstavlja standardnu terapiju neresektabilnog malignog mezotelioma (61). Pacijenti u ovom istraživanju u najvećem slučajeva (64.4%) u prvoj liniji lečeno je primenom pemetrexed/platine. Inicijalni odgovor na primenjenu terapiju u više od 50% ispitanika bio je stabilna bolest (SD), parcijalni odgovor (PR) kod 11% pacijenata dok je kod 1/3 pacijenata uočena progresija bolesti. Rezultati studije Ziolkowska i saradnika, pokazuju da je kod nešto manje od polovine pacijenata registrovana stabilna bolest ali u 1/3 pacijenata kompletni/parcijalni odgovor dok je u 15.8% slučajeva registrovana progresia bolesti (61). Kao najbolji odgovor na primenjenu terapiju kod pacijenata ovog istraživanja registrovana je stabilna bolest (52%). mOS pacijenata lečenih primenom HT iznosila je 11 meseci što je slično mOS EMPHACIS studije (12.1 mesec) (62). Pacijenti sa PS 1 imali su značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente lošijeg PS (2,3) (12 meseci vs 2 meseca vs manje od mesec dana, $p=0.006$) što govori da je PS jak prognostički faktor za razliku od rezultata Aviles-Salas i saradnika gde nije pokazan

značajan uticaj PS na preživljavanje ($p=0.925$) (48). Prisustvo ili odsustvo pleuralnog izliva kod pacijenata ovog istraživanja nije imalo značajan uticaj na preživljavanje (11 meseci vs 9 meseci, $p=0.988$) za razliku od rezultata studije Wang i saradnika kada je zaključeno da prisustvo pleuralnog izliva predstavlja negativan prognostički znak ($p<0.001$) (63).

Srednje vreme do progresije bolesti u ovom ispitivanju iznosilo je 7 meseci što se ne razlikuje od rezultata drugih studija (48). Kliničkopatološke karakteristike pacijenta koje su značajno uticale na mPFS bile su: histološki tip MM (bifazični vs epitelioidni i sarkomatoidni, 15 meseci vs 7 meseci vs 1 mesec, $p<0.001$), operativni tretman (15 meseci vs 5 meseci, $p=0.013$), metastatski stadijum bolesti kao negativan prognostički faktor (7 meseci vs 2 meseca, $p=0.032$).

U različitim studijama ispitivana je povezanost PD-L1 ekspresije i kliničkopatoloških karakteristika pacijenata, OS i PFS ali je josuvek prognostički značaj kontraverzan. U okviru ovog ispitivanja kod 53 pacijenta učinjena je analiza ekspresije PD-L1 i BAP1. PD-L1 pozitivnih pacijenata ($\geq 1\%$) bilo je 21 (39.4%) a PD-L1 negativnih ($<1\%$) 32 (60.4%). Uočena je povezanost ekspresije PD-L1 i kliničkopatoloških parametara (histološki podtip, stadijum, terapijski modalitet) ali ne u svim podgrupama. Pacijenti sa PD-L1 $<1\%$ imali su češće epitelioidni histološki tip ($p=0.033$) dok ostale kliničko patološke karakteristike nisu bile značajno povezane sa PD-L1 $<1\%$. U studiji Illini i saradnika uočena je značajna povezanost PD-L1 TPS $\geq 1\%$ i histološkog podtipa (epitelioidni vs ne-epitelioidni, $p=0.045$, $p=0.024$) kada je zaključeno da kod bolesnika sa PD-L1 $\geq 1\%$ češći ne-epitelioidnog podtipa (57). U poređenju sa drugim studijama takođe je uočena značajna povezanost PD-L1 $\geq 1\%$ i ne-epitelioidnog histološkog podtipa (64,27,29). U studiji Brcic i saradnika, nije uočena značajna povezanost između PD-L1 i histološkog podtipa što se može objasniti i različitim cut-off vrednošću (PD-L1 „visoka ekspresija“ definisana $\geq 10\%$) kao i relativno niskom stopom pacijenata sa ne-epitelioidnim MPM u ovoj studiji (55). Pacijenti sa PD-L1 $<10\%$ češće su bili u ranom stadijumu bolesti ($p=0.05$) i lečeni su hemioterapijom ($p=0.041$) dok u grupi PD-L1 $<1\%$ nije uočena povezanost sa stadijumom i terapijskim modalitetom ($p=0.686$, $p=0.551$). U studiji Illini i saradnika uočena je značajna povezanost između PD-L1 $\geq 1\%$ i stadijuma bolesti (rani vs. kasni, $p=0.034$, $p=0.036$) kada je zaključeno da je veća ekspresija PD-L1 prisutna u kasnijim stadijumima bolesti (57). U drugim studijama nije uočena statistički značajna povezanost između PD-L1 ekspresije i stadijuma bolesti (55). Odgovor pacijenata na primenjenu HT u ovom istraživanju nije značajno povezan sa PD-L1 ekspresijom čak ni u podgrupama ($p=0.577$, $p=0.238$). Srednje vreme preživljavanja kod

pacijenti sa PD-L1 $\geq 1\%$ iznosilo je 12 meseci dok je kod pacijente sa PD-L1 $< 1\%$ 11 meseci što je slično pokazano i u ranijim studijama (15.3 meseci vs 20.0 meseci) (57). Statistički nije uočena značajna povezanost PD-L1 i OS čak ni u podgrupama (niska vs visoka ekspresija) ali je uočeno da su pacijenti sa PD-L1 $< 1\%$ imali numerički duže preživljavanje (12 meseci vs 5 meseci, $p=0.464$) za razliku od studije Brcic i saradnika gde je u podgrupi „niska ekspresija“ ($< 10\%$) bila značajno povezana sa OS ($p < 0.001$, HR 0.39) pa je PD-L1 ekspresija navedena kao signifikantni prognostički faktor za OS (55). Neke studije su pokazale statistički značajni niži rizik od smrti ($p=0.007$, HR 0.16) kod PD-L1 pozitivnih pacijenata u poređenju sa PD-L1 negativnim (65). Studija Dursun i saradnika, nije pokazala statistički značajnu razliku u preživljavanju kod PD-L1 pozitivnih i PD-L1 negativnih pacijenata ($p > 0.05$) (66). U ovom istraživanju mPFS je bio 7 meseci i nije postojala stistički značajna razlika u odnosu na PD-L1 ekspresiju čak i u podgrupama ($p=0.860$, $p=0.100$). Značajan uticaj PD-L1 na mPFS pokazan je u studiji Aviles-Salas i saradnika gde je mPFS bio 8.7 meseci, u grupi PD-L1 $\geq 1\%$ 4.9 meseci vs 10.8 meseci u grupi PD-L1 $< 1\%$ ($p=0.008$) dok je u podgrupama PD-L1 "visoka ekspresija" 4.96 meseci vs 10.8 meseci u grupi "niska ekspresija" ($p=0.002$) (48). U studiji Brosseau i saradnika uočen je kraći mPFS kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$ (6.9 meseci) u poređenju sa PD-L1 $< 1\%$ (9.5 meseci) ali bez statističke značajnosti. Statistički značajna razlika uočena je u podgrupama sa ekspresijom PD-L1 $> 50\%$ i 1-50% (6.2 meseca vs 9.2 meseca, $p=0.001$) (65). Ranije studije pokazuju da je BAP1 gubitak nuklearne ekspresije prisutna kod MPM i da može biti povezan sa lošom prognozom ($p < 0.05$) (42). Gubitak BAP1 nuklearne ekspresije je veoma specifičan (81-99%) kod MPM ali je senzitivnost 30-67% (67) što i odgovara rezultatima ovog istraživanja gde je gubitak BAP1 nuklearne ekspresije registrovan kod 43 pacijanta (81.1%). U ranijim studijama nije uočena značajna povezanost kliničkopatoloških karakteristika izuzev epiteloidnog histološkog podtipa i gubitka BAP1 nuklearne ekspresije (57,67-69). Međutim, u ovom istraživanju kliničkopatološke karakteristike (strost, pol, terapijski modalitet, PS) nisu bile značajno povezane sa BAP1 gubitkom nuklearne ekspresije izuzev stadijuma bolesti gde postoji značajna povezanost gubitka BAP1 ekspreije u ranijim stadijumima bolesti ($p=0.050$). U ovoj studiji pacijenti sa BAP1 gubitkom nuklearne ekspresije imali su duže mOS u odnosu na pacijente bez gubitka BAP1 ekspresije (12 meseci vs 4 meseca) ali statistički nije postojala razlika između ispitivanih grupa ($p=0.541$). Slični rezultati pokazani su i u studiji Illini i saradnika, gde je duže preživljavanje uočeno kod pacijenata sa BAP1 gubitkom (20 meseci vs 11.3 mesec, $p=0.153$) (57). Različite rezultate pokazuju neke studije u kojima je analizirano 60 pacijenata sa MPM u kojoj je bilo 82% pacijenata BAP1 negativno

gde je mOS bio 14.8 meseci za razliku od 18.1 meseci kod BAP1 pozitivnih ali multivarijantna analiza nije pokazala značajne razlike između grupa (70). Retrospektivne studije takođe pokazuju duže preživljavanje pacijenata sa gubitkom BAP1 nuklearne ekspresije ali ne i duži PFS (70). Rezultati našeg istraživanja pokazuju duže vreme do progresije bolesti kod pacijenata sa gubitkom BAP1 ekspresije (9 meseci vs 4 meseca, $p=0.264$). U nekim kliničkim studijama ispitivana je povezanost gubitka BAP1 nuklearne ekspresije, PD-L1 ekspresije i preživljavanja. Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali značajni uticaj gubitka BAP1 ekspresije i PD-L1 $\geq 1\%$ na preživljavanje pacijenata ($p=0.541$) kao ni na vreme do progresije bolesti (0.589). U ranijim studijama pacijenti sa PD-L1 $\geq 1\%$ i BAP-1 očuvane ekspresije imali su lošije preživljavanje ($p=0.045$, $p=0.059$) što je numerički pokazano i kod pacijenata ovog istraživanja ali bez statistički značajnog uticaja na mOS (1 mesec vs 12 meseci, $p=0.457$) dok je mPFS značajno kraća kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ i BAP1 očuvane ekspresije ($p=0.048$) (57).

Kod manjeg broja pacijenata našeg istraživanja analizirana je vrednost fibrinogena u toku postavljanja dijagnoze bolesti. Srednja vrednost fibrinogena iznosila je 5.9 (3.4-8mgdl) dok je u studiji Ghanim i saradnika iznosila 15.8mgdl kada je zaključeno da su pacijenti sa nižim vrednostima fibrinogena imali duže preživljavanje (19.1 mesec vs 8.5 meseci) i bolji odgovor na terapiju ($p=0.034$) pa se fibrinogen smatra nezavisnim prognostičkim faktorom (53). Srednja vrednost CRP našeg istraživanja iznosila je 47.4 (1.2-135mgdl). U studiji Ghanim i saradnika, vrednost CRP prtila je vrednost fibrinogena te je zaključeno da normalne vrednosti CRP pre započinjanja lečenja mogu biti prediktor boljeg odgovora na MMT i radikalno operativno lečenje (53). Povišene vrednosti neutrofila i trombocita povezane su sa sistemskom inflamacijom. Neutrofili dovode do brze transformacije, progresije i metastaze tumora sa supresijom antitumorske imunoreakcije. Trombocitoza nastaje direktno iz tumorskih ćelija i indirektno tumorskom infiltracijom imunih ćelija što dovodi do tumorski posredovane inflamacije i prediktor je kraćeg preživljavanja pacijenata sa neresektabilnim MPM. U našem istraživanju srednja vrednost neutrofila iznosila je 57.32 (0.45-82.7) dok je trombocita iznosila 356 (116-837) što s obzirom na povišene vrednosti odražava sistemsku inflamaciju i lošije preživljavanje naših pacijenata što se navodi i u radu Okita i saradnika (43). Odnos neutrofila i limfocita (NLR) koji takođe, predstavlja pokazatelj sistemske inflamacije i predstavlja negativan prognostički faktor, kod pacijenata ovog ispitivanja iznosio je u srednjoj vrednosti 3.18 (2.48-4.69). U studiji Okita i saradnika kao i u studiji De Fonseka i saradnika zaključeno je da pacijenti sa nižim vrednostima imaju duže

preživljavanje pa NLR predstavlja nezvisni faktor 5-godišnjeg preživljavanja (43,52). Iste rezultate (trombocitoza, neutrofilija, povišen NLR) pokazala je i studija Mutlu i saradnika pa se hronična inflamacija značajnim prognostičkim faktorom kod različitih tumora (51). Srednja vrednost albumina (36.18) i proteina (66.9) nije značajno odstupala od referentnih vrednosti. U studiji Mutlu i sardanika pokazano je da povišene vrednosti albumina su povezane sa boljim preživljavanjem za razliku od pacijenata sa nižom vrednosti (26 meseci vs 12 meseci) (51). Niže vrednosti hemoglobina pre započinjanja lečenja imaju za posledicu hipoksiju, tumorsku progresiju i rezistenciju na terapiju (51). Srednja vrednost HGB naših pacijenata bila je 119 (65-160). Disregulacija lipidnog metabolizma može biti rani znak tumora i visoke vrednosti TG detektovane su kod kolorektalnog karcinoma ali i MPM (54). Lipidni status naših pacijenata nije značajno odstupao od referentnih vrednosti pa je srednja vrednost TG iznosila 1.83, holesterola 4.9, HDL 0.38 i LDH 3.67. U studiji Chen i saradnika pokazano je da visoke vrednosti TG su povezane sa lošim preživljavanjem (54).

Oksidativni stres kao posledica disbalansa antioksidativne zaštite i produkcije slobodnih radikala/oksidanasa ili ROS kao i hronična inflamacija imaju za posledicu narušavanje ćelijskih struktura, DNA oštećenja, signalnih puteva i nemogućnost reparacije što ima za posledicu razvoj maligne bolesti i rezistenciju na hemioterapiju (71,72). Različite studije ispitivale su parametre oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite kod pacijenata sa malignitetom. Sezgi i saradnici u svom istraživanju uočili su da kod pacijenata sa mezoteliomom dolazi do porasta parametara oksidativnog stresa (MDA) ali i do smanjenja nivoa antioksidativne zaštite (SOD, katalaza, glutation proksidaze) (49). U ovom istraživanju srednja vrednost parametra oksidativnog stresa (PAB) bila je povišena dok je srednja vrednost antioksidativne zaštite (TAS) bila snižena. S obzirom da se radi o retrospektivnoj studiji koja podrazumeva 10-godišnji period ispitivanja a da je srednje vreme preživljavanja pacijenata sa MPM 11 meseci a samim tim i mali uzorka pacijenata kod kojih je uzorkovana krv radi ispitivanja, nije bilo moguće učiniti procenu statističke značajnosti i korelacije sa preživljavanjem.

6. Zaključak

Ovim istraživanjem analiziran je prognostički značaj kliničkih, patohistoloških i serumskih pokazatelja inflamacije i oksidativnog stresa u grupi od 89 pacijenata sa malignim

mezoteliomom pleure, koji su u periodu od 2008.g. do 2018.g. dijagnostikovani i lečeni u Klinici za pulmologiju UKCS-a.

- Prosečna starost pacijenata bila je 67 godina, više od 50% pacijenata bilo je starije od 65 godina, dominantno muškog pola.
- Epiteloidni mezoteliom pleure bio je najučestliji histološki podtip. 2/3 pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze bilo je u I stadijumu bolesti dok je u metastatskom stadijumu bilo 6 pacijenata (6.7%), dominantno PS 1 i 2.
- Bolest je inicijalno kod većine pacijenata prezentovana pleuralnim izlivom, dominantno desnostrano.
- I ako su pacijenti u trenutku postavljanja dijagnoze u velikom broju slučajeva bili u I stadijumu, operativno je lečeno 16.9% pacijenata, dominantno radikalno (80%). Oko 2/3 pacijenata lečeno je primenom hemioterapije. Multimodalni tretman (MMT) primenjen je u oko 12.4% pacijenata dok je ¼ pacijenata lečena simptomatskom terapijom (BSC).
- Hemioterapija na bazi pemetrexed/platine primenjena je kod 2/3 pacijenata koji nisu operativno tretirani. Inicijalni odgovor na hemioterapiju kao i najbolji odgovor na terapiju kod nešto više od 50% pacijenata bio je stabilna bolest (SD).
- U uzorku od 53 pacijenta, ekspresija PD-L1 <1% detektovan je kod 2/3 pacijenata dok je PD-L1 $\geq 10\%$ detektovana kod 18.9% pacijenata. Gubitak BAP1 nuklearne ekspresije detektovana je kod 81.1% pacijenata. Kliničke karaktersitike pacijenta (pol, starost, stadijum bolesti, terapijski modalitet i PS) nisu imale značajnu povezanost sa ekspresijom PD-L1 <1% dok je značajna povezanost uočena sa histološkim podtipom (epiteloidni). Značajna povezanost uočena je između PD-L1 <10% i stadijuma bolesti ($p=0.050$) pa se zaključuje da je ekspresija PD-L1 <10% češća u ranom stadijumu bolesti kao i terapijskog modaliteta kada je uočeno da je većina pacijenata ekspresije PD-L1 <10% lečena hemioterapijom ($p=0.041$). Gubitak BAP1 značajno je bio učestaliji u ranom stadijumu bolesti.
- Srednje vreme do progresije bolesti (mPFS) u ovom istraživanju bilo je 7 meseci. Starost i pol pacijenata nije imao značajan uticaj na mPFS za razliku od histološkog podtipa kada je uočeno da su pacijenti sa bifazičnim histološkim podtipom imali značajno duže mPFS u odnosu na epiteloidni i srakomatoidni tip MPM (15 meseci vs 7 meseci vs 1 mesec, $p<0.001$). Pacijenti u II stadijumu bolesti imali su numerički duži PFS u odnosu na pacijente u ostalim stadijumima bolesti (I, III, IV) (12 meseci

vs 7 meseci vs 6 meseci vs 2 meseca, $p=0.077$). Pacijenti u metastatskom stadijumu bolesti izmali su značajno kraći mPFS (2 meseca vs 7 meseci, $p=0.032$). Pacijenti koji su tretirani samo operativno imali su numerički duže mPFS u odnosu na tretman drugim modalitetom (HT, MMT, BSC) (16 meseci vs 7 meseci vs 12 meseci vs 4 meseca, $p=0.244$). Takođe, pokazano je da hirurgija kao modalitet lečenja (u okviru MMT ili kao jedini vid lečenja) značajno utiče na dužinu mPFS (15 meseci vs 5 meseci, $p=0.013$). Opšte stanje pacijenta (PS) nije imalo statistički značajan uticaj mPFS ali je pokazano da pacijenti dobrog opšteg stanja (PS 0-1) imaju duži PFS (7 meseci vs 1 mesec). U podgrupi koju je činilo 53 pacijenata kojima je učinjena analiza ekspresija PD-L1 i BAP1, pokazano je da ekspresija PD-L1 i gubitak BAP1 nisu imali značajan uticaj na mPFS ali je uočeno da je mPFS kraće kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq 10\%$ (7 meseci vs 3 meseca) i duže kod pacijenata sa gubitkom BAP1 (9 meseci vs 4 meseca). Kod pacijenata sa PD-L1 $\geq 1\%$ i gubitkom BAP1 ekspresije numerički je bio duži PFS (10 meseci vs 7 meseci) dok je u podgrupi PD-L1 $\geq 10\%$ i gubitka BAP1 ekspresije mPFS bio numerički kraći (5 meseci vs 7 meseci). Kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq 1\%$ i očuvanom BAP1 ekspresijom uočen je statistički značajno kraći mPFS (1 mesec vs 7 meseci, $p=0.048$) dok uticaj na mOS nije imao značajan statistički uticaj ($p=0.457$).

- Srednje vreme preživljavanja (mOS) iznosilo je 11 meseci. Nešto više od polovine pacijenata imalo je srednje vreme preživljavanja manje od 12 meseci dok je 1/4 pacijenata imala mOS do 2 godine. Oko 20% pacijenata bilo je živo i nakon 2 godine od postavljanja dijagnoze bolesti. Starost i pol pacijenata nisu imali uticaj na mOS. Pacijenti sa bifazičnim histološkim podtipom imali su značajno duže mOS u odnosu na bolesnike sa sarkomatoidnim tipom MPM (16 meseci vs 3 meseca, $p=0.002$). Pacijenti u ranom stadijumu bolesti (I i II) imali su značajno duže mOS u odnosu na pacijente u metastatskom stadijumu (12 meseci vs 2 meseca, $p=0.005$). Pacijenti lečeni MMT imali su značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente lečene drugim procedurama (HT, hirurgija, BSC) (28 meseci vs 11 meseci vs 16 meseci vs 4 meseca, $p=0.001$). Operativno lečenje imalo je značajni uticaj na dužinu preživljavanja u odnosu na preživljavanje pacijenata koji nisu tretirani operativno (28 meseci vs 9 meseci, $p<0.001$). Opšte stanje pacijenata (PS) imalo je značajan uticaj na preživljavanje kada je uočeno da pacijenti dobrog opšteg stanja (PS 1) imaju značajno duže preživljavanje u odnosu na pacijente lošijeg opšteg stanja (PS 2 i 3) (12 meseci

vs 2 meseca vs 0 meseci, $p=0.006$). U podgrupi koju je činilo 53 pacijenata kod kojih kojih je ucinjena analiza ekspresije PD-L1 i BAP1, kliničke karakteristike (strost, pol, ekspresija PD-L1 i BAP1) nisu imale značajan uticaj na mOS. Pacijenti sa bifazičnim histološkim podtipom imali su značajno duži mOS u odnosu na epiteliodni i sarkomatoidni (20 meseci vs 12 meseci vs 1 mesec, $p=0.045$). Pacijenti u ranom stadijumu bolesti imali su značajno duže preživljavanje (12 meseci vs 9.5 meseci, $p=0.049$). Primena MMT imalo je značajan uticaj na mOS u odnosu na druge vidove lečenja (HT, hirurgija, BSC) (26 meseci vs 11 meseci vs 12 meseci vs 6 meseci, $p=0.002$). Pacijenti dobrog ošteć stanja (PS 0-1) imali su duže preživljavanje u odnosu na pacijente PS 2-3 (12.5 meseci vs 1 mesec, $p=0.012$). Ekspresija PD-L1 $\geq 1\%$ nije imala značajan uticaj na mOS (12 meseci vs 11 meseci). U podgrupi pacijenata sa PD-L1 $\geq 10\%$ uočava se kraće mOS (5 meseci vs 12 meseci). Gubitak ekspresije BAP1 nije imao značajan uticaj na mOS ali je uočeno da je mOS numerički duži kod pacijenata sa gubitkom BAP1 (12meseci vs 4 meseca). Pacijenti sa PD-L1 $\geq 1\%$ i gubitkom BAP1 nisu imali značajno duži mOS (14 meseci vs 11 meseci) kao ni u podgrupi PD-L1 $\geq 10\%$ i gubitka BAP1 ekspresije (15 meseci vs 11 meseci). Ekspresija PD-L1 i gubitak BAP1 nisu indikatori jednogodišnjeg preživljavanja ($p=0.872$; $p=0.782$)

- Od parametara inflamacije analizirana je vrednost CRP, fibrinogena, leukocita, trombocita kao i odnos neutrofila i leukocita (NLR) a od biohemijskih analiza parametara koji odražavaju inflamaciju u organizmu učinjeni su: proteini, albumini, holesterol, trigliceridi, HDL, LDL, kada je uočeno da prosečne vrednosti navedenih parametara ne odstupaju značajno od referentnih vrednosti.
- Od parametara oksidativnog stresa analizirane su vrednosti: superoksid anjona, IMA, TOS dok su od parametara antioksidativne aktivnosti analizirani: SOD, SHG, MDA, AOPP, PON1, TAS, PAB. U komparaciji sa referentnim vrednostima može se zaključiti da su srednje vrednosti parametara oksidativnog stresa (superoksid anjon, IMA, TOS, MDA, AOPP) su u granicama referentnih vrednosti dok je PAB povišen. Srednje vrednosti antioksidativne zaštite (SOD, SHG) su u granicama referentnih vrednosti dok je PON1 povišen a TAS snižen.

7.Reference

1. Riely G, Wood D, Stevenson J, Aisner D, Akerley W, Brauman R et al. Mesothelioma: Pleural. Version 1.2025, 11/21/24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
2. Uhlenhopp D, Saliars A, Gaduputi V, Sankara T. An unpleasant surprise: abdominal presentation of malignant mesothelioma. *J Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2020; 8:1-5.
3. Cakiroglu E, Senturk S. Genomics and functional genomics of malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21:6342.
4. Nash A, Creaney J. Genomic Landscape of pleural mesothelioma and therapeutic aftermaths. *Current Oncology Reports*. 2023; 25:1515-1522.
5. Hotta K, Fujimoto N. Current evidence and future perspectives of immune-checkpoint inhibitors in unresectable malignant pleural mesothelioma. *J Immunother Cancer*. 2020; 8:e000461.
6. Quetel L, Meiller C, Assie JB, Blum Y, Imbeaud S, Montagne F et al. Genetic alterations of malignant pleural mesothelioma: association with tumor heterogeneity and overall survival. *Molecular Oncology*. 2020; 14:1207-1223.
7. Nadal E, Barrera-Bosch J, Cedres S, Coves J, Garcia-Campelo R, Lopez-Castro R et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of malignant pleural mesothelioma (2020). *Clinical and translational Oncology*. 2021; 23:980-987.
8. Guzman-Casta J, Carrasco-CaraChards S, Guzman-Hesca J, Sanchez-Rios CP, Riera-Sala R, Martinez-Herrera JF et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival in malignant pleural mesothelioma. *Thoracic Cancer* 2021; 12:1014-1022.
9. Vivero M, Bueno R, Chirieac LR. Clinicopathologic and genetic characteristics of young patients with pleural diffuse malignant mesothelioma. *Mod Pathol*. 2018; 3(1):122-131.
10. Remon J, Handriks LEL, Bironzo P. Malignant pleural mesothelioma: new guidelines us stronger for defeating this disease. *Annals of oncology*. 2022; 33:2.

11. Metro G, Signorelli D, Pizzutilo E, Cerea G, Garaffa M, Friedlaender A et al. Immune checkpoint inhibitors for unresectable malignant pleural mesothelioma. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021; 17(9):2972-2980.
12. Gariazzo C, Marinaccio A, Gasparrini A. Asbestos consumption and malignant mesothelioma mortality trends in the major user countries. *Annals of Global Health*. 2023;89(1):1-11.
13. Asciak R, George V, Rahman NM. Update on biology and management of mesothelioma. *Eur Respir Rev* 2021;30:200226.
14. Rajaratnam TJ, Herre J. Unusual case of malignant pleural mesothelioma. *BMJ Case Rep*. 2021; 14:e243803.
15. Laaksonen S, Kettunen E, Sutinen E et al. Pulmonary asbestos fiber burden is related to patient survival in malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* 2022;8:1032-1041.
16. Horio D, Minami T, Kitai H et al. Tumor-associated macrophage-derived inflammatory cytokine enhances malignant potential of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Science* 2020;111:2895-2906.
17. Emory TS, Maddox JC, Kradin RL. Malignant mesothelioma following repeated exposures to cosmetic talc: A case series of 75 patients. *Am J Ind Med*. 2020;63:484-489.
18. Wadowski B, De Rienzo A, Bueno R. The molecular basis of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2020; 30(4):383-393.
19. Hiltbrunner S, Fleischmann Z, Sokol E, Felley-Bosco E, Curioni-Fontecedro A. Genomic landscape of pleural and peritoneal mesothelioma tumours. *British Journal of Cancer*. 2022; 127:1997-2005.
20. Quetel L, Meiller C, Assie JB, Blum Y, Imbeaud S, Montagne F et al. Genetic alterations of malignant pleural mesothelioma: association with tumor heterogeneity and overall survival. *Molecular Oncology*. 2020; 14:1207-1223.
21. Balcaid L, Bertelsen B, Wadt K, Tuxen I, Spanggaard I, Hojgaard M et al. New pathogenic germline variants identified in mesothelioma. *Lung Cancer*. 2023; 179:107172.

22. Yang H, Yao F, Peng RW. Revisiting “BAP1ness” in malignant pleural mesothelioma. *J Thoracic Oncology*. 2022; 17(8):e67-e70.
23. Dacic S. Pleural mesothelioma classification-update and challenges. *Modern Pathology*. 2022; 35:51-56.
24. Wang Q, Xu C, Wang W, Zhang Y, Li Z, Song Z et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Thoracic Cancer*. 2023; 14:2715-2731.
25. Abbott DM, Bortolotto C, Benvenuti S, Lancia A, Filippi R, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: genetic and microenviromental heterogeneity as an unexpected reading frame and therapeutic challenge. *Cancers*. 2020; 12:1186.
26. Nicholson A, Saute J, Nowak A, Kindler H, Gill R, Remy-Jardin M. EURACAN/IASLC Proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thoracic Oncology*. 2020; 15(1):29-49.
27. Jain M, Crites MK, Rich P wt al. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *J.Clin. Med*. 2024;13:5837.
28. Hajj GN, Cavarson CH, Lopes Pinto CA et al. Malignant pleural mesothelioma: an update. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210129.
29. Schirlebeeckx E, van Meerbeeck JP, Lamote K. Clinical utility of diagnostic biomarkers in malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2021; 30:210057.
30. Chu GJ, Linton A, Kao S et al. High mesothelin expression by immunohistochemistry predicts improved survival in pleural mesothelioma. *Histopathology* 2023;83:202-210.
31. Yeo D, Castelletti L, van Zandwijk N, Rasko J. Hitting the Bull’s-Eye: Mesothelin’s role as a biomarker and therapeutic target for malignant pleural mesothelioma. *Cancers*. 2021; 13:3932.
32. Sridharan S, Taylor-Just A, Bonner J. Osteopontin mRNA expression by rat mesothelial cells exposed to multi-walled carbon nanotubes as a potential biomarker of chronic neoplastic transformation in vitro. *Toxicol in Vitro*. 2021; 73:105126.

33. Hassan M, Abuhamdah S, Abdel-Bary, Wahman M, Abd-Elhamid TH, Beshay M et al. Circulating and local nuclear expression of survivin and fibulin-3 genes in discriminating benign from malignant respiratory diseases: correlation analysis. *Bioscience Reports*. 2020; 41:3097.
34. Savic I, Myers J. Update on diagnosing and reporting malignant pleural mesothelioma. *Acta Medica Academica*. 2021; 50(1):197-208.
35. Mastromarino MG, Lenzini A, Aprile V, Bacchin D, Korasidis S, Ambrogi MC et al. New insights in pleural mesothelioma classification update: diagnostic traps and prognostic implications. *Diagnostics*. 2022; 12:2905.
36. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(5):543-549.
37. De Laet C, Domen A, Cheung KJ et al. Malignant pleural mesothelioma: rationale for a new TNM classification. *Acta chirurgica Belgica* 2014, 114:4, 245-249.
38. Haugeard AK, Conde RS, Maria ARJ, Yergolkar AV et al. Immunotherapy for advanced and recurrent malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024;9:CDO14720.
39. Fennell D, Ewings S, Ottensmeier C, Califano R, Hanna G, Hill K et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicenter, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22:1530-40.
40. Cedres S, Assaf JD, Iranzo P, Callejo A, Pardo N, Navarro A et al. Efficacy of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma according to histology in real-world cohort. *Scientific Reports*. 2021; 11: 21357.
41. Wo Y, Peng Y, Wu Z, Liu P, Shang Y, Shen X et al. Individualized prediction of survival benefit from postoperative radiotherapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer Medicine*. 2023; 12:12452-12461.
42. Pezzuto F, Vimercati L, Fortarezza F, Marzullo A, Pannella A, Cavone D et al. Evaluation of prognostic histological parameters proposed for pleural mesothelioma in

diffuse malignant peritoneal mesothelioma. A short report. *Diagnostic Pathology*. 2021; 16:64.

43. Okita R, Kawamoto N, Okada M, Inokawa H, Yamamoto N, Murakami T. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with PD-L1 expression in immune cells of patients with malignant pleural mesothelioma and predicts prognosis. *Scientific Reports*. 2023; 13:5263.

44. Ghanim B, Rosenmayr A, Stockhammer P, Vogl M, Celik A, Bas A et al. Tumour cell PD-L1 expression is prognostic in patients with malignant pleural effusion: the impact of C-reactive protein and immune-checkpoint inhibition. *Scientific Reports*. 2020; 10:5784.

45. Ambrosini P, Stanzi A, Russo GL et al. Towards a new approach in pleural mesothelioma: Perioperative immunotherapy and its implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2025;215:104864.

46. Cadres S, Felip E. 3-year CheckMate 743 outcomes: ringing in immunotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Annals of Oncology* 2022;33:004.

47. Bou-Samra P, Chang A, Azari F et al. Epidemiological, therapeutic, and survival trends in malignant pleural mesothelioma: A review of the national Cancer Database. *Cancer Medicine* 2023;12:12208-12220.

48. Aviles-Salas A, Cabrera-Miranda I, Hernandez-Pedro N et al. PD-L1 expression complements CALGB prognostic scoring system in malignant pleural mesothelioma. *Front. Oncol*. 2023;13:1269029.

49. Sezgi C, Taylan M, Sen HS et al. Oxidative status and acute phase reactants in patients with environmental asbestos exposure and mesothelioma. *The Scientific World Journal* 2014;5:902748.

50. Fiorilla I, Martinotti S, Todesco AM et al. Chronic inflammation, oxidative stress and metabolic plasticity: Three Players driving the pro-tumorigenic microenvironment in malignant mesothelioma. *Cells* 2023;12:2048.

51. Multu E, Inanc M et al. Prognostic significance of inflammation scores in malignant mesothelioma. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2024;28:2340-2350.
52. De Fonseca D, Arlond Dt, Morley AJ et al. Lymphocyte predominance in blood, pleural fluid, and tumour stroma; a prognostic marker in pleural mesothelioma. *BMC Pulmonary Medicine* 2022;22:173.
53. Ghanim B, Hoda MA, Klikovits T et al. Circulating fibrinogen is a prognostic and predictive biomarker in malignant pleural mesothelioma. *BJC* 2014;110:984-990.
54. Chen Z, Song S, Yang C et al. Lipid profiling in malignant mesothelioma reveals promising signatures for diagnosis and prognosis: A plasma-based LV-MS lipidomics study. *Clin Chim Acta* 2022;524:34-42.
55. Brcic L, Klikovits T, Megyesfalvi Z et al. Prognostic impact of PD-1 and PD-L1 expression in malignant pleural mesothelioma: an international multicenter study. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(4):1594-1607.
56. Danase MD, Daumont M, Nwokeji E et al. Treatment patterns and outcomes in older patients with advanced malignant pleural mesothelioma: Analyses of surveillance, epidemiology, and results-medicare data. *Cancer Reports*. 2022;5:e1568.
57. Illini O, Benej M, Lang-Stoberl AS, Fabikan H et al. Prognostic value of PD-L1 and BAP-1 and ILK in pleural mesothelioma. *J Clin. Med.* 2024, 13, 7322.
58. Collins DC, Sundar R, Constantidinou A et al. Radiological evaluation of malignant pleural mesothelioma-defining distant metastatic disease. *BMC Cancer*. 2020;20:1210.
59. Lu Q, Lio C, Xu M et al. Risk factors, prognostic factors, and nomograms for distant metastasis in patients with malignant pleural mesothelioma: A population-based retrospective study. *Journal of International Medical Research*. 2025;53(10):1-20.
60. Yu J, Peng C, Ye Q et al. Distant metastatic pattern and its prognostic significance in malignant pleural mesothelioma: A population-based study based on a machine learning model. *The Clinical respiratory journal*. 2025;19:e70133.

61. Ziolkowska B, Cybulaska-Stopa B, Papantoniou D et al. Systemic treatment in patients with malignant pleural mesothelioma-real life experience. *BMC Cancer*. 2022;22:432.
62. Tsao AS, Pass HI, Rimner A et al. New era for malignant pleural mesothelioma: Updates on Therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2022;40:681-692.
63. Wang H, Yang R, Liu D et al. The presence of pleural effusion is an independent prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Scientific Reports*. 2025;15:392.
64. Jin L, Gu W, Li X, Wang L, Chen Z. PD-L1 and prognosis en patients with malignant pleural mesothelioma: a meta-analysis and bioinformatics study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020,12:1-14.
65. Mansfield A, Brown R, Sammon C et al. The predictive and prognostic nature of programmed death-ligand 1 in malignant pleural mesothelioma: a systematic literature review. *JTO Clin Res Resp*. 2022;3:100315.
66. Kutlar Dursun FS, Alabalik U. Investigation of PD-L1 (cd 274), PD-L2 (pdcd1lg2), and CTLA-4 expressions in malignant pleural mesothelioma by immunohistochemistry and real-time polymerase chain reaction methods. *Pol. J Pathol* 2022; 73(2): 111-119.
67. Ma GY, Shi S, Wang P et al. Clinical significance of 9P21 gene combined with BAP1 and MTAP protein expression in diagnosis and prognosis of mesothelioma serous effusion. *Biomedical reports* 2022;17:66.
68. Chapel DB, Hornick JL, Barlow J et al. Clinical and molecular validation of BAP1, MTAP, P53 and Merlin imunohistochemistry in diagnosis of pleural mesothelioma. *Modern Pathology* 2022; 35: 1383-1397.
69. Rienzo De A, Chirieac RL, Hung PY et al. Large-scale analysis of BAP1 expression reveals novel associations with clinical and molecular features of malignant pleural mesothelioma. *J Pathol*. 2021;253:68-79.
70. Cedres S, Valdivia A, priano I et al. BAP1 mutations and pleural mesothelioma: genetic insights, clinical implications and therapeutic perspectives. *Cancers* 2025, 17, 1581.

71. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2013;10, 3886-3907.
72. Sprinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*. 2019; 25:101084.

Biografija autora

Rođena je 16.10.1984. godine u Kruševcu. Završila je osnovnu i srednju medicinsku skolu u Kruševcu 2003. godine. Nakon toga iste godine upisala je Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu. Diplomirala je u decembru 2009. godine. Pripravnički staž je odradila u Univerzitetskom Kliničkom Centru Srbije, a stručni ispit je položila u julu 2010. godine. Od 01.06.2013.godine zaposlena je kao klinički lekar u Klinici za pulmologiju, UKCS.

Završila je specijalističke akademske studije iz pulmologije. Položila je sve ispite planirane programom. Dana 21.4.2016.god odbranila je temu pod nazivom "Specifičnosti kliničkog ispoljavanja, dijagnostickog i terapijskog pristupa malignom mezoteliomu pleure".

Upisala je doktorske studije iz pulmologije školske 2015/16. Položila je sve ispite predviđene planom i programom i dana 27.2.2018. godine na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka odobrena je tema pod nazivom "Određivanje prognostičkog značaja kliničkih, patohistoloških i serumskih pokazatelja inflamacije i oksidativnog stresa kod bolesnika sa mezoteliomom".

Završila je specijalizaciju iz interne medicine, a završni specijalistički ispit je položila 15.7.2020. Nakon toga upisala je užu specijalizaciju iz onkologije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, školske 2020/21. Položila je usmeni ispit u julu 2022.godine. Rad uže specijalizacije iz onkologije pod nazivom "Procena efekata imunoterapije u lečenju pacijenata sa uznapredovalim nesitnoćelijskim karcinomom pluća starijeg životnog doba" odbranila je 18.9.2023.godine.

Trenutno obavlja poslove lekara specijaliste Interne medicine, subspecijaliste onkologije u Dnevnoj Bolnici Klinike za pulmologiju, UKCS.

Učesnik je brojnih domaćih i stranih kongresa iz oblasti pulmologije i onkologije.

Član je lekarske komore Srbije, RUS, ASCO, ESO, ESMO i ERS.

Nučno-istraživačkim radom u oblasti karcinoma pluća bavi se u okviru kliničkih studija na Klinici za pulmologiju, UKCS.

PRILOZI

изјаве о ауторству

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Milija Gajić

Број индекса PL-04/15

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Određivanje prognostičkog značaja kliničkih, patohistoloških i serumskih pokazatelja inflamacije i oksidativnog stresa kod bolesnika sa mezoteliomom

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 09.03.2026

образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Milija Gajić

Број индекса PL-04/15

Студијски програм pulmologija

Наслов рада Određivanje prognostičkog značaja kliničkih, patohistoloških i serumskih pokazatelja inflamacije i oksidativnog stresa kod bolesnika sa mezoteliomom

Ментор Prof dr Dragana Marić

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 09.03.2026

образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Određivanje prognostičkog značaja kliničkih, patohistoloških i serumskih pokazatelja inflamacije i oksidativnog stresa kod bolesnika sa mezoteliomom

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 09.03.2026

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.