

Lek. Maciej Bryl

WCZESNE I ODLEGŁE WYNIKI LECZENIA
ZŁOŚLIWEGO MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ
NA PODSTAWIE ANALIZY 170 PRZYPADKÓW

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Katedra Kardio-Torakochirurgii
Wydział Lekarski II
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

2012

Podziękowania

*Bardzo dziękuję mojemu promotorowi
Panu dr hab. med. Rodrygowi Ramlau
za wszelką pomoc i cenne wskazówki
przy pisaniu pracy*

*Koleżankom i Kolegom
z Oddziału Onkologii Klinicznej
Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii
za życzliwość i okazaną pomoc*

*Mojemu Panu
Jezusowi Chrystusowi
za wszystko,
a w szczególności za ludzi,
których postawił na mojej drodze.*

Spis treści

1. Wstęp	5
2. Cele pracy	19
3. Materiał i metody	20
4. Wyniki	27
5. Dyskusja	40
6. Wnioski	50
7. Streszczenie	51
8. Summary	53
9. Spis tabel i rycin	54
10. Piśmiennictwo	55

Skróty:

ZM – złośliwy międzybłoniak

ZMO – złośliwy międzybłoniak opłucnej

EPP – zewnątrzopłucnowa pneumonektomia

P/D – pleurektomia

VATS – wideoskopia

IHC – immunohistochemia

cDDP – cisplatyna

CR – całkowita odpowiedź

PR – częściowa odpowiedź

SD – stabilizacja choroby

PD – progresja choroby

OR – odpowiedź obiektywna

CB – korzyść kliniczna

OS – przeżycie całkowite

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

UICC – Union for International Cancer Control

AJCC – American Joint Committee on Cancer

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

CALGB – Cancer and Leukemia Group B

PS – Performance Status – stan sprawności

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

ETS – European Respiratory Society

ESTS – European Society of Thoracic Surgeons

ITT – intent to treat – grupa włączona do badania

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

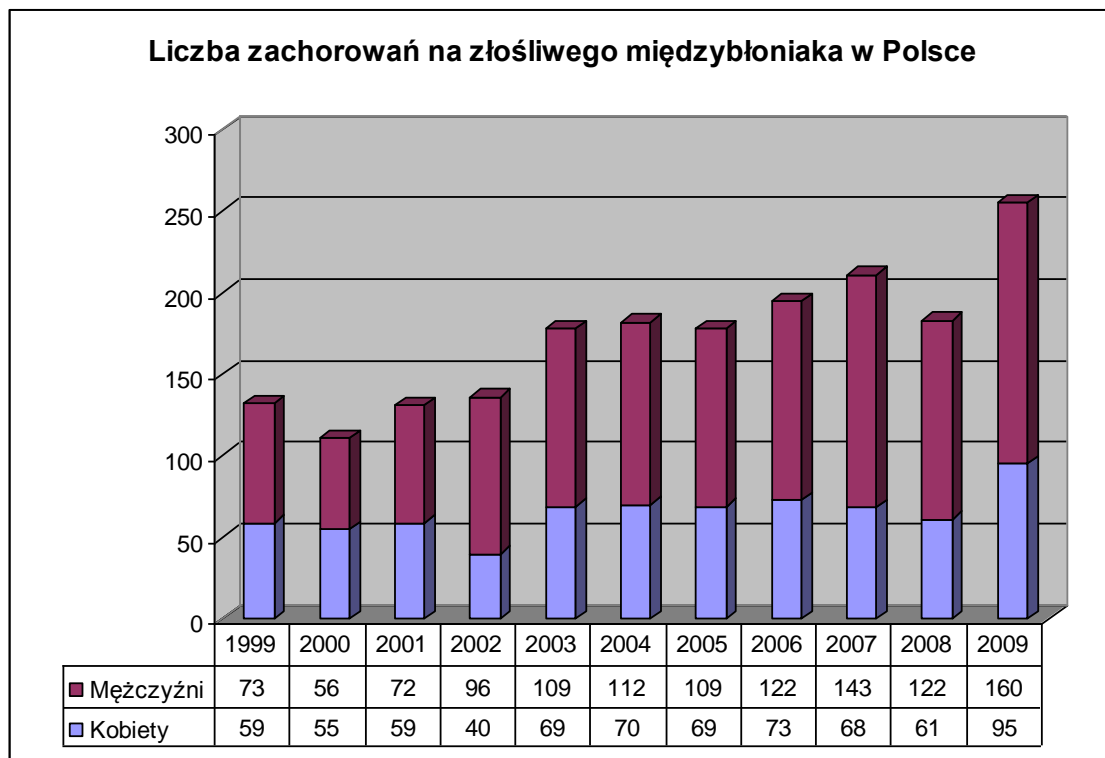
Złośliwy międzybłoniak (łac. mesothelioma malignum) to najczęstszy pierwotny złośliwy nowotwór opłucnej. Obraz histopatologiczny został po raz pierwszy opisany przez E. Wagnera w 1870 roku, choć pierwsze opisy autopsyjne sięgają już lat 60. XVII wieku [1, 2, 3]. Nowotwór ten wywodzi się z komórek międzybłonka stanowiących wyściółkę błon surowiczych i oprócz opłucnej występuje także w innych, ale o wiele rzadszych lokalizacjach, tj.: otrzewnej, osierdziu i osłonce pochwowej jądra, jednakże te lokalizacje stanowią około 5% [4]. Należy pamiętać, że nowotwory złośliwe opłucnej to w przeważającej części zmiany wtórne – przerzuty raka płuca bądź innych nowotworów, głównie z grupy gruczolakoraków [5, 6]. Rodzi to trudności diagnostyczne w rozpoznaniu ZMO. Stwierdzenie w jamie opłucnej zmian, które w badaniach obrazowych są podejrzane o charakter nowotworowy w badaniach obrazowych wymaga wysokospecjalistycznego postępowania. W większości przypadków istnieje konieczność zabiegu chirurgicznego w celu uzyskania materiału do badania histopatologicznego oraz szczegółowej diagnostyki w poszukiwaniu ogniska pierwotnego – w przypadku wykluczenia nowotworu opłucnej i płuca [7]. Dodatkową komplikacją w rozpoznawaniu ZMO jest niecharakterystyczny obraz histologiczny mogący z jednej strony przypominać nowotwory pochodzenia nabłonkowego (typ epitheloidalny ZM), jak i mięsaki (typ sarkomatyczny). Nie ma też jednego markera immunohistochemicznego międzybłoniaka i patolog stawia diagnozę w oparciu o dane kliniczne, obraz mikroskopii świetlnej i wyniki przynajmniej 4 barwień immunohistochemicznych (zaleca się wykonanie dwóch reakcji pozytywnych i negatywnych) [7]. Dodatkowo panujący jeszcze do niedawna nihilizm terapeutyczny w tej chorobie nie skłaniał do szczególnie wnikliwej diagnostyki.

Wprowadzenie nowych leków cytostatycznych pozwalających przynajmniej na uzyskanie dobrego efektu paliatywnego oraz poprawa i implementacja technik chirurgicznych w diagnostyce jak i w leczeniu (zarówno w próbach leczenia radykalnego jak i w postępowaniu paliatywnym), przynajmniej częściowo zmieniły tę sytuację. Pierwsze próby leczenia chirurgicznego ZMO podjęto już od 1949 roku, wykonując zewnątrzopłucnową pneumonektomię, wcześniej stosowaną w leczeniu gruźlicy powikłanej ropniakiem opłucnej [8]. Pomimo początkowych niepowodzeń ponownie wprowadzono EPP do praktyki klinicznej w latach 70. XX wieku. Dalsze doświadczenia z tym rodzajem zabiegu pozwoliły na zmniejszenie początkowo wysokiej śmiertelności okołoperacyjnej do około 5% [9, 10]. Brak zadowalających wyników odległych EPP skłonił ostatnio do rozważenia mniej rozległych zabiegów o założeniu cytoredukcyjnym takich jak pleurektomia/dekortykacja [11].

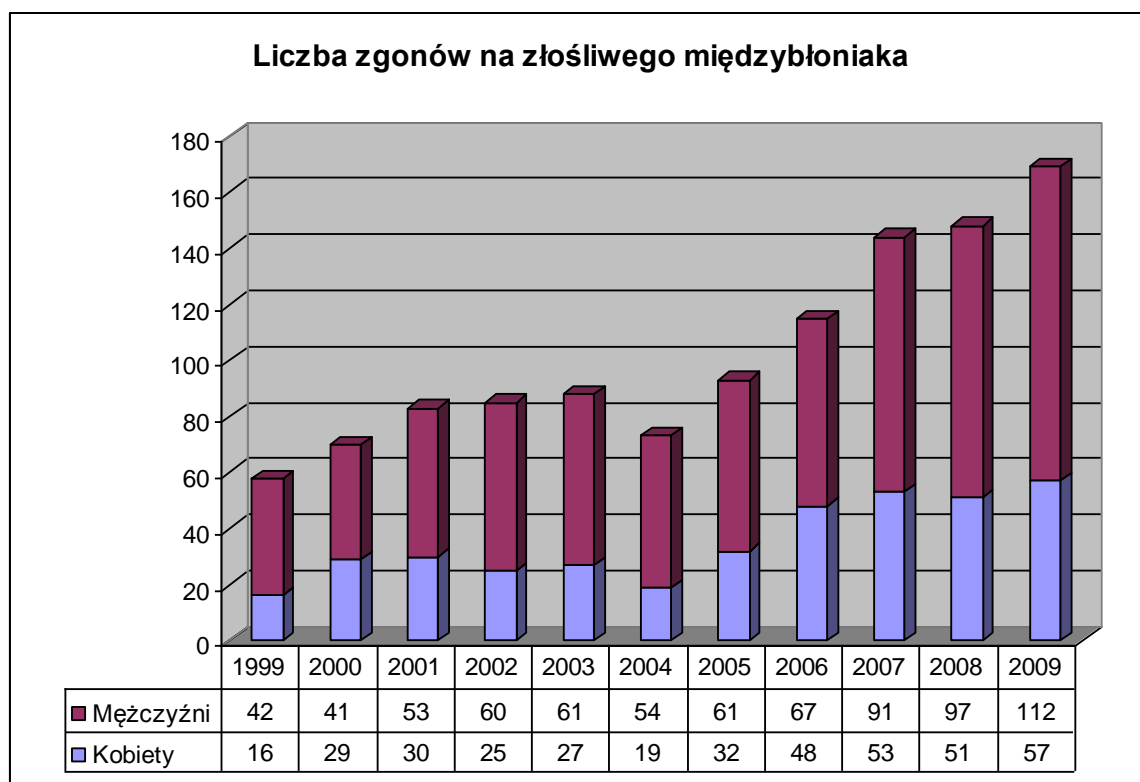
Stosowanie chemioterapii rozpoczęto w latach 80. w ramach badań klinicznych II fazy, uzyskując co najwyżej umiarkowaną aktywność przeciwnowotworową [12]. Dopiero praca Vogelzanga i wsp. opisująca efektywność pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną pozwoliła na wprowadzenie chemioterapii do rutynowej praktyki klinicznej [13].

1.2. Epidemiologia

Złośliwy międzybłoniak opłucnej nie należy do częstych nowotworów. Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów, dotyczących zachorowań w 1999r. roku rozpoznano ZM u 132 chorych, w tym u 59 kobiet i 73 mężczyzn. Natomiast w 2009r. choroba ta dotyczyła 255 osób, w tym 95 kobiet i 160 mężczyzn. Statystyka dotycząca zgonów spowodowanych złośliwym międzybłoniakiem wykazała w 1999r. 58, z czego 16 kobiet i 42 mężczyzn, natomiast w 2009r. – 169 (K: 57, M: 112). Dynamikę przyrostu tych parametrów pokazano na ryc. 1 i 2 [14, 15, 16, 17].



Ryc. 1 Liczba zachorowań na złośliwego międzybłoniaka w Polsce w latach 1999 – 2009



Ryc. 2 Liczba zgonów na złośliwego międzybłoniaka w Polsce w latach 1999 – 2009

Obserwowany wzrost zachorowań i zgonów w ostatnim dziesięcioleciu wynika najprawdopodobniej nie z rzeczywistej większej zachorowalności, tylko z poprawy metod diagnostycznych, zarówno w możliwości pobrania materiału do badań, jak i precyzyjnej oceny patologicznej pozwalającej na diagnostykę różnicową z przerzutami gruczolakoraka do opłucnej [6]. Dostępność tomografii komputerowej i wideotorakoskopii oraz możliwość oceny immunohistochemicznej w znaczący sposób poprawiły skuteczność ustalenia rozpoznania, a świadomość istnienia opcji terapeutycznych w leczeniu nowotworów, w tym międzybłoniaka, stanowi dodatkowy bodziec dla lekarzy diagnozujących chorego.

1.3. Czynniki etiologiczne

Do czynników etiologicznych zaliczamy azbest, wirusy (głównie SV 40), promieniowanie jonizujące oraz czynniki genetyczne [18, 19, 20]. Zasadniczą rolę w wywołaniu choroby przypisuje się włóknom azbestu, a najistotniejszą z nich odgrywa krocydolit [19]. Złośliwego międzybłoniaka najczęściej obserwuje się u górników wydobywających azbest, u robotników przemysłu stoczniowego i kolejno wśród innych branż związanych ze stosowaniem elementów azbestowych. Faktem utrudniającym określenie etiologii u poszczególnych chorych jest długi przedział czasowy pomiędzy narażeniem na włókna azbestu, a pojawieniem się objawów choroby. W znacznej większości przypadków upływa ponad 20 lat od ekspozycji na azbest do wystąpienia ZMO [4, 18, 21, 22]. Intrygującą obserwacją jest występowanie ZM zarówno opłucnej jak i otrzewnej u żon górników azbestu i pracowników przemysłu okrętowego. Narażenie najprawdopodobniej następowało poprzez kontakt z odzieżą roboczą [23, 24].

Drugim opisywanym czynnikiem etiologicznym jest zakażenie wirusem SV 40, który stwierdzono w szczepionkach polio. Jest to wirus naturalnie występujący u małp z rodziny makakowatych. Zaobserwowano, że u zainfekowanych sztucznie zwierząt laboratoryjnych

(chomiki) rozwijał się złośliwy międzybłoniak. Jednoznaczny wpływ SV40 na występowanie ZMO jest niepotwierdzony. Możemy się spodziewać ewentualnego szczytu zachorowań wywołanych tą infekcją [25-34].

Wpływ czynników genetycznych jest oparty na obserwacji występowania rodzinnego u osób narażonych na azbest lub podobne włókna erionitu. Minerale ten był zawarty w kamieniach używanych do budowy domów w kilku wioskach w Kapadocji na terenie Turcji [35, 36, 37]. Działanie karcynogenne erionitu potwierdzono doświadczalnie obserwując, że wywoływał ZM u niemal 100% zwierząt laboratoryjnych, podczas gdy krocydolit (najsilniej onkogenny typ azbestu) jedynie u 20% [29, 30, 35]. Pomimo podobnego narażenia wszystkich mieszkańców tych wiosek na ten czynnik ryzyka, zachorowania na złośliwego międzybłoniaka obserwowano z różną częstością w poszczególnych rodzinach. Do analogicznych wniosków skłania obserwacja pracowników o podobnym narażeniu na azbest.

Obserwowano przypadki wystąpienia ZM przy narażeniu na promieniowanie jonizujące, głównie u chorych, u których w procedurach diagnostycznych stosowano thorostrast – środek kontrastujący używany w latach 50 [19, 20].

Szacowana częstość spontanicznego wystąpienia złośliwego międzybłoniaka jest określana na poziomie jednego przypadku na milion [19, 38].

W patogenezie ZM główną rolę przypisuje się grupie azbestów amfibolowych tworzących długie ostro zakończone włókna [18, 19, 29, 30]. Dodatkową niekorzystną cechą jest ich nierozpuszczalność. Po zainhalowaniu włókna te docierają do pęcherzyków płucnych i następnie do opłucnej bezpośrednio przez ścianę pęcherzyka lub drogą naczyń limfatycznych. Wpływają one na międzybłonek prowadząc do powstania blaszek opłucnowych, włóknienia i międzybłoniaka. U podłoża tych zmian leży odczyn zapalny związany z bezpośrednim drażnieniem włókien azbestowych oraz próbą ich fagocytozy

prowadzący do cyklicznych procesów uszkodzenia i naprawy. W rozwoju ZMO oprócz miejscowego drażnienia opłucnej podaje się kilka mechanizmów molekularnych. Igły azbestu mogą uszkadzać wrzeciono podziałowe podczas mitozy i na tej drodze prowadzić do zmian chromosomalnych. Najczęściej spotykaną zmianą jest utrata jednej kopii chromosomu 22. Dodatkowo próby fagocytozy włókien azbestowych przez płucne makrofagi prowadzi do uwolnienia wolnych rodników tlenowych i uszkodzenia DNA w komórkach międzybłonka. Ponadto, zarówno makrofagi jak i komórki międzybłonka, pod wpływem azbestu uwalniają czynnik nekrozy guza alfa ($TNF\alpha$), który prowadzi do aktywacji jądrowego czynnika kappa B ($NF\kappa B$) odpowiedzialnego za ochronę komórki przed śmiercią. Poza tym obecność włókien azbestowych może wywołać autofosforylację receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i dodatkowe pobudzenie komórki międzybłonka do proliferacji. W następstwie tych procesów dochodzi do akumulacji uszkodzeń DNA i jeżeli nie doprowadzą one do śmierci komórki, dochodzić może do transformacji nowotworowej. W procesie tym dodatkową rolę mogą odegrać antygeny wirusa SV40 wpływając na białka regulatorowe procesów podziałowych oraz kinazy wpływające na aktywność mitotyczną komórki [18, 19, 29, 30].

1.4. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

1.4.1. Obraz kliniczny

Dominującym objawem ZMO jest duszność wysiłkowa. Pojawia się ona na skutek narastania wysięku i obecności mas opłucnowych. Wykonany radiogram klatki piersiowej, wykazujący patologiczne zacielenie, jest wskazaniem do dalszej diagnostyki. Kolejnymi oznakami choroby są: ból w klatce piersiowej i jej asymetria. Niekiedy w zaawansowanych przypadkach wyczuwalny jest guz w obrębie klatki piersiowej [18, 19, 39, 40].

1.4.2. Postępowanie diagnostyczne

Proces diagnostyki ZMO obejmuje dwa równoczesne tory postępowania: po pierwsze uzyskanie rozpoznania komórkowego, po drugie ustalenie stopnia zaawansowania choroby. Pierwszym badaniem stosowanym rutynowo w diagnostyce jest radiogram klatki piersiowej, pozwalający określić obecność wysięku w jamie opłucnej lub pogrubienie jej blaszek. Kolejnym niezbędnym badaniem diagnostycznym jest ocena rozległości choroby przy użyciu spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej. Szczególnie istotna jest ocena ściany klatki piersiowej oraz przepony pod kątem ewentualnego nacieku wychodzącego z opłucnej ściennej. Próbę ustalenia rozpoznania komórkowego można podjąć poprzez biopsję przezklatkową, najlepiej gruboigłową. W diagnostyce ZMO szczególnie przydatna jest wideotorakoskopia, ze względu na możliwość uzyskania reprezentatywnego materiału tkankowego do badań histologicznych. Dodatkowo VATS pozwala na miejscową ocenę zmian w jamie opłucnej, szczególnie u chorych kwalifikowanych do ewentualnej resekcji. Poza tym należy wykonać badanie echokardiograficzne i spirometryczne oraz laboratoryjne badania krwi, celem oceny wydolności chorego. Po przeprowadzeniu diagnostyki należy określić stopień zaawansowania choroby i ustalić sposób dalszego postępowania. Wymagana jest współpraca pulmonologa, onkologa i torakochirurga [7, 18, 19, 38].

1.4.3. Rozpoznanie histologiczne

Rozpoznanie ZMO należy postawić na podstawie oceny wycinka tkankowego, gdyż materiał cytologiczny jest często niewystarczający i nie pozwala ocenić typu histologicznego, który ma znaczenie rokownicze i określa sposób leczenia [6, 7].

Wyróżniane 3 typy ZMO:

- typ nabłonkowy (epithelioidalny),
- typ mięsakowy (sarkomatoidalny),
- typ mieszany.

Ze względu na często niejednoznaczny obraz histologiczny w klasycznych barwieniach i trudności z różnicowaniem ZMO od przerzutów raka, European Respiratory Society (ERS) i European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) zaleca wykonanie badań immunohistochemicznych (IHC) [7]. Należy wykonać minimum 4 barwienia: 2 pozytywne dla ZMO i 2 negatywne. Dobór odczynników zależy od podejrzewanego typu histologicznego ZMO. Najczęstszymi badaniami w różnicowaniu nabłonkowego typu ZMO od gruczolakoraka jako pozytywne zalecane są: kalretynina, WT-1 (antygen guza Wilmsa), cytokeratyna CK5/6, podopalnina (D2-40), mezotelina, natomiast jako negatywne: TTF-1, CEA, Ber-EP4, B72.3, CD15, MOC31. W przypadku typu mięsakowego zaleca się użycie kalretyniny i WT-1 jako markerów pozytywnych, p63, Ber-EP4 i MOC 31 jako negatywnych dla ZMO, a dodatnich dla raków płaskonabłonkowych i przejściowokomórkowych [7, 18, 19].

1.4.4. Klasyfikacja zaawansowania

W chwili obecnej najpowszechniej przyjętym systemem oceny zaawansowania choroby jest skala opracowana przez International Mesothelioma Interesting Group (IMIG), a przyjęta przez UICC i AJCC. Opiera się ona na klasycznej ocenie cech TNM i wyodrębnia cztery stopnie zaawansowania [7, 18, 19, 41, 42, 43].

Cecha T

T1 – guz zajmuje opłucną ścienną po jednej stronie klatki piersiowej z ogniskowym naciekaniem opłucnej płucnej lub bez ogniskowego naciekania opłucnej płucnej.

T1a – guz zajmuje opłucną ścienną (śródpiersiową, przeponową) po jednej stronie klatki piersiowej, bez naciekania opłucnej płucnej.

T1b – guz zajmuje opłucną ścienną (śródpiersiową, przeponową) po jednej stronie klatki piersiowej, z ogniskowym naciekaniem opłucnej płucnej.

T2 – guz zajmuje którąkolwiek z powierzchni opłucnej po jednej stronie klatki piersiowej oraz ma co najmniej jedną z niżej wymienionych cech:

- rozlane naciekanie opłucnej płucnej,
- naciekanie mięśnia przepony,
- naciekanie miąższu płuc.

T3 – guz zajmuje którąkolwiek z powierzchni opłucnej po jednej stronie klatki piersiowej oraz ma co najmniej jedną z niżej wymienionych cech:

- naciekanie wewnętrznej powięzi klatki piersiowej,
- naciekanie tkanki tłuszczowej śródpiersia,
- pojedyncze ognisko naciekania tkanek miękkich ściany klatki piersiowej,
- naciekanie osierdzia bez przekroczenia jego pełnej grubości.

Guz w stopniu T3 określany jest jako potencjalnie resekcyjny.

T4 – guz zajmuje którąkolwiek z powierzchni opłucnej po jednej stronie klatki piersiowej oraz ma co najmniej jedną z niżej wymienionych cech:

- rozlane lub wielogniskowe naciekanie tkanek miękkich ściany klatki piersiowej,
- jakiegokolwiek naciekanie żebra,
- naciekanie poprzez przeponę na otrzewną,
- naciekanie jakiegokolwiek narządu (narządów) śródpiersia,
- bezpośrednie naciekanie opłucnej po drugiej stronie klatki piersiowej,
- naciekanie kręgosłupa,
- naciekanie obejmujące wewnętrzną powierzchnię osierdzia,
- wysięk w osierdziu z obecnością komórek nowotworowych w wysięku,
- naciekanie mięśnia sercowego,
- naciekanie splotu barkowego.

Guz w stopniu zaawansowania T4 jest chirurgicznie nieresekcyjny.

Cecha N

N0 – brak przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych.

N1 – przerzut w węzłach chłonnych wewnątrzplucnych i/lub wnęki płuca po stronie guza.

N2 – przerzut w węzłach podostrogowych i/lub piersiowych wewnętrznych po stronie guza lub śródpiersiowych po stronie guza.

N3 – przerzut w węzłach chłonnych śródpiersiowych po stronie przeciwnej do strony guza, piersiowych wewnętrznych po stronie przeciwnej do strony guza i/lub węzłów nadobojczykowych lub węzłów pod mięśniem pochyłym po stronie guza lub po stronie przeciwnej.

Cecha M

M0 – brak przerzutu odległego.

M1 – obecność przerzutu odległego.

Tab.1 Zestawienie stopni zaawansowania

St. zaawansowania	T	N	M
IA	1a	0	0
IB	1b	0	0
II	2	0	0
III	1-2	1-2	0
	3	0-2	0
IV	4	każde	0
	każde	3	0
	każde	każde	1

1.4.5. Leczenie

1.4.5.1. Leczenie choroby o niskim stopniu zaawansowania

Do tej grupy zaliczamy I i II stopień zaawansowania. Istotną cechą jest brak przerzutów do węzłów chłonnych i ograniczony zasięg nacieku złośliwego międzybłoniaka. W postępowaniu terapeutycznym dominowały dwa podejścia dotyczące wczesnego stadium. W pierwszym, tzw. „amerykańskim” stanowisku, była to radykalizacja postępowania poprzez dążenie do przeprowadzenia resekcji [9, 10]. W drugim, tzw. „europejskim”, chorobę nawet w niższych stopniach zaawansowania traktowano jako nieuleczalną i w terapii dążono do maksymalizacji efektu paliatywnego i ewentualnie w drugiej kolejności zwracano uwagę na przedłużenie przeżycia chorego. Rozbieżność stanowisk wynikała z trudności w uzyskaniu obiektywnych danych [7]. Leczeniem uznanym za radykalne postępowanie chirurgiczne jest zewnątrzopłucnowa pneumonektomia polegająca na usunięciu płuca, całej opłucnej ściennej, opłucnej

przeponowej wraz z przeponą oraz opłucnej śródpiersiowej wraz z osierdziem. Przy odpowiedniej kwalifikacji chorych uzyskiwano obiecujące wyniki leczenia. Zabieg taki wiąże się jednak z dużą ilością wczesnych i odległych powikłań, a także śmiertelnością okołoperacyjną dochodzącą do 30% [8, 9, 10]. Niestety, także wyniki odległe okazały się niezadowolające, prowadząc jedynie do 18% 3-letnich przeżyć. Kolejne analizy leczenia operacyjnego skłoniły do zmiany sposobu postępowania. Doprowadziło to do zmiany stanowiska z zalecania zewnątrzopłucnowej pneumonektomii (EPP) na korzyść mniej rozległych i okaleczających zabiegów oraz bardziej selektywnego doboru chorych do leczenia operacyjnego [11, 44, 45]. Ostatnio coraz częściej zalecana jest pleurektomia / dekortykacja (P/D) polegająca na usunięciu wszystkich blaszek opłucnej włącznie z przeponą i osierdziem jednakże oszczędzająca miąższ płucny. Jest ona w założeniu zabiegiem o charakterze cytoredukcyjnym uwalniającym od głównej masy nowotworu i przynoszącym dodatkowy efekt w postaci zapobiegania wysiękowi opłucnowemu. Dodatkowym argumentem przemawiającym za P/D jest mniejsza ilość niekorzystnych następstw odległych przy podobnym wpływie na przeżycie chorych [11, 44]. W pracy przedstawionej przez Flores i wsp. analizującej retrospektywnie grupę 663 chorych leczonych operacyjnie wykazano znamienne przewagę P/D nad EPP, określając medianę czasu przeżycia odpowiednio 18 i 12 miesięcy [11]. W leczeniu wczesnych postaci ZMO można zastosować chemioterapię jako postępowanie przedoperacyjne lub uzupełniające [7, 18, 46]. W badaniu Wedera i wsp. po zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii składającej się z 3 kursów gemcytabiny i cisplatyny uzyskano medianę przeżycia całkowitego 19,8 miesiąca w populacji ITT i 23 miesiące w grupie chorych operowanych. Kontrowersyjne jest rutynowe stosowanie radioterapii, które jest rozważane jedynie w leczeniu pooperacyjnym, jednakże wpływ na przeżycie chorych pozostaje wątpliwy [7, 18, 46, 47, 48, 49].

1.4.5.2. Leczenie choroby zaawansowanej i uogólnionej

Do tej grupy zaliczamy chorych w stopniach zaawansowania III i IV. Postępowaniem z wyboru jest paliatywna chemioterapia lub wyłącznie leczenie objawowe [6,7,18,19]. W terapii stosuje się leki z grupy antracyklin, pochodne platyny, antymetabolity oraz alkaloidy vinca [6, 18]. Początkowe doniesienia o efektywności leczenia oparte były na badaniach obserwacyjnych lub badaniach II fazy. Pierwszym stosowanym schematem wielolekowym było połączenie cisplatyny, mitomycyny C i winblastyny [50]. Dalsze badania tego schematu nie wykazały jego znamiennej przewagi nad leczeniem wyłącznie objawowym czy stosowaniem winorelbiny w monoterapii [51, 52]. Dominował nihilizm terapeutyczny skłaniający jedynie do leczenia objawowego. Przełomem w leczeniu cytostatykami była obserwacja w badaniu I fazy efektywności zastosowanego nowego antymetabolitu kwasu foliowego – pemetreksedu [53]. Skuteczność tę potwierdzono w badaniach II i III fazy wykazując statystycznie istotną efektywność leczenia schematem dwulekowym połączenia cisplatyny z pemetreksedem i jego przewagę nad cisplatyną w monoterapii [54, 13]. Uzyskano znacząco wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi, tj. 41,3% dla schematu dwulekowego i 16,7% dla monoterapii, oraz wydłużenie czasu przeżycia ogólnego z 9,9 na 12,1 miesiąca. Podobny efekt uzyskano w badaniu prowadzonym przez grupę EORTC, stosując połączenie innego nowego antymetabolitu raltitreksedu z cisplatyną [55].

Chemioterapia jest zalecana, podobnie jak w leczeniu innych guzów litych, u chorych w dobrym stanie ogólnym ocenianym wg skali ECOG w stopniu 0-2, z prawidłową funkcją szpiku i z prawidłowymi parametrami biochemicznymi, bez obciążeń istotnymi chorobami współistniejącymi [6, 7, 18]. Efektywność chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej i uogólnionej została przedstawiona w tab. 2 [18].

Tab.2 Efektywność chemioterapii w ZMO

Rodzaj chemioterapii		ORR (%)	OS (m-ce)
Antracykliny		0-15	4,4 – 9,5
Antracykliny + inny lek		11 – 32	5,5-13,8
Poch. platyny + inny lek		6 – 48	5,8-16
Pemetreksed + cDDP	N = 448	41,3	12,1
cDDP		16,7	9,9
Raltitreksed +cDDP	N = 240	23,6	11,4
cDDP		13,6	8,8

Istotną rolę, oprócz leczenia cytostatycznego, w postępowaniu z chorymi na ZMO pełni leczenie objawowe [6, 7, 56]. Szczególnie ważne jest ono w przypadku obecności wysięku w jamie opłucnej. Na etapie wstępnej diagnostyki można wykonać pleurodezę talkową podczas wideotorakoskopii, zwłaszcza wtedy, gdy chory nie jest kandydatem do leczenia chirurgicznego [6, 7, 57]. Alternatywą pozostaje stosowanie drenażu stałego jamy opłucnej typu Pleurx, który jest możliwy do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych [58]. Należy podkreślić znaczenie leczenia bólów obrębie klatki piersiowej. Objaw ten jest szczególnie trudny w opanowaniu u chorych na ZMO ze względu na złożony jego charakter, który często wynika z nacieku ściany klatki piersiowej.

2. Cele pracy

- 2.1. Analiza czynników ryzyka zachorowania i częstości występowania poszczególnych typów histologicznych złośliwego międzybłoniaka opłucnej w populacji województw: pomorskiego, mazowieckiego i wielkopolskiego.
- 2.2. Określenie wpływu zaawansowania choroby na częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych.
- 2.3. Ocena wyników systemowego leczenia chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

3. Materiał i metody

3.1. Grupa badana

Praca opiera się na analizie retrospektywnej 178 chorych leczonych w trzech ośrodkach: Klinice Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (n=81), Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie (n=61) i Oddziale Onkologii Klinicznej Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu (n=36). Zebrane dane pozwoliły na zakwalifikowanie o 8 chorych powyżej wstępnie zakładanej liczebności grupy. Chorych oceniano w latach 1999-2009 i prowadzono na bieżąco obserwację efektów leczenia zarówno wczesnych, jak i odległych. Analiza dotyczyła 125 mężczyzn (70%) i 53 kobiet (30%).

Wiek chorych przedstawiono w tabeli nr 3:

Tab.3 Wiek chorych

	WIEK				
	N	średnia	minimum	maksimum	odch. std
OGÓLEM	178	58,52	28,00	81,00	± 10,63
mężczyźni	125	58,38	28,00	80,00	± 10,41
kobiety	53	58,83	32,00	81,00	± 11,24

U większości chorych w chwili rozpoznania potwierdzono miejscowo zaawansowane stadium choroby, natomiast przerzuty odległe stwierdzono u 27 chorych (15%). Jedynie u 15 z nich (8%) stwierdzono wczesne zaawansowanie ZMO ze zmianami ograniczonymi jedynie do opłucnej ściennej.

Szczegółowy rozkład stopni zaawansowania przedstawia tabela 4.

Tab.4 Stopnie zaawansowania

St. zaaw.	I	II	III	IV
N	15	42	63	58
%	8	24	35	33

Chorzy w chwili rozpoczęcia leczenia byli w dobrym stanie ogólnym (PS – 0-1). Zaledwie 12% chorych było w stanie ogólnym wymagającym odpoczynku w ciągu dnia, który wynikał z występujących objawów choroby (PS – 2). W tabeli nr 5 zamieszczono charakterystykę stanu sprawności ocenioną wg skali ECOG.

Tab.5 Stan sprawności chorych

Stan sprawności	0	1	2
N	32	125	21
%	18	70	12

W grupie 137 chorych (77%) określono typ histologiczny ZMO. Dominowało rozpoznanie złośliwego międzybłoniaka opłucnej typu nabłonkowego, które ustalono u 110 chorych (62%). Grupy chorych z rozpoznaniem typu mięsakowego i mieszanego ZMO były porównywalne liczbowo. U pozostałych chorych rozpoznanie ograniczyło się do rozpoznania głównego bez określenia typu histologicznego.

Tab.6 Typ histologiczny

Typ histologiczny	nabłonkowy	mięsakowy	mieszany	nieokreślony
N	110	14	13	41
%	62	8	7	23

3.2. Sposoby leczenia

3.2.1. Chemioterapia I linii

Chemioterapią I linii leczonych było 177 chorych, którzy otrzymali od 1 do 10 cykli chemioterapii (średnio 4 cykle). Najczęściej używanym lekiem I linii była cisplatyna w monoterapii (25%) lub w połączeniu z drugim cytostatykiem (32%), co stanowiło łącznie 57% chorych. Drugim co do częstości stosowanym chemioterapeutykiem była doksorubicyna, głównie w monoterapii (36%) lub z innym cytostatykiem (6%), co stanowiło łącznie 42% chorych. Pełne zestawienie stosowanej chemioterapii przedstawia tabela nr 7.

Tab. 7 Chemioterapia I linii

Chemioterapia	N	%
cisplatyna	44	25
cisplatyna z pemetreksedem	32	18
cisplatyna z raltitreksedem	10	6
cisplatyna z gemcytabiną	8	4,5
cisplatyna z doksorubicyną	1	0,5
cisplatyna z winorelbina	6	3
doksorubicyna	63	36
doksorubicyna z ranpirnazą	11	6
karboplatyna z pemetreksedem	1	0,5
karboplatyna z metotreksatem i winblastyną	1	0,5

3.2.2. Kolejne linie chemioterapii

U 152 chorych odnotowano progresję procesu nowotworowego po zakończeniu chemioterapii, jednakże próbę leczenia II linii podjęto tylko u 89 chorych (50% ogólnej liczby leczonych). Ze względu na brak jednoznacznych zaleceń co do chemioterapii drugiej linii, leczenie było bardziej zróżnicowane. Najczęściej stosowano antracykliny (łącznie u 20% chorych), kolejno cisplatynę (łącznie u 17% chorych) i pemetreksed (łącznie u 11% chorych). Zestawienie rodzajów chemioterapii II linii leczenia przedstawiono w tabeli nr 8.

Tab.8 Chemioterapia II linii

Chemioterapia	N	%
pemetreksed	15	8
cisplatyna	12	7
doksorubicyna lub epirubicyna	30	17
doksorubicyna z ranpirnazą	6	3
cisplatyna z gemcytabiną	10	6
gemcytabina	6	3,5
cisplatyna z etopozydem	1	0,5
karboplatyna z gemcytabiną	1	0,5
winorelbina	2	1
cisplatyna z pemetreksedem	5	3
cisplatyna z paklitakselem i doksorubicyną	1	0,5

Próbę 3 linii leczenia podjęto u 18 chorych (10% analizowanej grupy). Zastosowano doksorubicynę (lub epirubicynę), cisplatynę, pemetreksed, cisplatynę z gemcytabiną, gemcytabinę, winorelbinę, cisplatynę z pemetreksedem oraz ifosfamid.

3.2.3. Leczenie miejscowe

Radioterapię zastosowano u 38 chorych (21% analizowanej grupy), z czego u większości było to napromienianie o założeniu paliatywnym. Głównym celem leczenia było zmniejszenie bólu związanego z naciekiem na ścianę klatki piersiowej. Najczęściej stosowano dawkę 20 Gy w pięciu frakcjach. Ponadto stosowano uzupełniającą radioterapię pooperacyjną u 3 chorych. Resekcję chirurgiczną przeprowadzono u 20 chorych, co stanowiło 11,2 % analizowanej grupy. W większości wypadków była to częściowa resekcja lub pleurectomia z dekortykacją (P/D).

3.3. Metody badania

3.3.1. Analiza danych z wywiadu dotycząca czynników ryzyka i objawów klinicznych

Na podstawie retrospektywnie zebranych danych z historii chorób oraz kart leczenia ambulatoryjnego zebrano i oceniono:

- występowanie czynników etiologicznych, w tym narażenia na azbest,
- podstawowe objawy (duszność, kaszel, utrata wagi, ból w obrębie klatki piersiowej, osłabienie) oraz ich nasilenie wg skali Common Toxicity Criteria (CTC) w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby.

W tabeli nr 9 przedstawiono opis skali CTC w odniesieniu do ocenianych objawów.

Tab. 9 Kryteria oceny poszczególnych objawów wg skali CTC

Objaw	1 – nasilenie łagodne	2 – nasilenie umiarkowane	3 – nasilenie ciężkie	4 – upośledzenie
Duszność	-	duszność wysiłkowa	duszność przy wykonywaniu czynności dnia codziennego	duszność spoczynkowa; wskazana intubacja / wentylacja
Kaszel	obecność objawów, wskazane leczenie farmakologiczne wyłącznie za pomocą leków nienarkotycznych	obecność objawów i wskazane podanie leków narkotycznych	obecność objawów i znaczne utrudnienie snu lub czynności dnia codziennego	-
Utrata masy ciała	5 do <10% w porównaniu z punktem wyjściowym; interwencja nie wskazana	10 – <20% w porównaniu z punktem wyjściowym; wskazane dożywianie	≥20% w porównaniu z punktem wyjściowym; wskazane żywienie przez sondę lub żywienie pozajelitowe	
Oslabienie	łagodne zmęczenie powyżej punktu wyjściowego	umiarkowane zmęczenie lub utrudniające wykonywanie niektórych czynności dnia codziennego	ciężkie zmęczenie utrudniające czynności dnia codziennego	upośledzenie
Ból	łagodny ból bez utrudnienia funkcjonowania	umiarkowany ból; ból lub leki przeciwbólowe utrudniają funkcjonowanie, ale nie utrudniają czynności dnia codziennego	ciężki ból; ból lub leki przeciwbólowe znacznie utrudniają czynności dnia codziennego	upośledzenie

3.3.2. Analiza wyników leczenia systemowego

Na podstawie prowadzonej na bieżąco oceny efektywności leczenia odnotowanej w dokumentacji medycznej chorych oceniono:

- odsetek całkowitej i częściowej remisji, odsetek obiektywnej odpowiedzi i korzyści klinicznej (CR+PR+SD>3mies.),
- medianę czasu wolnego od progresji choroby dla pierwszej i drugiej linii leczenia, mediany przeżycia całkowitego i odsetek przeżycia rocznego, dwuletniego i pięcioletniego.

3.3.3. Analiza statystyczna

W pracy do analizy statystycznej wykorzystano program STATISTICA PL 9.0 firmy StatSoft. Dla wieku wyznaczono wartość średnią z odchyleniem standardowym oraz wartością minimalną i maksymalną. Dla pozostałych parametrów, takich jak: odpowiedź na chemioterapię, narażenie na azbest, wywiad rodzinny, kaszel, duszność, utrata wagi, ból w obrębie klatki piersiowej, osłabienie, podano liczbę chorych oraz udział procentowy w odniesieniu do całej grupy.

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera wykonano w programie MedCalc v. 11.6.1.0.

Za poziom istotności przyjęto 0,05.

4. Wyniki

4.1. Czynniki etiologiczne

Analiza występowania czynników etiologicznych na podstawie wywiadu z chorymi wykazała, że kontakt z azbestem zgłaszało 71 chorych (40%), natomiast 84 chorych (47%) negowało zetknięcie się z tym czynnikiem ryzyka. Nie uzyskano informacji od 23 chorych (13%), (tab. 10).

Tab.10 Narażenie na azbest

	Narażenie na azbest	
	Liczba	%
nie	84	47,19
tak	71	39,89
brak informacji	23	12,92

Ponadto 22 chorych (12%) podawało, że w rodzinie odnotowano przypadki występowania tej choroby (tab. 11).

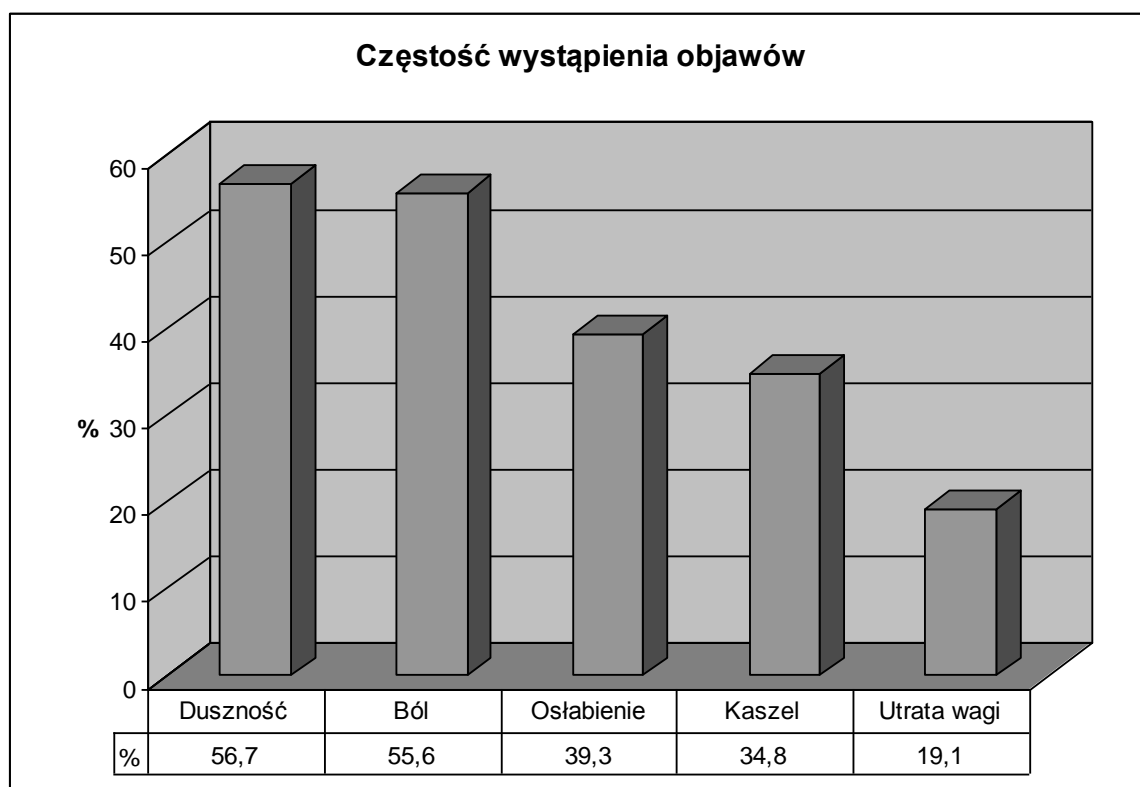
Tab.11 Wywiad rodzinny

	Wywiad rodzinny	
	Liczba	%
ujemny	74	41,57
dodatni	22	12,36
brak informacji	82	46,07

4.2. Objawy kliniczne ZMO

Oceniono pięć najbardziej typowych objawów występujących u chorych na nowotwory klatki piersiowej, tj.: duszność, ból w obrębie klatki piersiowej, osłabienie, kaszel i utrata wagi.

Sumaryczną częstość wystąpienia w chwili rozpoznania poszczególnych oznak choroby przedstawiono na rycinie 3.



Ryc. 3 Częstość wystąpienia objawów

Najczęściej występującym objawem u analizowanych chorych była duszność. Na tę dolegliwość w chwili rozpoznania uskarżało się ponad 56% chorych. W większości przypadków była to duszność wysiłkowa, a jedynie u 14 chorych (8%) była ona bardziej nasiloną (przy normalnej aktywności i spoczynkowa), (tab. 12).

Tab. 12 Nasilenie duszności wg skali CTC

	Duszność	
	Liczba	%
nieobecna	75	42,13
wysiłkowa	87	48,88
przy normalnej aktywności	10	5,62
spoczynkowa	4	2,25
brak informacji	2	1,12

W podobnym odsetku chorych występował ból w obrębie klatki piersiowej. Był on niewielki u 24% chorych, bądź umiarkowany 23,5% chorych. Bardziej nasilony występował u 8% chorych (tab.12).

Tab. 13 Nasilenie bólu wg skali CTC

	Ból	
	Liczba	%
nieobecny	78	43,82
niewielki	43	24,16
umiarkowany	42	23,60
nasilony	13	7,30
obezwładniający	1	0,56
brak informacji	1	0,56

Kolejnym co do częstości objawem choroby występującym w analizowanej grupie chorych było osłabienie. W chwili rozpoznania stwierdzono tę dolegliwość u 70 chorych (39%), przy czym u większości z nich było ono ocenione na niewielkie (47 chorych - 26%) lub umiarkowane (22 chorych- 12%), (tab. 14).

Tab. 14 Nasilenie osłabienia wg skali CTC

	Oslabienie	
	Liczba	%
nieobecne	106	59,55
niewielkie	47	26,40
umiarkowane	22	12,36
nasilone	1	0,56
upośledzające	0	0,00
brak informacji	2	1,12

Czwartym co do częstości występowania symptomem obserwowanym w analizowanej grupie chorych był kaszel zgłaszany przez 35% chorych (tab. 15).

Tab.15 Nasilenie kaszlu wg skali CTC

	Kaszel	
	Liczba	%
nieobecny	114	64,04
niewielki	45	25,28
umiarkowany	14	7,87
nasilony	3	1,69
brak informacji	2	1,12

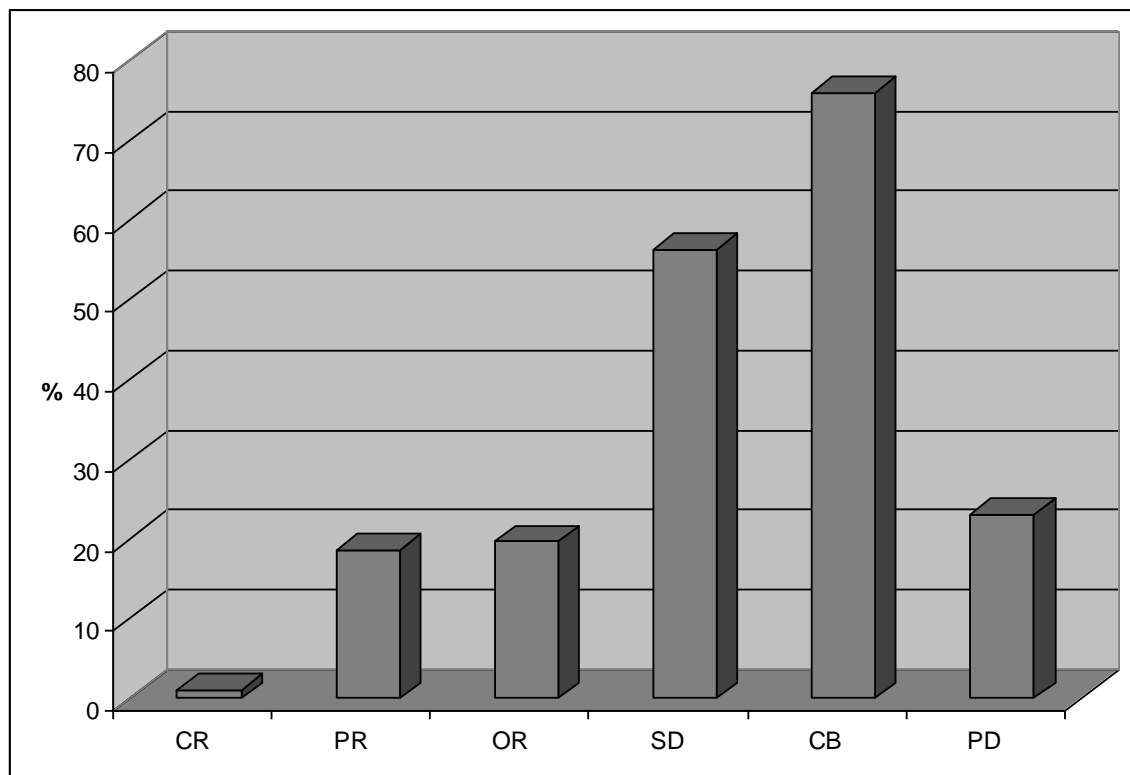
Najrzadziej występującym spośród badanych oznak choroby była utrata masy ciała. Zaobserwowana była ona jedynie u 19% chorych i jej nasilenie w skali CTC było w zdecydowanej mierze łagodne – nie przekraczające utraty 10% masy ciała, a jedynie u 5% chorych przekroczyło tę wartość (tab. 16).

Tab.16 Nasilenie utraty masy ciała wg skali CTC

	Utrata masy ciała	
	Liczba	%
<5%	142	79,78
5-10%	25	14,04
10-20%	8	4,49
>20%	1	0,56
brak informacji	2	1,12

4.3. Wczesne wyniki leczenia

U każdego z chorych oceniano odpowiedź na leczenie i określano zasadność jego dalszego stosowania bądź konieczność zaprzestania leczenia wobec braku skuteczności. Stwierdzono, że pod wpływem zastosowanej terapii uzyskano obiektywną odpowiedź (OR) u 35 chorych (20%), przy czym u 2 chorych remisja była całkowita (CR). Najczęstszym efektem zastosowanego leczenia było uzyskanie stabilizacji choroby (SD), którą obserwowano u 100 chorych (56%). Brak odpowiedzi na zastosowane leczenie (PD) stwierdzono u 41 chorych (23%), (ryc. 4, tab. 17).



Ryc. 4 Wyniki chemioterapii I linii (odpowiedź na leczenie)

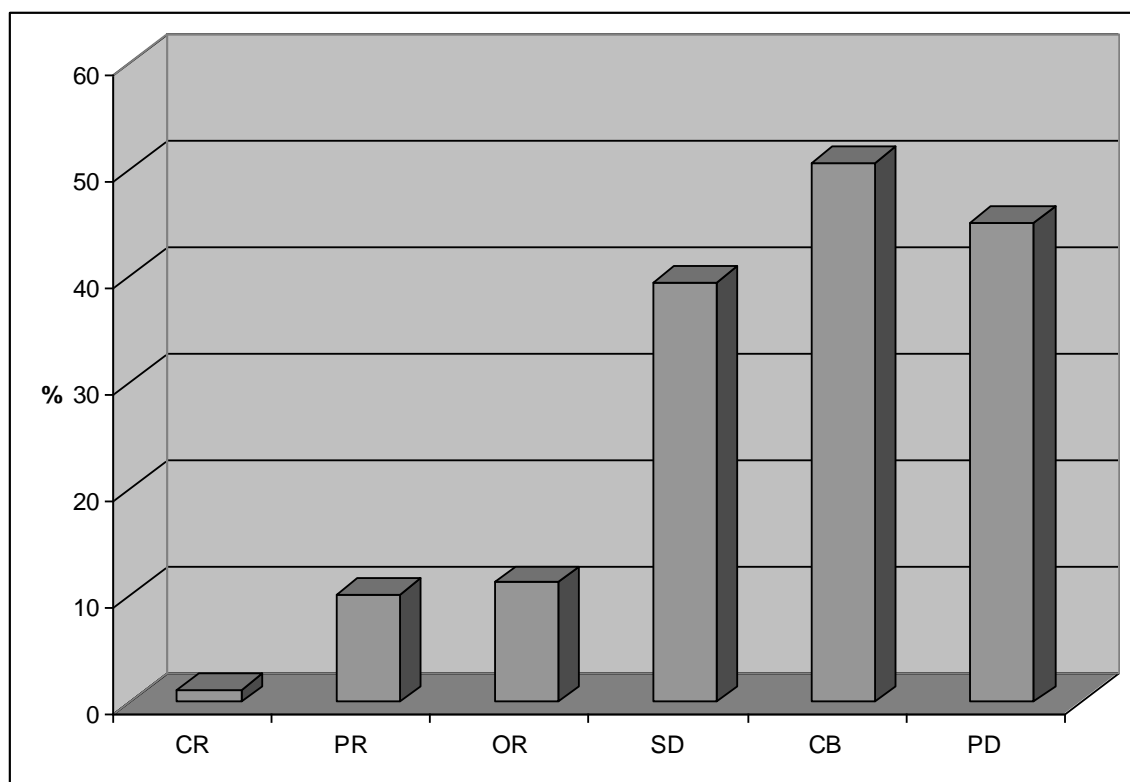
Tab. 17 Wyniki chemioterapii I linii (odpowiedź na leczenie)

	Odpowiedź na chemioterapię I linii	
	Liczba	%
Odpowiedź całkowita	2	1,12
Odpowiedź częściowa	33	18,54
Obiektywna odpowiedź	35	19,66
Stabilizacja choroby	100	56,18
Korzyść kliniczna	135	75,84
Pogorszenie	41	23,03
Nieoceniona	1	0,56

Podobnie jak dla leczenia I linii przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie drugiej linii. Terapię stosowano u 89 chorych, u 4 z nich nie odnotowano wyniku tego leczenia.

Obiektywną odpowiedź uzyskano u 10 chorych, korzyść kliniczną (CB) w postaci

uzyskania remisji lub stabilizacji choroby odniosło nieco ponad 50% chorych z grupy, w której zastosowano tę terapię (ryc. 5, tab. 18).



Ryc. 5 Wyniki chemioterapii II linii (odpowiedź na leczenie)

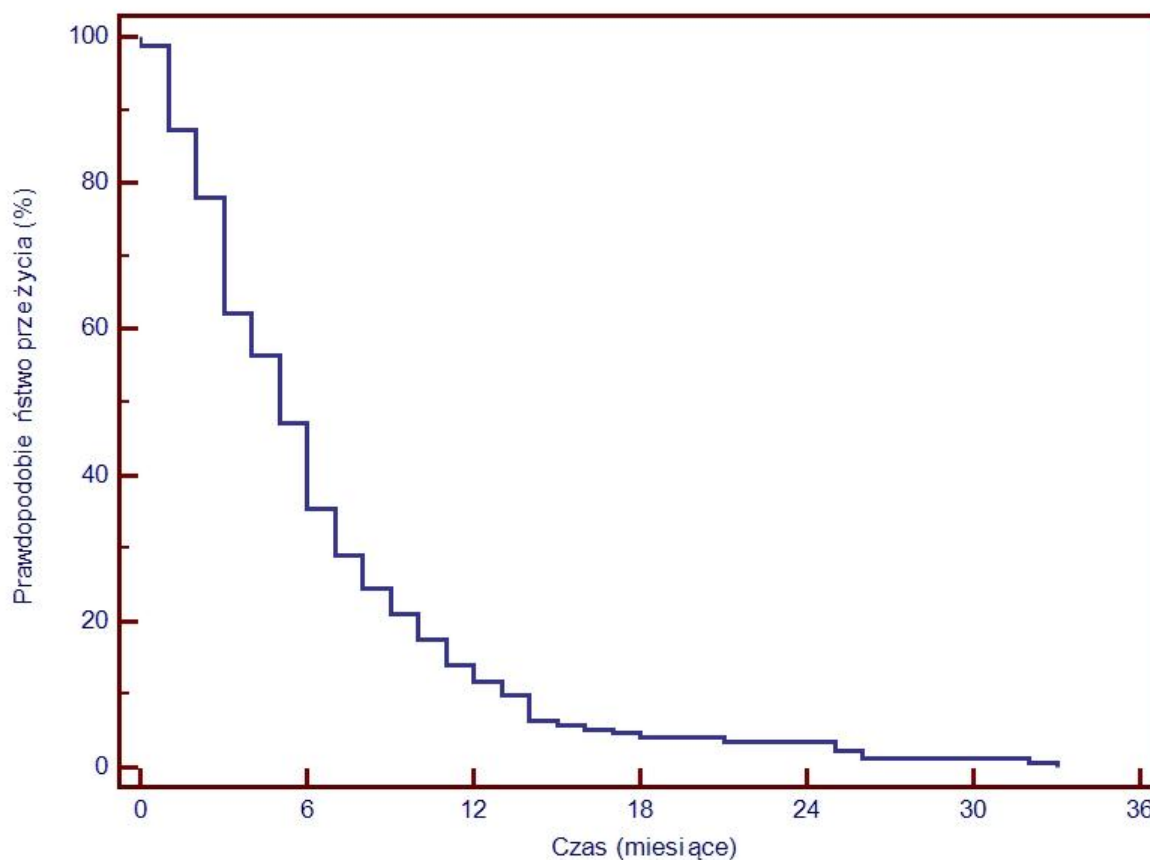
Tab. 18 Wyniki chemioterapii II linii (odpowiedź na leczenie)

	Odpowiedź na chemioterapię II linii	
	Liczba	%
Odpowiedź całkowita	1	1,12
Odpowiedź częściowa	9	10,12
Obiektywna odpowiedź	10	11,24
Stabilizacja choroby	35	39,33
Korzyść kliniczna	45	50,56
Pogorszenie	40	44,94
Nieoceniona	4	4,49

4.4. Odległe wyniki leczenia

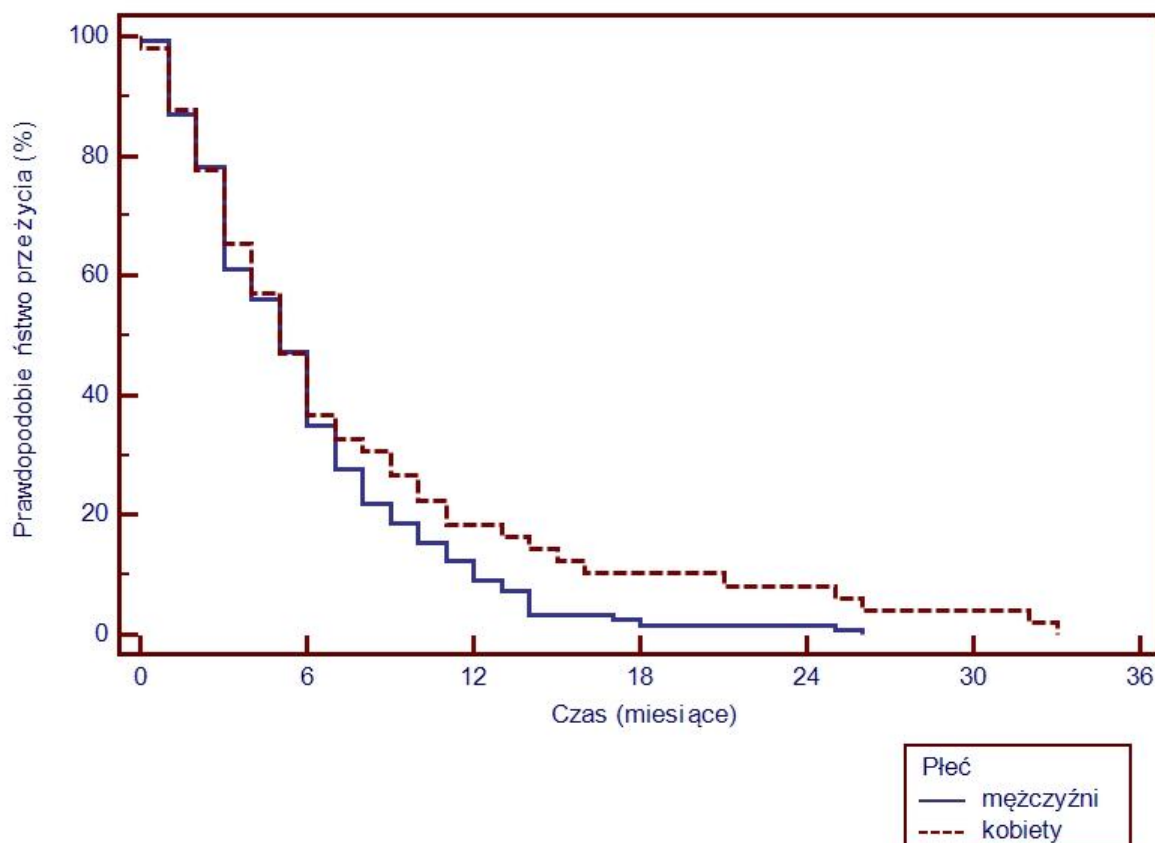
4.4.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Czas wolny od progresji choroby po zastosowanym leczeniu I linii przedstawiono w postaci krzywej Kaplana – Meiera. Wartość środkowa (mediana) wyniosła 5,3 miesiąca (ryc. 6).



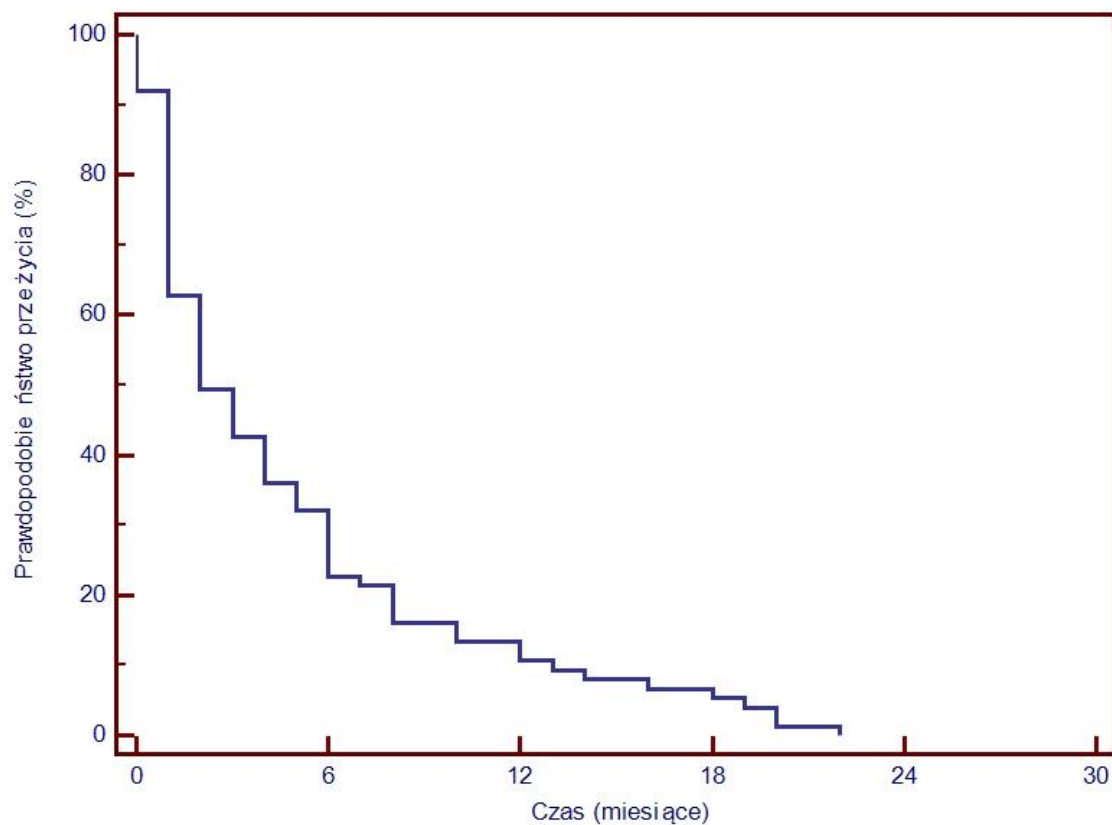
Ryc. 6 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby po I linii leczenia

Krzywą dla tego samego parametru oceny z podziałem ze względu na płeć przedstawiono poniżej, różnice w przebiegu krzywych były nieznaczne w teście Logrank ($p=0,1143$). Wartości środkowe wyniosły odpowiednio: dla kobiet - 4,8 natomiast dla mężczyzn - 5,4 miesiąca (ryc. 7).



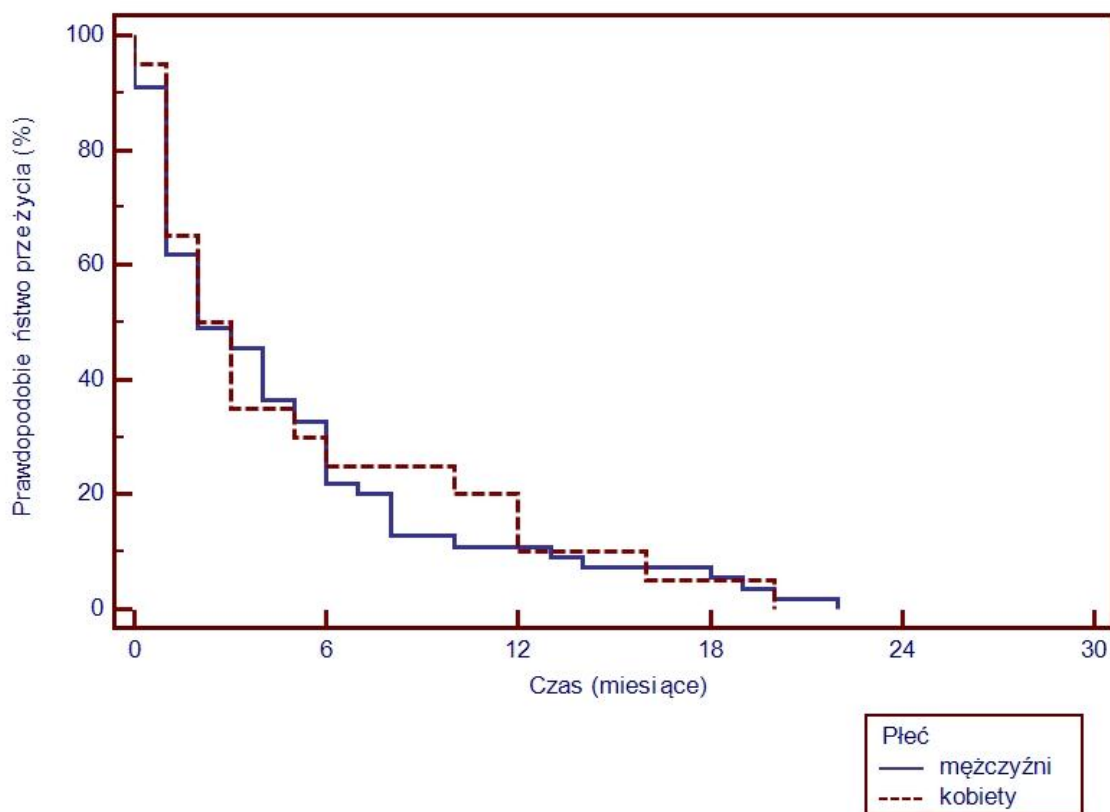
Ryc. 7 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby po I linii leczenia z uwzględnieniem płci

Odpowiednio dla leczenia II linii przeprowadzono ocenę czasu wolnego od progresji choroby wyznaczając medianę tego parametru na 2,3 miesiąca (ryc 8).



Ryc. 8 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby po II linii leczenia

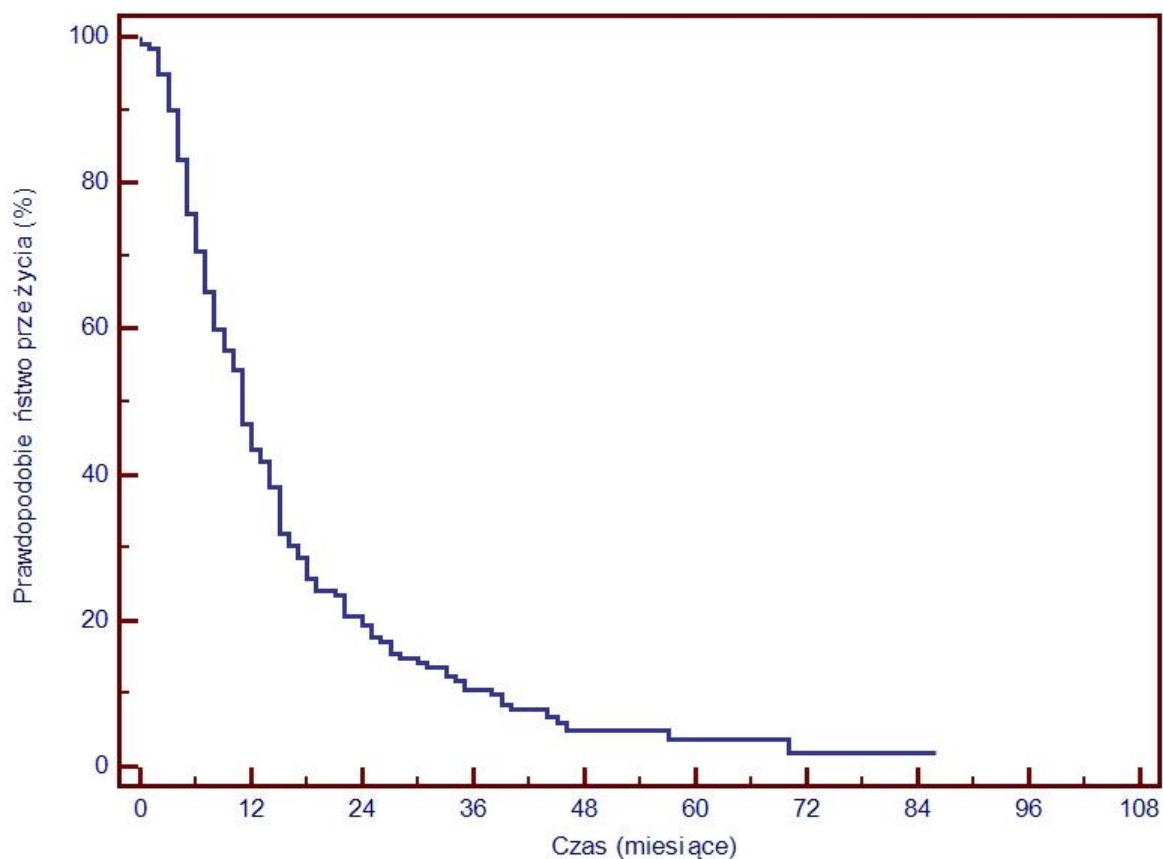
Podobnie jak dla pierwszej linii leczenia przeprowadzono analizę z podziałem ze względu na płeć. Mediany czasu wolnego od progresji choroby wyniosły: dla kobiet – 2,3 miesiące a dla mężczyzn – 2,1miesiąca. Różnice te były nieznamiennie statystycznie (ryc. 9).



Ryc. 9 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby po I linii leczenia z uwzględnieniem płci

4.4.2. Czas przeżycia całkowitego (OS)

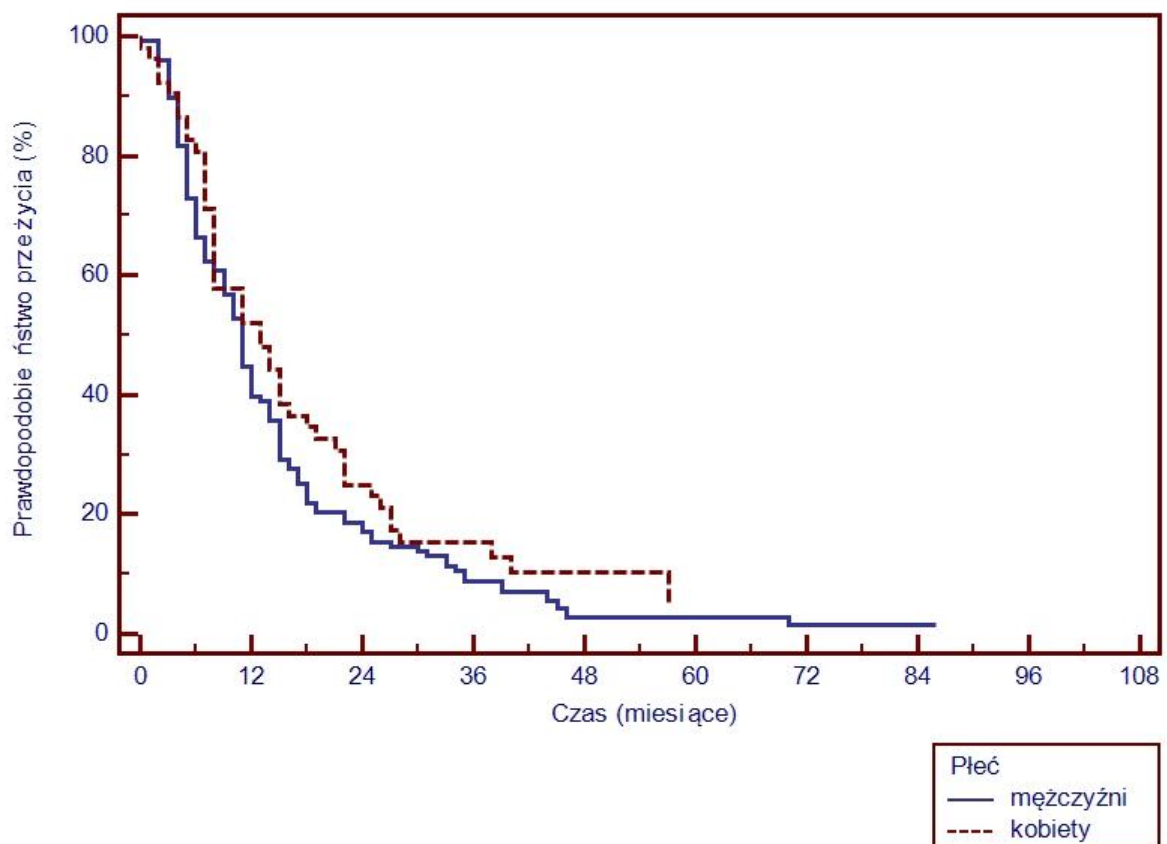
Ocenę czasu przeżycia całkowitego (OS) zobrazowano na ryc. 4.7. Mediana dla tego parametru wyniosła 11,2 miesiąca (ryc. 10).



Ryc. 10 Czas przeżycia całkowitego

Ponadto oceniono odsetek chorych przeżywających rok, dwa i pięć lat od chwili rozpoczęcia leczenia. Wartości te wyniosły odpowiednio: przeżycie roczne – 43,4% ($\pm 3,73$), przeżycie dwuletnie – 19,4% ($\pm 2,99$) a przeżycie pięcioletnie – 3,69% ($\pm 1,77$).

Czas przeżycia całkowitego (OS) w zależności od płci, podobnie jak dla czasu wolnego od progresji, nie różniły się statystycznie, choć w przebiegu krzywych obserwuje się trend na korzyść płci żeńskiej. Mediany tego parametru wyniosły odpowiednio: dla kobiet – 13,0 miesiąca i dla mężczyzn – 11,1miesiąca (ryc. 11).



Ryc. 11 Czas przeżycia całkowitego z uwzględnieniem płci

5. Dyskusja

5.1. Uwagi ogólne

Złośliwy międzybłoniak będący najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym opłucnej zalicza się do chorób sprawiających duże trudności zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu. Względnie niska zachorowalność oraz dodatkowo niska wykrywalność tej jednostki chorobowej spowodowały, że do lat 90. XX wieku nie ustalono powszechnie akceptowalnych standardów postępowania [59, 60]. Sytuację pogarszał fakt wysoce niezadowolających wyników badań II fazy, gdzie uzyskiwano co najwyżej umiarkowaną efektywność, niekiedy trudną do powtórzenia w kolejnych doświadczeniach klinicznych [12, 61-64]. Taki stan prawdopodobnie utrzymałby się dłużej i międzybłoniak opłucnej pozostałby niszowym problemem leczniczym, gdyby nie kilka faktów stanowiących impulsy do zmiany tego trendu. Od lat 50. XX wieku obserwowano wzrost zachorowalności na ZMO w krajach uprzemysłowionych do poziomu porównywalnego z zachorowaniami na nowotwory wątroby, dróg żółciowych czy kości [19, 24, 65-68]. Obecność zagrożenia związanego z włóknami azbestu przeniknęła do świadomości społecznej. Ponadto jednoznacznie udowodniony został związek pomiędzy zawodowym narażeniem na ten czynnik, a występowaniem ZMO, co spowodowało wzrost zainteresowania tą chorobą nie tylko w kręgach lekarskich, ale również prawniczych [19, 65, 67]. W badaniu I fazy oceniającym maksymalną tolerowaną dawkę nowego leku z grupy antagonistów kwasu foliowego – pemetreksedu, zaobserwowano obiecującą aktywność tego leku w grupie chorych na ZMO, którą udało się potwierdzić w badaniach kolejnych faz i ostatecznie zarejestrować lek w tym wskazaniu [13, 53-54]. W Polsce od 1997 roku wprowadzono zakaz używania włókien azbestu w zastosowaniach przemysłowych, jednakże bardzo długi czas latencji pozwala przypuszczać, że będziemy obserwować wzrost zachorowań na ZMO w latach 2010- 2040 [67, 69].

W polskiej literaturze medycznej ukazały się głównie prace pogładowe bądź tłumaczenia prac zagranicznych [70, 71] oraz pojedyncze opisy kazuistyczne chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej i osierdzia [72, 73, 74]. Poza jedną pracą Sas-Kroczyńskiej i wsp. będącą jednośrodkową analizą leczenia 63 chorych, brak jest doniesień oryginalnych dotyczących populacji polskiej chorych na ZMO [75]. Sytuacja ta wynika z trudności diagnostycznych, zaniżonej zgłaszalności tej choroby oraz długiego okresu koniecznego do zebrania grupy chorych w odpowiedniej liczbie. Nowoczesne technologie archiwizowania danych i badania wieloośrodkowe prowadzone w Polsce od 1999 roku pozwoliły na zebranie większego materiału do analizy.

5.2. Czynniki etiologiczne

Związek pomiędzy narażeniem na azbest a możliwością zachorowania na chorobę nowotworową, w tym międzybłoniaka opłucnej jest jednym z lepiej znanych faktów medycznych. Wzrost zachorowań na ten nowotwór stwierdzono po II wojnie światowej, po wprowadzeniu do powszechnego użycia włókien azbestowych [76-99]. Wcześniejsze zachorowania na ZMO były tak incydentalne, że podważano nawet istnienie tej choroby [19]. Pierwsze obserwacje opublikowane przez Wagnera pochodzą z roku 1960 i związane były z narażeniem na azbest z kopalni tego minerału w Afryce Południowej [80]. W Polsce narażenie na azbest jest najczęstszą przyczyną nowotworów pochodzenia zawodowego [81]. W artykule opublikowanym przez Wilczyńską i wsp. międzybłoniak opłucnej stanowił 7,6% wszystkich nowotworów zawodowych i był zawsze związany z narażeniem na azbest. Odnotowano również dwukrotny wzrost przypadków stwierdzenia międzybłoniaka jako choroby zawodowej w okresie 1995-2003 w porównaniu do okresu 1971-1994.

W pracy poświęconej patogenezie ZMO Carbone i wsp. 80% przypadków tej choroby przypisują narażeniu na azbest, choć dane pochodzące z literatury wahają się pomiędzy 16% a 90% [29, 30].

W dużym badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym przez Rake i wsp. u chorych w Wielkiej Brytanii wywiad dotyczący narażenia na azbest zebrano u 622 chorych na ZM zarówno opłucnej, jak i otrzewnej. Narażenia na azbest nie zidentyfikowano u 14% mężczyzn i 60% kobiet [82].

W analizowanej grupie chorych 40% z nich zgłosiło narażenie na azbest. Wynik taki może wskazywać zarówno na obecność włókien azbestu w środowisku domowym, jak i brak informacji o obecności tego czynnika w środowisku pracy. Ponadto informacja uzyskana retrospektywnie z zebranego z chorym wywiadu posiada ograniczenia związane z brakiem wiedzy ze strony chorego o istniejącym narażeniu. Należy jednak podkreślić istnienie innych czynników ryzyka ZMO. Jasani i wsp. w swojej pracy oceniającej potencjalne inne niż azbest czynniki ryzyka wymienia: erionit, włókna węglowe uzyskane w nanotechnologii, wpływ napromieniania oraz wirusy. Na szczególną uwagę zasługuje wirus SV40, którego obecność stwierdzono w szczepionkach stosowanych przeciw polio [20]. W doświadczeniach laboratoryjnych wykazano rozwój ZMO u chomików inokulowanych tym wirusem [18, 29, 30]. Naturalnie występuje on u małp z rodziny makaków, których komórki użyto przy produkcji pierwszych szczepionek. W krajach Ameryki Północnej i Europy Zachodniej problem ten wyeliminowano w latach 60. XX wieku [27, 33]. W populacji polskiej używano szczepionki produkcji ZSRR, której nadkażenie nie zostało jednoznacznie określone, jednakże istnieją doniesienia o jego obecności do 1978 roku [18, 33]. Przeprowadzono międzynarodowe badanie obecności przeciwciał neutralizujących wirusa SV40 w ludzkich surowicach pozyskanych w wielu badaniach epidemiologicznych, którym objęto również Polskę [28]. Seroprewalencja

wynosiła w większości przypadków 3-5%. Nie wykazano znamienych różnic geograficznych ani wiekowych, które mogłyby wskazywać na wpływ szczepień polio na zakażenie SV 40. Ostatnie doniesienia zdają się wykluczać rolę SV 40 w patogenezie ZMO, jednakże dyskusja pozostaje otwarta [83, 84].

5.3. Występowanie objawów

Większość opisów obrazu klinicznego chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej podaje duszność, ból w klatce piersiowej, kaszel i osłabienie jako typowe objawy tej choroby [19, 38, 40]. Są one specyficzne narządowo i występują w większości przewlekłych chorób płuc i klatki piersiowej [56]. Utrata masy ciała jest powszechnym symptomem u chorych na nowotwór złośliwy, obserwowanym również u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Ocena częstości występowania tych objawów przeprowadzona przez Bagheri i wsp. wykazała ból w obrębie klatki piersiowej jako dominujący objaw, który wystąpił u 85% chorych, kolejno duszność u 67%, oraz utratę masy ciała i osłabienie u 45% chorych [40]. W pracy poglądowej poświęconej złośliwemu międzybłoniakowi opłucnej opublikowanej przez Robinson i wsp. opisano występowanie duszności i bólu w obrębie klatki piersiowej u 60% chorych, a utratę masy ciała i osłabienie u około 30% chorych [19].

W przeprowadzonej analizie potwierdzono dominującą obecność duszności i bólu w obrębie klatki piersiowej w obrazie klinicznym ZMO. Objawy te występowały odpowiednio u 57% i 56% chorych. Mimo że większość chorych w chwili rozpoznania była w zaawansowanym stadium choroby, objawy te oceniono w stopniu łagodnym bądź umiarkowanym. Dodatkowo ogólnoustrojowe objawy choroby nowotworowej, jak osłabienie i utrata masy ciała, wystąpiły zaledwie u 39% i 19% chorych. Na uwagę zasługuje występowanie kaszlu u około 1/3 chorych, objawu rzadziej ocenianego i opisywanego w odniesieniu do złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

5.4. Wczesne wyniki leczenia

5.4.1. Efektywność I linii

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na chemioterapię jest pierwszoplanowym punktem końcowym większości badań klinicznych II fazy dotyczących chorych na ZMO. Pierwszą większą próbą podsumowania doświadczeń związanych z leczeniem złośliwego międzybłoniaka opłucnej była publikacja Herndona i wsp. podsumowująca 7 badań klinicznych przeprowadzonych w latach od 1984 do 1994 przez amerykańską grupę badawczą CALGB [61-63]. Do analizy włączono 337 chorych leczonych cisplatyną, edatreksatem, mitomycyną, doksorubicyną, karboplatyną, DHAC, paklitakselem, trimetreksatem. Uzyskano odsetek odpowiedzi w przedziale od 7 do 26%. Najwyższą efektywność osiągnięto przy skojarzeniu cisplatyny z mitomycyną.

Najwyższą wczesną skuteczność spośród stosowanych schematów chemioterapii opisanych w literaturze uzyskano w badaniu klinicznym opublikowanym przez Byrne i wsp. oceniającym połączenie cisplatyny w dawce 100 mg/m² z gemcytabiną w dawce 1000mg/m² podawanych w cyklach 4 tygodniowych. W grupie 21 chorych uzyskano częściową remisję u 10 z nich, co stanowiło 47,6% [85]. Próba powtórzenia tego wyniku na większej grupie chorych wykazała nieco mniej spektakularny wynik w postaci 33% obiektywnych odpowiedzi w grupie 52 chorych [86].

W największym dotąd przeprowadzonym badaniu klinicznym opublikowanym przez Vogelzanga i wsp., do którego włączono 448 chorych, grupę leczoną schematem zawierającym pemetreksed z cisplatyną, porównano z grupą chorych leczonych wyłącznie cisplatyną, uzyskano odpowiednio odsetek odpowiedzi: 41,3% w ramieniu dwulekowym i 16,3% w monoterapii cisplatyną [13]. Próba uzyskania podobnych wyników w badaniu klinicznym prowadzonym przez grupę EORTC z innym antagonistą kwasu foliowego raltitreksedem nie wykazała tak dużej różnicy w odsetkach obiektywnych odpowiedzi

[55]. W grupie 240 chorych randomizowanych do leczenia schematem dwulekowym składającym się z raltitreksedu i cisplatyny lub leczonych wyłącznie cisplatyną uzyskano odpowiednio 23,6% i 13,6% obiektywnych odpowiedzi.

W analizowanej grupie chorych odsetek odpowiedzi wynoszący 20% jest porównywalny z doniesieniami literaturowymi. Ponadto uzyskano u 56% chorych stabilizację choroby, a jedynie u 23% chorych stwierdzono brak efektywności postępowania systemowego I linii. Dodatkowo zaobserwowano całkowitą remisję choroby u 2 chorych. Biorąc pod uwagę, że 60% chorych w pierwszej linii leczenia było leczonych monoterapią, pozwala to uznać stosowanie chemioterapii za skuteczne w odniesieniu do założonego paliatywnego celu takiego postępowania.

5.4.2. Efektywność II linii leczenia

Poprzednio cytowane badania dotyczące pierwszej linii leczenia prowadzące do umiarkowanej, jednakże potwierdzonej efektywności, stały się zachętą do podjęcia prób leczenia II linii [87, 88]. Wcześniejsze doniesienia wskazywały, że istnieje szansa uzyskania pozytywnych wyników leczenia po zastosowaniu doksorubicyny, cytostatyku z grupy antracyklin [89]. Ponadto raportowano opisy przypadków chorych, w leczeniu których uzyskiwano odpowiedź po zastosowaniu II linii leczenia [90]. Ustalony standard leczenia pemetreksedem i cisplatyną u wcześniej nieleczonych chorych doprowadził do prób stosowania nowych leków i schematów leczenia w kolejnych etapach terapii. Badanie Giaccone i wsp. dotyczące nowego analogu platyny ZD0473 nie wykazało wczesnej aktywności przeciwnowotworowej [91]. Podobnymi wynikami zakończyło się badanie Porta i wsp. oceniające efektywność połączenia raltitreksedu z oxaliplatiną oraz badanie Ramalingam i wsp. dotyczące inhibitora deacetylazy histonów belinostatu (PXD101) [92, 93]. Manegold i wsp. w swojej pracy opisali efektywność leczenia II linii w populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym Vogelzang i wsp. leczonych

uprzednio pemetreksedem i cisplatiną lub wyłącznie cisplatiną. Analiza odnosiła się jedynie do całkowitego przeżycia chorych [94]. Efektywność wczesną udało się uzyskać w badaniu klinicznym Jassema i wsp., porównującym leczenie pemetreksedem w monoterapii z leczeniem paliatywnym. Uzyskano 18,7% obiektywnych odpowiedzi [95]. Podobny efekt opisano w duńsko-norweskim badaniu klinicznym Sørensen i wsp. wykazując 21% obiektywnych odpowiedzi po zastosowaniu pemetreksedu i 18%, gdy podawano pemetreksed z karboplatiną [96]. Kolejne badanie kliniczne leczenia II linii przeprowadzone przez Tourkantonisa i wsp. oceniało połączenie gemcytabiny z docetakselem. Odsetek obiektywnych odpowiedzi uzyskany w tym badaniu wyniósł 18,9% [97]. Retrospektywna analiza chorych leczonych drugą linią chemioterapii przeprowadzona przez Zucalli i wsp. potwierdziła efektywność takiego postępowania. Wykazano 11,6% obiektywnych odpowiedzi i korzyść kliniczną (OR + SD) u 52,6% chorych. Należy podkreślić obserwację efektywności ponownego zastosowania pemetreksedu po jego uprzedniej skuteczności w pierwszej linii leczenia (tzw. re-challenge) [98].

Leczenie II linii zastosowano w badanej grupie u 50% ogółu chorych. W świetle danych literaturowych wyniki przeprowadzonej analizy, które wynosiły odpowiednio 11,2% obiektywnych odpowiedzi oraz 39% stabilizacji choroby, wskazują na celowość takiego leczenia. Ze względu na brak jednoznacznych zaleceń sugeruje się prowadzenie leczenia tej grupy chorych w ramach badań klinicznych.

5.5. Odległe wyniki leczenia

5.5.1. Czas wolny od progresji choroby (PFS)

Ocena czasu wolnego od progresji choroby jest istotna w porównaniach efektywności chemioterapii ze względu na minimalny wpływ innych metod leczenia na jego uzyskanie. PFS pokazuje też, jak długo utrzymuje się skuteczność leczenia.

W badaniu grupy CALGB prowadzonym przez Chahinian i wsp. oceniono dwa schematy leczenia oparte na cisplatynie, a zawierające mitomycynę lub dokсорubicynę. W badaniu tym stwierdzono, że czas wolny od progresji choroby w przypadku cisplatyny i mitomycyny wyniósł 3,6 miesiąca, a cisplatyny z dokсорubicyną - 4,8 [62]. W badaniach nad schematem zawierającym gemcytabinę z cisplatyną Byrne i wsp. wykazali PFS trwający 25 tygodni (5,3 mies.), a w kolejnym badaniu Nowak i wsp. uzyskali 6,4 miesiąca [85, 86]. W randomizowanych badaniach klinicznych oceniających antymetabolity kwasu foliowego parametr ten wynosił 5,7 miesiąca dla pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną i 5,3 miesiąca dla raltitreksedu w połączeniu z cisplatyną [13, 55]. W grupie chorych leczonych wyłącznie cisplatyną uzyskano odpowiednio 3,9 miesiąca i 4,0 miesiąca w obu tych badaniach klinicznych.

W leczeniu II linii w badaniu opublikowanym przez Jassem i wsp wartość tego parametru wyniosła odpowiednio 3,6 miesiąca dla chorych leczonych chemioterapią i 1,5 miesiąca dla chorych leczonych objawowo [95]. W badaniu Tourkantonisa i wsp. po zastosowaniu gemcytabiny z docetakselem uzyskano znaczący czas 7 miesięcy wolnych od progresji choroby, a w retrospektywnej analizie Zucali i wsp. potwierdzono PFS wynoszący 4,3 miesiąca [97, 98].

W badanej grupie chorych parametr ten wyniósł 5,3 miesiąca w pierwszej linii leczenia w populacji ogólnej. Mediana PFS dla kobiet wyniosła 4,8 miesiąca, a dla mężczyzn 5,4. Chemioterapia II rzutu prowadziła do uzyskania czasu wolnego od progresji choroby wynoszącego 2,3 miesiąca. W zależności od płci wartość ta wyniosła 2,3 miesiąca dla kobiet i 2,1 dla mężczyzn. To pozwala zakwalifikować również te wyniki jako potwierdzenie skuteczności postępowania terapeutycznego u chorych na ZMO w odniesieniu do paliatywnej intencji takiego postępowania.

5.5.2. Czas przeżycia całkowitego

W nowotworach klatki piersiowej ocena czasu przeżycia całkowitego uważana jest za ostateczny i najważniejszy wykładnik efektywności postępowania. Przeprowadzono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące leczenie cytostatykami z aktywnym leczeniem paliatywnym. W skład tego ostatniego wchodziła regularna opieka specjalistyczna i pielęgniarska oraz, w razie wskazań, paliatywna radioterapia, leczenie sterydami, lekami przeciwbólowymi, poprawiającymi apetyt i rozszerzającymi drzewo oskrzelowe. Uzyskany czas przeżycia dla grupy leczonej objawowo wyniósł 7,6 miesiąca, a dla grupy leczonej chemioterapią 8,5 miesiąca, co w tym badaniu było nieznamiennie statystycznie [52]. Wyniki dla grupy leczonej objawowo były oszacowane na populacji chorych kwalifikowanych wstępnie do chemioterapii poprzez losowy ich dobór. W analizie zgonów w wyniku ZM u pracowników zajmujących się izolacjami azbestowymi przeprowadzonej przez Ribak i wsp., a obejmującej okres od roku 1967 do 1987, mediana czasu przeżycia liczona od momentu rozpoznania wyniosła 5 miesięcy [99]. W badaniach II fazy podsumowanych przez Herdona i wsp. mediany przeżycia wyniosły od 3,9 miesiąca dla trimetreksatu w dawce 6 mg/m² do 9,8 miesiąca, gdy lek ten stosowano w dawce 10 mg/m² [61]. Australijscy badacze oceniający schemat składający się z cisplatyny i gemcytabiny uzyskali medianę przeżycia wynoszącą odpowiednio 41 tyg. (9,6 mies.) i 11,2 miesiąca [85, 86]. W randomizowanych badaniach klinicznych III fazy oceniających skuteczność pemetreksedu i raltitreksedu w połączeniu z cisplatyną, w porównaniu do leczenia jednolekowego cisplatyną, oceniono przeżycie całkowite. Wyniosło ono odpowiednio 12,1 miesiąca dla chorych leczonych schematem z pemetreksedem i 11,4 miesiąca schematem zawierającym raltitreksed [13, 55]. W grupach chorych leczonych wyłącznie cisplatyną w ramach tych badań klinicznych parametr ten wyniósł odpowiednio 9,9 i 8,8 miesiąca.

Dane te należy ocenić przez pryzmat wyników pochodzących z badań klinicznych dotyczących chorych z innymi nowotworami. W badaniu klinicznym opublikowanym przez Sandler i wsp. prowadzonym u chorych na raka płuca uzyskano poprawę mediany przeżycia ogólnego o 2 miesiące – z 10,2 miesiąca do 12,2 miesiąca [100]. W badaniu klinicznym opublikowanym przez van Cutsem i wsp., oceniającym skuteczność dodania docetakselu do chemioterapii składającej się z cisplatyny i 5-FU u chorych na raka żołądka, uzyskano poprawę przeżycia ogólnego z 8,5 miesiąca na 9,6 miesiąca [101]. Podobnie u chorych na raka dróg żółciowych, w badaniu klinicznym opublikowanym przez Valle i wsp., uzyskano poprawę mediany przeżycia ogólnego z 8,1 na 11,7 miesiąca. Poprawę oceniono po dołączeniu cisplatyny do gemcytabiny i porównaniu skuteczności tego schematu do monoterapii gemcytabiną [102]. Opisywane badania kliniczne doprowadziły do weryfikacji dotychczasowej terapii chorych onkologicznych. Zmianie uległy zalecenia dotyczące postępowania w tych jednostkach chorobowych.

Czas przeżycia całkowitego chorych w przedstawionej analizie wyniósł 11,2 miesiąca dla całej grupy chorych. U kobiet wyniósł on 13,0, a u mężczyzn 11,1 miesięcy. Wyniki te wskazują na efektywność postępowania leczniczego, umożliwiającego nawet dwukrotne przedłużenie czasu ich przeżycia, w porównaniu do historycznych danych, dotyczących chorych nieleczonych. Odsetek rocznego przeżycia wyniósł 43% a dwuletniego i pięcioletnich odpowiednio 19% i 3,7%.

Wyniki te są porównywalne do wyników uzyskiwanych w leczeniu innych nowotworów, uznanych za choroby o średniej wrażliwości na leczenie cytostatyczne.

6. Wnioski

- 6.1. U większości analizowanych chorych nie wykazano związku między zachorowaniem a narażeniem na azbest. Zaledwie 40% chorych wskazywało na bezpośredni kontakt z tym czynnikiem.
- 6.2. Najczęstszym typem histologicznym w analizowanej grupie chorych był typ nabłonkowy.
- 6.3. Ból w obrębie klatki piersiowej i duszność były dominującymi objawami u chorych w stopniu zaawansowania III i IV.
- 6.4. Współczesne leczenie systemowe ZMO jest postępowaniem skutecznym i zapewniającym:
 - uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie i korzyści klinicznej u 75% chorych,
 - wydłużenie ogólnego przeżycia chorych w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej z 7,6 do 11,2 miesiąca.

7. Streszczenie

Wstęp

Złośliwy międzybłoniak to najczęstszy pierwotny złośliwy nowotwór opłucnej. Wywodzi się z komórek międzybłonka i oprócz opłucnej występuje w innych ale znacznie rzadszych lokalizacjach tj.: otrzewnej, osierdziu i osłonce pochwowej jądra. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów informują o zachorowaniach: 1999r. - 132 (K:59, M:73) 2009r.- 255 (K: 95, M: 160) oraz o zgonach: 1999r. - 58 (K: 16, M: 42), 2009 r. – 169 (K: 57, M: 112). Ponad 95% tych przypadków stanowi złośliwy międzybłoniak opłucnej gdyż w pozostałych lokalizacjach występuje on sporadycznie. Do czynników etiologicznych zaliczamy przede wszystkim azbest (gł. krocydolit) oraz wirus SV 40 (wykryty w szczepionkach polio). Obserwowano predyspozycje genetyczne zachorowania na ten nowotwór - zauważono występowanie rodzinne przy narażeniu na azbest.

Założenia i cele pracy

- Analiza czynników ryzyka zachorowania i częstości występowania poszczególnych typów histologicznych złośliwego międzybłoniaka opłucnej w populacji województw: pomorskiego, mazowieckiego i wielkopolskiego.
- Określenie wpływu zaawansowania choroby na częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych.
- Ocena wyników systemowego leczenia chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

Material i metody

Praca opiera się na analizie retrospektywnej ponad 170 chorych leczonych w latach 1999-2009 w trzech ośrodkach: Klinice Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (n=78), Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie (n=62) i Oddziale Onkologii Klinicznej Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu (n=36). U chorych prowadzono na bieżąco obserwację efektów leczenia zarówno wczesnych jak i odległych. Na podstawie zebranych danych określono:

- występowanie czynników etiologicznych w tym narażenia na azbest
- podstawowe objawy (duszność, kaszel, utrata wagi, ból w obrębie klatki piersiowej, osłabienie) oraz ich nasilenie wg skali Common Toxicity Criteria (CTC)
- odsetek całkowitej i częściowej remisji, odsetek obiektywnej odpowiedzi i korzyści klinicznej (CR+PR+SD>3mies.)
- medianę czasu wolnego od progresji choroby dla pierwszej i drugiej linii leczenia, mediany przeżycia całkowitego i odsetek przeżycia rocznego, dwuletniego i pięcioletniego.

Wyniki

W wyniku zastosowanego leczenia systemowego I linii obiektywne odpowiedzi uzyskano u 20% chorych, a korzyść kliniczną u 70% chorych. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,3 miesiąca. Druga linia leczenia stosowana u 89 chorych umożliwiła uzyskanie 11% odpowiedzi obiektywnych i 39% stabilizacji choroby oraz średnio 2,3 mies. czasu wolnego od progresji choroby. Mediana przeżycia ogólnego wyniosła ponad 11 miesięcy.

Wnioski

U większości analizowanych chorych nie wykazano związku między zachorowaniem a narażeniem na azbest. Zaledwie 40% chorych wskazywało na bezpośredni kontakt z tym czynnikiem. Najczęstszym typem histologicznym w analizowanej grupie chorych był typ nabłonkowy. Ból w obrębie klatki piersiowej i duszność były dominującymi objawami u chorych w stopniu zaawansowania III i IV. Współczesne leczenie systemowe ZMO jest

postępowaniem skutecznym i zapewniającym: uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie i korzyści klinicznej u 75% chorych i wydłużenie ogólnego przeżycia chorych w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej z 7,6 do 11,2 miesiąca.

8. Summary

Early and remote outcomes of treatment of malignant pleural mesothelioma based on the analysis of 170 cases.

Introduction

Malignant mesothelioma is the most frequent primary malignancy of pleura. It originates from mesothelium cells and, apart from pleura, and more rarely, it can occur in peritoneum, pericardium and tunica vaginalis of testis. Data from the Polish National Cancer Registry gives us the following information: incidences: 1999 – 132 (F: 59, M: 73) 2009 – 225 (F: 95, M: 160), mortality: 1999 – 58 (F:16, M:42), 2009 – 169 (F: 57, M: 112). More than 95% of these cases were malignant pleural mesotheliomas (MPM) because in other locations there are only several cases a year that occur. Asbestos fibers (mainly crocidolite) and simian virus 40 (SV40) (present in old polio vaccines) are recognized as epidemiological factors. Genetic predispositions have been observed – familial occurrences of MPM have been noted in population exposed to asbestos.

Purpose

- Analysis of risk factors and histological types of MPM rates, in populations from voivodeships: pomorskie, mazowieckie, wielkopolskie
- Estimation of disease stage influence on occurrence rate of clinical symptoms
- Evaluation of outcomes of systemic treatment of patients with MPM

Material and methods

This is a retrospective analysis of over 170 cases treated between 1999 and 2009 in three centers: The Oncology and Radiotherapy Clinic of the Medical University of Gdansk (n=78), The M. Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre & Institute of Oncology (n=62), The Wielkopolska Center of Pulmonology and Thoracosurgery (n=36). Both early and remote outcomes were followed on an ongoing basis. Based on the collected data the following results were evaluated:

- Etiological factors occurrence including asbestos exposure
- Basic symptoms (dyspnea, cough, weight loss, chest pain, weakness) and their intensity in Common Toxicity Criteria (CTC) scale
- Complete and partial response rate, objective response rate and the clinical benefit rate (CR+PR+SD)
- the median of the time of progression free survival for first and second line treatment, the median of overall survival time and the percentage survival rate for 1 year, 2 years and 5 years.

Results

As a result of 1st line treatment, an objective response was obtained in 20% of patients and clinical benefit in 70% of patients. The median of PFS was 5,3 months. 2nd line treatment administered to 89 patient resulted in 11% of OR and 39% of SD, and an average of 2,3 months of PFS. The median of OS was 11,2 months.

Conclusions

In the majority of the analyzed group relation between MPM incidence and asbestous exposure was not shown. Only 40% of patient indicated direct contact with this risk factor. The most frequent histological type in the analyzed group was epithelioid one. Dyspnea and chest pain were prevailing symptoms in patients in stage III and IV. Contemporary systemic treatment for malignant pleural mesothelioma is an effective procedure providing: achievement of objective response to treatment and clinical benefit in 75% of patients and prolonging of overall survival of patients in comparison to the historical control group from 7,6 to 11,2 months.

9. Spis tabel i rycin

- Tab. 1. Zestawienie stopni zaawansowania
- Tab.2 Efektywność chemioterapii w ZMO
- Tab. 3 Wiek chorych
- Tab. 4 Stopnie zaawansowania
- Tab. 5 Stan sprawności chorych
- Tab. 6 Typ histologiczny
- Tab. 7 Chemioterapia I linii
- Tab. 8 Chemioterapia II linii
- Tab. 9 Kryteria oceny poszczególnych objawów wg skali CTC
- Tab. 10 Narażenie na azbest
- Tab. 11 Wywiad rodzinny
- Tab. 12 Nasilenie duszności wg skali CTC
- Tab. 13 Nasilenie bólu wg skali CTC
- Tab. 14 Nasilenie osłabienia wg skali CTC
- Tab. 15 Nasilenie kaszlu wg skali CTC
- Tab. 16 Nasilenie utraty masy ciała wg skali CTC
- Tab. 17 Wyniki chemioterapii I linii (odpowiedź na leczenie)
- Tab. 18 Wyniki chemioterapii II linii (odpowiedź na leczenie)

- Ryc. 1 Odpowiedź na chemioterapię I linii
- Ryc. 2 Odpowiedź na chemioterapię II linii
- Ryc. 3 PFS I linii leczenia
- Ryc.4 PFS dla I linii leczenia z podziałem na płeć
- Ryc. 5 PFS II linii leczenia
- Ryc. 6 PFS dla II linii leczenia z podziałem na płeć
- Ryc. 7 Przeżycie całkowite
- Ryc.8 Przeżycie całkowite z podziałem na płeć
- Ryc. 9 Częstość wystąpienia objawów

10. Piśmiennictwo

1. Jassem J.: Nowotwory płuc i opłucnej. Rozdz.w Choroby Wewnętrzne Red.: Szczeklik A. Medycyna Praktyczna Kraków 2005, 612–3
2. Robertson H.E.: Endothelioma of the pleura. J Cancer Res 1924; 8: 317–375
3. Wagner E.: Das tuberkelahnliche Lymphadenom. Arch Heilk 1870; 11: 495–525
4. Yates D.H., Corrin B., Stidolph P.N., Browne K.: Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. Thorax 1997; 52: 507–12
5. Friedberg J.S. Cengel K.A. Pleural malignancies. Seminars in Radiation Oncology, 2010; 20: 208–214
6. Krzakowski M., Jassem J., Dziadziuszko R., Kowalski D.M., Olszewski W., Orłowski T., Rzyman W. Smoraczewska M. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej. Rozdz. w: Zalecenia postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Red.: Krzakowski M. Via Medica Gdańsk 2011, 69–96
7. Scherpereel A., Astoul P., Baas P, Berghmans T., Clayson H., de Vuyst P., Dienemann H., Galateau–Salle F., Hennequin C., Hillerdal G., Le Pe'choux C., Mutti L., Pairon J.C., Stahel R., van Houtte P., van Meerbeeck J., Waller D., Weder W.: Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010; 35: 479–95
8. Butchart E.G., Ashcroft T., Barnsley W.C., Holden M.P.: Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. Thorax 1976; 31, 15–24.
9. Sugarbaker D.J., Mentzer S.J., DeCamp M., Lynch T.J. J.r, Strauss G.M.: Extrapleural pneumonectomy in the setting of a multimodality approach to malignant mesothelioma. Chest 1993; 103: 377S–81S.

10. Sugarbaker D.J., Wolf A.S.: Surgery for malignant pleural mesothelioma. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 363–72.
11. Flores R.M., Pass H.I., Seshan V.E., Dycoco J., Zakowski M., Carbone M., Bains M.S., Rusch V.W.: Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135: 620–6, 626.e1–3.
12. Ryan C.W., Herndon J., Vogelzang N.J. A review of chemotherapy trials for malignant mesothelioma. *Chest* 1998; 113: 66S–73S.
13. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., Denham C., Kaukel E., Ruffie P., Gatzemeier U., Boyer M., Emri S., Manegold C., Niyikiza C., Paoletti P.: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–44
14. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2011
15. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2010
16. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2009
17. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2008
18. Pass H.I., Vogelzang N.T., Hahn S.M., Carbone M.: Benign and malignant mesothelioma. Rozdz. w: *Cancer. Principles & practice of oncology*. Red.: DeVita V.T., Lawrence T.S. Rosenberg S.A. wyd. 8 Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2008, 1835–62

19. Robinson B. W, Musk A. W., Lake R. A.: Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408
20. Jasani B, Gibbs A.: Mesothelioma not associated with asbestos exposure. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136: 262–7.
21. Selikoff I.J., Hammond E.C., Seidman H.: Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980; 46: 2736–40
22. Lanphear B.P., Buncher C.R.: Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992; 34: 718–721,
23. Howel D., Gibbs A., Arblaster L., Swinburne L., Schweiger M., Renvoize E., Hatton P., Pooley F.: Mineral fibre analysis and routes of exposure to asbestos in the development of mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med* 1999; 56: 51–8.
24. Moore A.J., Parker R.J., Wiggins J.: Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 34.
25. Carbone M., Pass H.I., Rizzo P., Marinetti M., Di Muzio M., Mew D.J., Levine A.S., Procopio A.: Simian virus 40–like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994; 9: 1781–90.
26. Hirvonen A., Mattson K., Karjalainen A., Ollikainen T., Tammilehto L., Hovi T., Vainio H., Pass H.I., Di Resta I., Carbone M., Linnainmaa K.: Simian virus 40 (SV40)–like DNA sequences not detectable in Finnish mesothelioma patients not exposed to SV40–contaminated polio vaccines. *Mol Carcinog* 1999; 26: 93–9.
27. Leithner K., Leithner A., Clar H., Weinhaeusel A., Radl R., Krippel P., Rehak P., Windhager R., Haas O.A., Olschewski H.: Mesothelioma mortality in Europe: impact of asbestos consumption and simian virus 40. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 44.

28. Minor P., Pipkin P., Jarzebek Z., Knowles W.: Studies of neutralising antibodies to SV40 in human sera. *J Med Virol* 2003; 70: 490–5.
29. Carbone M., Kratzke R.A., Testa J.R.: The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 2–17.
30. Carbone M., Bedrossian C.W.: The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 56–60.
31. Stewart D.J., Edwards J.G., Smythe W.R., Waller D.A., O'Byrne K.J.: Malignant pleural mesothelioma—an update. *Int J Occup Environ Health* 2004; 10: 26–39.
32. Hirvonen A., Mattson K., Karjalainen A., Ollikainen T., Tammilehto L., Hovi T., Vainio H., Pass H.I., Di Resta I., Carbone M., Linnainmaa K.: Simian virus 40 (SV40)–like DNA sequences not detectable in finnish mesothelioma patients not exposed to SV40–contaminated polio vaccines. *Mol Carcinog* 1999; 26: 93–9.
33. Furesz J.: Developments in the production and quality control of poliovirus vaccines – – historical perspectives. *Biologicals* 2006; 34: 87–90.
34. Carbone M., Pass H. I., Rizzo P., Marinetti M., Di Muzio M., Mew D. J., Levine A. S., Procopio A.: Simian virus 40–like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994; 9: 1781–90.
35. Dogan A.U., Baris Y.I., Dogan M., Emri S., Steele I., Elmishad A.G., Carbone M.: Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Res* 2006; 66: 5063–8.
36. Carbone M., Emri S., Dogan A.U., Steele I., Tuncer M., Pass H.I., Baris Y.I.: A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 147–54.
37. Dikensoy O.: Mesothelioma due to environmental exposure to erionite in Turkey. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 322–5.

38. British Thoracic Society Standards of Care Committee: BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007; 62 Suppl 2:ii1–ii19.
39. Garcia–Lopez M.P., Barrere–Rodriguez R.: Malignant mesothelioma: clinical and radiological description of 45 cases with and without asbestos exposure. *Salud Publica Mex* 2000; 42: 511–9
40. Bagheri R., Haghi S.Z., Rahim M.B., Attaran D., Toosi M.S.: Malignant pleural mesothelioma: clinicopathologic and survival characteristic in a consecutive series of 40 patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17: 130–6.
41. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch.: TNM clasification of malignant tumors. Seventh edition. Blackwell Publishing Ltd. 2010
42. Rusch V.W.: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 1996; 14: 1–12.
43. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C.: AJCC Cancer Staging Manual 7th edition. New York: Springer; 2010.
44. Pass H.I., Gadgeel S. Wozniak A., Chachoua A. Lung sparing maximal cytoreduction for pleural mesothelioma compares favorably with extrapleural pneumonectomy. WCLC 2011 MO01.13
45. Tsao A.S., Wistuba I., Roth J.A. Kindler H.L.: Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 12: 2081–90.
46. Weder W., Stahel R.A., Bernhard J., Bodis S., Vogt P., Ballabeni P., Lardinois D., Betticher D., Schmid R., Stupp R., Ris H.B., Jermann M., Mingrone W., Roth A.D., Spiliopoulos A.: Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196–202.

47. Yajnik S., Rosenzweig K.E., Mychalczak B., Krug L., Flores R., Hong L., Rusch V.W.: Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1319–26.
48. Lee C., Bayman N., Swindell R., Faivre–Finn C.: Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: a systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer* 2009; 66: 150–6.
49. Ahamad A., Stevens C.W., Smythe W.R., Vaporciyan A.A., Komaki R., Kelly J.F., Liao Z., Starkschall G., Forster K.M.: Intensity–modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 768–75.
50. Middleton G.W., Smith I.E., O'Brien M.E., Norton A., Hickish T., Priest K., Spencer L., Ashley S.: Good symptom relief with palliative MVP (mitomycin–C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 1998; 9: 269–73.
51. Steele J.P., Shamash J., Evans M.T., Gower N.H., Tischkowitz M.D., Rudd R.M.: Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3912–7.
52. Muers M.F., Stephens R.J., Fisher P., Darlison L., Higgs C.M., Lowry E., Nicholson A.G., O'Brien M., Peake M., Rudd R., Snee M., Steele J., Girling D.J., Nankivell M., Pugh C., Parmar M.K.: Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685–94.
53. Thödtmann R., Depenbrock H., Dumez H., Blatter J., Johnson R.D., van Oosterom A., Hanauske A.R.: Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3009–16.

54. Scagliotti G.V., Shin D.M., Kindler H.L., Vasconcelles M.J., Keppler U., Manegold C., Burris H., Gatzemeier U., Blatter J., Symanowski J.T., Rusthoven J.J.: Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1556–61.
55. van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C., Van Klaveren R.J., Van Marck E.A., Vincent M., Legrand C., Bottomley A., Debruyne C., Giaccone G.: Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–9.
56. Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, Jassem E., Batura–Gabryel H., Cofta S., Doboszyńska A., Farnik M., Górecka D., Korzeniewska–Koseła M., Kozielski J., Krajnik M., Krakowiak P., Słomiński J.M., Śliwiński P., Wordliczek J., Szuldrzyński K., Królikowski W., Zajączkowska R., Dobrogowski J., Krzyżanowski D.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące opieki paliatywnej w przewlekłych chorobach płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2012; 80: 41–64.
57. Shaw P., Agarwal R.: Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD002916.
58. Warren W.H., Kalimi R., Khodadian L.M., Kim A.W.: Management of malignant pleural effusions using the Pleurx catheter. *Ann. Thoracic Surg.* 2008; 85: 1049–1055
59. Atmann H.K., Pass H.I.: Benign and malignant mesothelioma. Rozdz. w: *Cancer. Principles & practice of oncology*. Red.: DeVita V.T., Hellmann S., Rosenberg S.A. wyd. 5 Lippincott Raven 1997, 1853–78.
60. Rusch V.W., Figlin R.A.: Pleural mesothelioma. Rozdz. w: *Cancer treatment*. Red.: Haskel Ch. M. wyd. 4 S. B. Saunders Company 1995, 421–5.

61. Herndon J.E., Green M. R, Chahinian A. P, Corson J. M., Suzuki Y., Vogelzang N. J.: Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B Chest 1998; 113:723–31.
62. Chahinian A.P., Antman K., Goutsou M., Corson J.M., Suzuki Y., Modeas C., Herndon J.E. 2nd, Aisner J., Ellison R.R., Leone L.: Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 1993;11: 1559–65.
63. Vogelzang N.J., Weissman L.B., Herndon J.E. 2nd, Antman K.H., Cooper M.R., Corson J.M., Green M.R.: Trimetrexate in malignant mesothelioma: A Cancer and Leukemia Group B Phase II study. J Clin Oncol 1994;12: 1436–42.
64. Curran D., Sahnoud T., Therasse P., van Meerbeeck J., Postmus P.E., Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. J Clin Oncol 1998; 16: 145–52.
65. Le G.V., Takahashi K., Karjalainen A., Delgermaa V., Hoshuyama T., Miyamura Y., Furuya S., Higashi T., Pan G., Wagner G.: National use of asbestos in relation to economic development. Environ Health Perspect 2010;118: 116–9.
66. Abratt R.P., White N.W., Vorobiof D.A.: Epidemiology of mesothelioma—a South African perspective. Lung Cancer 2005;49 Suppl 1:S13–5.
67. Nishikawa K., Takahashi K., Karjalainen A., Wen C.P., Furuya S., Hoshuyama T., Todoroki M., Kiyomoto Y., Wilson D., Higashi T., Ohtaki M., Pan G., Wagner G.: Recent mortality from pleural mesothelioma, historical patterns of asbestos use, and adoption of bans: a global assessment. Environ Health Perspect 2008;116: 1675–80.
68. Britton M.: The epidemiology of mesothelioma. Semin Oncol. 2002; 29: 18–25.
69. Kuźdzał J: Komentarz do zaleceń ESMO z 2010r. Medycyna Praktyczna Onkologia. 2010; 22: 86–7.

70. Kowalski D.M., Krawczyk P., Jaśkiewicz P., Badurak P., Krzakowski M.:
Pemetreksed w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego
międzybłoniaka opłucnej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011; 6: 292–300.
71. Krzakowski M.: Postępy w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej *Onkologia w
Praktyce Klinicznej* 2005; 3: 132–40.
72. Jazdon–Karpinska L., Spychalski W.: Trudności diagnostyczne w przypadku
chłonnokotoku w jamie opłucnowej i otrzewnowej u chorego z międzybłoniakiem
opłucnej. *Współczesna Onkologia* 2005; 6: 273–5.
73. Wierusz–Wysocka B., Pisarczyk–Wiza D., Zozulińska D., Jedliński J.: Trzykrotna
tamponada serca w przebiegu nowotworu osierdzia – problemy diagnostyczne i
terapeutyczne *Współczesna Onkologia* 2001; 3: 117–9.
74. Drozdowska A., Kuziemski K., Jassem E., Słomiński J. M.: Trudności w
rozpoznawaniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej — opis przypadków. *Polska
Medycyna Paliatywna* 2005; 4: 81–4.
75. Sas–Kroczyńska B., Pęcak M., Korzeniowski S., Skołyszewski J. Wyniki leczenia
chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w materiale Centrum Onkologii w
Krakowie *Współczesna Onkologia* 2005; 9: 386–92.
76. Peto J., Hodgson J.T., Matthews F.E., Jones J.R.: Continuing increase in mesothelioma
mortality in Britain. *Lancet* 1995;345: 535–9.
77. Peto J., Decarli A., La Vecchia C., Levi F., Negri E.: The European mesothelioma
epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666–72.
78. Price B., Ware A.: Mesothelioma trends in the United States: an update based on
Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003.
Am J Epidemiol 2004;159: 107–12.

79. Lange J.H.: Re: "Mesothelioma trends in the United States: an update based on surveillance, epidemiology, and end results program data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 823.
80. Wagner J.C., Sleggs C.A., Marchand P.: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260–71.
81. Wilczyńska U., Szeszenia–Dąbrowska N.: Nowotwory pochodzenia zawodowego w Polsce w latach 1995–2003 *Medycyna Pracy* 2005; 56: 113–20.
82. Rake C., Gilham C., Hatch J., Darnton A., Hodgson J., Peto J.: Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case–control study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1175–83.
83. López–Ríos F., Illei P.B., Rusch V., Ladanyi M.: Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false–positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet* 2004; 364: 1157–66.
84. Manfredi J.J., Dong J., Liu W.J., Resnick–Silverman L., Qiao R., Chahinian P., Saric M., Gibbs A.R., Phillips J.I., Murray J., Axten C.W., Nolan R.P., Aaronson S.A.: Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. *Cancer Res* 2005; 65: 2602–9.
85. Byrne M.J., Davidson J.A., Musk A.W., Dewar J., van Hazel G., Buck M., de Klerk N.H., Robinson B.W.: Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 25–30.
86. Nowak A.K., Byrne M.J., Williamson R., Ryan G., Segal A., Fielding D., Mitchell P., Musk A.W., Robinson B.W.: A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 87: 491–6.

87. Stebbing J., Powles T., McPherson K., Shamash J., Wells P., Sheaff M.T., Slater S., Rudd R.M., Fennell D., Steele J.P.: The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 63: 94–7.
88. Fennell D.A., Steele J.P., Shamash J., Evans M.T., Wells P., Sheaff M.T., Rudd R.M., Stebbing J.: Efficacy and safety of first- or second-line irinotecan, cisplatin, and mitomycin in mesothelioma. *Cancer* 2007; 109: 93–9.
89. Harvey V.J., Slevin M.L., Ponder B.A., Blackshaw A.J., Wrigley P.F.: Chemotherapy of diffuse malignant mesothelioma. Phase II trials of single-agent 5-fluorouracil and adriamycin. *Cancer* 1984; 54: 961–4.
90. Vogelzang N.J.: Gemcitabine and Cisplatin: Second-Line Chemotherapy for Malignant Mesothelioma? *J Clin Oncol* 1999;17: 2625–8.
91. Giaccone G., O'Brien M.E., Byrne M.J., Bard M., Kaukel E., Smit B.: Phase II trial of ZD0473 as second-line therapy in mesothelioma. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 8:S19–24.
92. Porta C., Zimatore M., Bonomi L., Imarisio I, Paglino C., Sartore-Bianchi A., Mutti L.: Raltitrexed–Oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer* 2005; 48: 429–34.
93. Ramalingam S.S., Belani C.P., Ruel C., Frankel P., Gitlitz B., Koczywas M., Espinoza-Delgado I., Gandara D.: Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 97–101.

94. Manegold C., Symanowski J., Gatzemeier U., Reck M., von Pawel J., Kortsik C., Nackaerts K., Lianes P., Vogelzang N.J.: Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005; 16: 923–7.
95. Jassem J., Ramlau R., Santoro A., Schuette W., Chemaissani A., Hong S., Blatter J., Adachi S., Hanauske A., Manegold C.: Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1698–704.
96. Sørensen J.B., Sundstrøm S., Perell K., Thielsen A.K.: Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 147–52.
97. Tourkantonis I., Makrilia N., Ralli M., Alamara C., Nikolaidis I., Tsimpoukis S., Charpidou A., Kotanidou A., Syrigos K.: Phase II study of gemcitabine plus docetaxel as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma: a single institution study. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 38–42.
98. Zucali P.A., Simonelli M., Michetti G., Tiseo M., Ceresoli G.L., Collovà E., Follador A., Lo Dico M., Moretti A., De Vincenzo F., Lorenzi E., Perrino M., Giordano L., Farina G., Santoro A., Garassino M.: Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75: 360–7.
99. Ribak J., Selikoff I.J.: Survival of asbestos insulation workers with mesothelioma *Br J Ind Med* 1992; 49: 732–5.
100. Sandler A., Gray R., Perry M.C., Brahmer J., Schiller J.H., Dowlati A., Lilenbaum R., Johnson D.H.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50.

101. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., Majlis A., Constenla M., Boni C., Rodrigues A., Fodor M., Chao Y., Voznyi E., Risse M.L., Ajani J.A.: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–7.
102. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthony A., Maraveyas A., Madhusudan S., Iveson T., Hughes S., Pereira S.P., Roughton M., Bridgewater J. ABC-02 Trial Investigators.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*; 362: 1273–81.