

Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w Centrum Onkologii w Krakowie.

Materiał: W latach 1965–2003 w Centrum Onkologii w Krakowie leczono 63 chorych z powodu złośliwego międzybłoniaka opłucnej (MbO). U 43 chorych (64,2 proc.) stwierdzono zaawansowanie w stopniu II–III. Po leczeniu chirurgicznym, które u większości chorych (84,1 proc.) miało charakter paliatywny, stosowano leczenie uzupełniające: chemioterapię i/albo radioterapię. Radioterapia została zastosowana u 46 chorych (73 proc.). Od 1991 r. w radioterapii MbO stosowano mieszaną wiązkę fotonowo-elektronową. Takie leczenie przeprowadzono u 15 chorych. Pozostali chorzy napromieniowani byli wiązką fotonową. Zakres dawek wahał się od 40,5 do 55 Gy.

Metody: Za kryterium oceny wyników przyjęto odsetki 1- i 2-letnich przeżyć całkowitych oszacowane metodą Kaplana-Meiera. Przeprowadzono również analizę czynników prognostycznych.

Wyniki: W grupie chorych leczonych od 1991 r. uzyskano znamienne wyższe odsetki przeżyć całkowitych w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie leczonej wcześniej. W analizie czynników prognostycznych stwierdzono pogorszenie wyników leczenia w przypadku narażenia na azbest, III stopnia zaawansowania.

Podsumowanie: W przypadku MbO obserwujemy stopniową i stałą poprawę wyników leczenia, bez przelomowych odkryć zmieniających radykalnie rezultaty leczenia onkologicznego.

Słowa kluczowe: złośliwy międzybłoniak opłucnej, radioterapia, radioterapia mieszaną wiązką.

Wyniki leczenia chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w materiale Centrum Onkologii w Krakowie

The results of treatment in patients with malignant pleural mesothelioma in the Oncology Centre in Cracow

Beata Sas-Korczyńska¹, Magdalena Pęczak², Stanisław Korzeniowski¹, Jan Skotyszewski¹

¹Klinika Radioterapii, ²Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp

Międzybłoniak opłucnej (MbO) jest rzadko występującym nowotworem złośliwym. Według danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych rocznie rejestrowanych jest 2–3 tys. nowych zachorowań [1]. W Polsce brak jest danych dotyczących liczby zachorowań na MbO. Spowodowane to jest tym, że do września 2002 r. MbO nie był klasyfikowany jako oddzielna jednostka chorobowa [2].

Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi MbO jest ekspozycja na azbest. Od pierwszego kontaktu z azbestem MbO rozwija się przez ok. 35–40 lat. Związek pomiędzy rozwojem MbO i ekspozycją na azbest przedstawia się następująco: u 5 proc. osób narażonych na azbest dochodzi do rozwoju MbO, natomiast u 80 proc. chorych na MbO stwierdza się przebytą ekspozycję na azbest [2].

W Polsce zwiększoną zachorowalność na MbO i inne nowotwory obserwuje się w okolicach Szczucina, gdzie zlokalizowany był zakład produkcji azbestu. Analiza epidemiologiczna wykazała, że jest to obszar klęski ekologicznej, ze względu na stosowanie przez mieszkańców praktycznie niezniszczalnych odpadów azbestowych do celów gospodarczych (utwardzanie dróg, boisk szkolnych oraz jako materiał budowlany) [2].

Innym obszarem zwiększonej zachorowalności na MbO jest prowincja Kairin w Turcji. W tym przypadku jednak występowanie choroby jest związane z ekspozycją na nieazbestowe włókno mineralne – erionit [3].

Innymi czynnikami, które sprzyjają rozwojowi MbO są: wirus SV-40, promieniowanie jonizujące oraz minerały (dwutlenek krzemu, beryl). W przeciwieństwie do raka płuca, palenie papierosów nie jest czynnikiem etiologicznym [2].

Najczęstszymi objawami klinicznymi MbO są: ból w klatce piersiowej, duszność, a w badaniach obrazowych klatki piersiowej stwierdza się obecność wysięku w jamie opłucnowej.

MbO może mieć postać rozlaną lub ograniczoną. W postaci ograniczonej MbO zlokalizowany jest w jednym płacie płucnym, tworzy uszypułowany guz lub rozwija się w szczelinie międzypłatowej. Natomiast w postaci rozlanej stwierdza się masywny naciek nowotworowy, który otacza całą jamę opłucnową i często współistnieje z wysiękiem w jamie opłucnowej [3, 4].

Zaawansowanie kliniczne MbO określane jest przy zastosowaniu systemu Butcharta w modyfikacji Boutina, który przedstawiono w tab. 1. [5].

The aim of this paper is presentation of treatment results in patients with malignant pleural mesothelioma treated in the Oncology Centre in Cracow.

Material: Between 1965 and 2003, 63 patients with malignant mesothelioma were treated in the Oncology Centre in Krakow. Grade II or III were observed in 43 patients (64.2%). The surgical treatment was palliative in the majority of patients (84.1%). After this therapy the patients received an adjuvant therapy: chemotherapy and/or radiotherapy. Forty-six patients (73%) received radiotherapy. Since 1991 the mixed beam was used in radiotherapy of malignant mesothelioma. This treatment was performed in 15 patients, and other patients received the photon beam radiotherapy. The range of doses was from 40.5 Gy to 55 Gy.

Methods: The 1- and 2-year overall survival rates were estimated with the Kaplan-Meier method. The analysis of prognostic factors was also performed.

Results: We observed better results in patients treated from 1991 in comparison with the results observed in patients treated earlier. The analysis of prognostic factors showed that exposure to asbestos and grade III of the clinical stage had a worsening influence on the treatment results.

Summary results: A gradual improvement of the treatment results was observed without critical discoveries which radically change the results of oncological treatment.

Key words: malignant pleural mesothelioma, radiotherapy, mixed beam radiotherapy.

Podstawą rozpoznania MbO jest badanie histopatologiczne. Wyróżnia się 3 typy histologiczne MbO: nabłonkowy, mięsakowy i mieszany, których częstość stanowi odpowiednio: 55–65 proc., 15 proc., 20–35 proc. W diagnostyce histologicznej konieczne jest różnicowanie nabłonkowego typu MbO z gruczolakorakiem. W tym celu stosowane są badania histochemiczne, immunohistochemiczne oraz badania w mikroskopie elektronowym. Ordóñez i wsp. aktualnie uważają, że najlepszymi markerami MbO są: kalretynina, CK5/CK6 i WT-1, natomiast CEA, B72.3i MOC-31 zliczają do tzw. markerów negatywnych. Według tych autorów zastosowanie 4 wybranych markerów jest wystarczające do prawidłowego rozpoznania MbO [2, 3, 6].

Leczenie MbO zazwyczaj ma charakter paliatywny, a jego wyniki są niezadowalające. Podstawową metodą leczenia MbO jest chirurgia [3, 7]. U chorych w I° i II° zaawansowania zabieg operacyjny polega na usunięciu opłucnej żebrowej i śródpiersiowej, płuca, opłucnej kopuły przepony i osierdzia po stronie zajętej przez nowotwór (tzw. *pleuro-perikardio-diafragma-pneumonektomia*). W przypadkach bardziej zaawansowanego MbO (III°–IV°) zabieg ma charakter paliatywny, polegający na usunięciu zmienionej nowotworowo opłucnej i osierdzia od szczytu płuca do przepony (tzw. *pleurektomia*). Celem takiego postępowania jest zapobieganie gromadzeniu się płynu w jamie opłucnowej oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych. W bardzo zaawansowanych przypadkach zabieg ogranicza się do pobrania z nacieku materiału do badania histologicznego [3].

Leczenie chirurgiczne MbO zazwyczaj jest niedoszczędne, dlatego też często jest kojarzone z chemioterapią i radioterapią [7–10].

W czasie ostatnich 40 lat w diagnostyce i metodach leczenia MbO zachodziły zmiany. Zastosowanie tomografii komputerowej oraz wideotorakoskopii w diagnostyce przyczyniło się do dokładniejszej oceny stopnia zaawansowania MbO. W tym okresie również zachodziły zmiany w postępowaniu terapeutycznym MbO. Dotyczyły one przede wszystkim chemioterapii i radioterapii.

Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia chorych na MbO leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie ze szczególnym uwzględnieniem roli radioterapii.

Materiał i metody

Od września 1965 r. do września 2003 r. w Centrum Onkologii w Krakowie leczono 63 chorych z powodu złośliwego międzybłoniaka opłucnej (MbO). W tab. 2. przedstawiono charakterystykę kliniczną grupy 63 chorych leczonych z powodu MbO.

Od 1991 r. w Centrum Onkologii w Krakowie w radioterapii MbO stosowana jest mieszana wiązka fotonowo-elektronowa [11]. Spośród wszystkich 63 chorych na MbO wyodrębniono więc grupę 31 chorych, którzy leczeni byli od 1991 r. W tab. 3. przedstawiono charakterystykę kliniczną grupy 31 chorych leczonych w latach 1991–2003 i porównano ją z grupą chorych leczonych wcześniej, w latach 1965–1990.

Porównanie rozkładu parametrów klinicznych chorych leczonych w latach 1965–1990 i 1991–2003 wskazuje, że nie różnią się w sposób statystycznie istotny pod względem: wieku, stanu sprawności wg Karnofsky'ego, typu histologicznego, częstości ekspozycji na azbest.

W grupie 31 chorych leczonych w latach 1991–2003 było 17 kobiet i 14 mężczyzn, w stanie ogólnym dobrym (Karnofsky: 70–100, średnia: 72,6, mediana: 70). U wszystkich chorych pierwotnie zastosowano leczenie chirurgiczne, z czego u 10 chorych zabieg polegał na wykonaniu *pleuro-perikardio-diafragma-pneumonektomii*.

Po leczeniu chirurgicznym u 16 chorych zastosowano adjuwantową chemioterapię wg schematów zawierających doksorubicynę, a u 27 chorych prze-

Tabela 1. System oceny stopnia zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej wg Butcharta w modyfikacji Boutina [5]
Table 1. The staging system of malignant pleural mesothelioma according to Butchart with Boutin's modification

Stopień zaawansowania	Opis
I A	nowotwór ograniczony do opłucnej żebrowej lub przeponowej (bez naciekania opłucnej trzewnej) po jednej stronie klatki piersiowej
I B	nowotwór ograniczony do opłucnej żebrowej, przeponowej, trzewnej, naciekający płuco lub osierdzie po jednej stronie klatki piersiowej
II	nowotwór nacieka ścianę klatki piersiowej lub struktury śródpiersia (przetyk, serce, przeciwległą opłucną) lub obecne są przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia
III	nowotwór przechodzi przez przeponę i nacieka otrzewną lub obecne są przerzuty w węzłach chłonnych poza klatką piersiową
IV	obecne są krwipochodne przerzuty odległe

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna i zastosowane metody leczenia w grupie 63 chorych na MbO leczonych w latach 1965–2003 w Centrum Onkologii w Krakowie

Table 2. The clinical characteristic and treatment methods in 63 patient with malignant pleural mesothelioma (MPM) treated between 1965 and 2003 in Oncology Centre in Kraków

Parametr		Liczba chorych	Proc.
wiek [lata]	zakres: 16–71	średnia: 48,6	mediana: 51
płeć	mężczyźni kobiety	35 28	56,0 44,0
kontakt z azbestem	tak nie	20 43	31,7 68,3
stopień zaawansowania (TNM)	I A I B II III IV nieokreślony	1 14 33 10 0 5	1,5 20,9 49,3 14,92 – 7,5
typ histologiczny	nabłonkowy mięsakowy mieszany nieokreślony	38 1 13 11	60,3 1,6 20,6 17,5
leczenie chirurgiczne	radykałne paliatywne	10 53	15,9 84,1
radioterapia	tak nie wiązka fotonowa wiązka mieszana	46 17 31 15	73,0 27,0 73,7 26,3
dawka całkowita [Gy]	zakres: 40,5–55,0	średnia: 41.78	mediana: 45

prowadzono radioterapię, z czego u 24 chorych miała ona charakter radykalny, a u pozostałych 3 chorych paliatywny.

W grupie chorych napromienianych radykalnie, w radioterapii stosowano mieszaną wiązkę: fotonowo-elektronową (15 chorych) oraz wiązkę fotonową (9 chorych).

Napromienianie mieszaną wiązką: fotonowo-elektronową polega na zastosowaniu fotonów o energii 6–10 MV oraz elektronów o indywidualnie dobranej energii w zależności od grubości ściany klatki piersiowej i nacieku nowotworowego. Planowanie leczenia odbywa się z wykorzystaniem warstw tomografii komputerowej. W napromienianiu wiązką

fotonową stosowana jest technika dwóch naprzeciwległych pól obejmujących kliniczny obszar do napromieniania (CTV), w którego skład wchodzi cała jama opłucnowa i przepona z 1-cm marginesem otaczających tkanek zdrowych. W celu ograniczenia dawki na narządy krytyczne stosowane są indywidualne ostony: tkanki płucnej oraz serca (przy napromienianiu lewej połowy klatki piersiowej) lub wątroby (przy napromienianiu prawej połowy). W następnym etapie, te obszary opłucnej, które były ostonięte przy napromienianiu fotonami, napromieniane są wiązką elektronową o indywidualnie dobranej energii, zależnej od grubości ściany klatki piersiowej i nacieku MbO. Zalecana dawka cał-

kwota na obszar jamy opłucnej (CTV) wynosi 45–50 Gy i jest frakcjonowana klasycznie. Możliwe jest podwyższenie dawki przy zastosowaniu wiązki elektronowej lub brachyterapii na zmniejszony obszar obejmujący naciek nowotworowy z marginesem tkanek zdrowych [11–13].

Opisaną powyżej technikę radioterapii MbO zastosowano u 15 chorych spośród 24, u których przeprowadzono radioterapię (w grupie leczonej w latach 1991–2003). Zastosowana tutaj dawka całkowita wahała się od 43,5 do 54 Gy (średnia: 46,66 Gy, mediana: 45 Gy).

Pozostałych 9 chorych, spośród 24, napromienianych było wiązką fotonową o energii 6 MV. Stosowano tutaj technikę dwóch pól naprzeciwległych obejmujących całą jamę opłucnową po stronie zajętej przez nowotwór. Zakres dawek wahał się od 42 Gy do 50,4 Gy (średnia: 45,33 Gy, mediana: 45 Gy).

Za kryterium oceny wyników przyjęto odsetki 1- i 2-letnich przeżyć całkowitych. Wyniki oszacowano, stosując metodę Kaplana-Meiera. Ponadto przeprowadzono analizę czynników prognostycznych, stosując model Coxa.

Wyniki uzyskane w grupach chorych leczonych w latach 1965–1990 i 1991–2003 porównano stosując test log-rank.

Wyniki

Okres obserwacji w grupie 31 chorych na MbO leczonych w latach 1991–2003 wynosił od 5 do 56 mies. (mediana: 12 mies.). W tym czasie 29 chorych zmarło z powodu progresji choroby nowotworowej, 2 chorych żyje (u jednego nie stwierdza się objawów choroby, u drugiego stwierdzono wznowę w obrębie klatki piersiowej).

Na ryc. 1. przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego, a w tab. 4. zestawiono wyniki leczenia 31 chorych leczonych w latach 1991–2003 w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie 32 chorych leczonych we wcześniejszym okresie w latach 1965–1990.

Mediana przeżycia w grupie leczonych w latach 1991–2003 była dłuższa (12 mies.) w porównaniu z grupą chorych leczonych wcześniej (7 mies.).

W grupie chorych leczonych w latach 1991–2003 stwierdzono wyższe odsetki przeżyć 1- i 2-letnich (odpowiednio: 48,4 proc. i 22,6 proc.) w porównaniu z wynikami uzyskanymi u chorych leczonych wcześniej (odpowiednio: 31,3 proc. i 12,5 proc.).

W całej grupie 63 chorych na MbO leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie przeprowadzono analizę wpływu czynników prognostycznych na wyniki leczenia. Wyniki tej analizy zestawiono w tab. 5.

W przeprowadzonej analizie nie wykazano istotnego statystycznie wpływu jakiegokolwiek czynnika prognostycznego na wyniki leczenia. Obserwuje się jedynie tendencję do pogorszenia wyników leczenia w przypadku: obecności narażenia na azbest, zaawansowania klinicznego w stopniu III oraz niezastosowania leczenia adjuwantowego.

U chorych na MbO leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie stwierdzono dobrą tolerancję zastosowanego leczenia. W trakcie radioterapii nie obserwowano nasilonych wczesnych odczynów popromiennych. Nie stwierdzono również rozwoju późnych odczynów popromiennych, co

Tabela 3. Charakterystyka grup chorych na MbO: 31 leczonych w latach 1991–2003 i 32 leczonych w latach 1965–1990

Table 3. The characteristics of two groups of patients with MPM: 31 patients treated between 1991 and 2003, and 32 patients treated between 1965 and 1990

Parametr	Chorzy na MbO leczeni w latach			
	1991–2003		1965–1990	
	L. chorych	Proc.	L. chorych	Proc.
liczba chorych	31	49,2	32	50,9
płeć:				
• kobiety	17	54,8	11	34,4
• mężczyźni	14	45,2	21	65,6
typ histologiczny:				
• nabłonkowy	19	61,3	19	59,4
• mięsakowy	1	3,2	–	–
• mieszany	7	22,6	6	18,8
• nieokreślony	4	12,9	7	21,9
stopień zaawansowania:				
• I A	–	–	1	3,1
• I B	11	35,5	3	9,4
• II	15	48,4	18	56,3
• III	4	12,9	6	18,8
• IV	–	–	–	–
• nieokreślony	1	3,2	4	12,5
leczenie chirurgiczne:				
• radykalne	10	32,3	–	–
• paliatywne	21	67,7	32	100,0
radioterapia:				
• tak	27	87,1	19	59,4
• nie	4	12,9	13	40,6
radioterapia:				
• radykalna	24	88,9	14	73,7
• paliatywna	3	11,1	5	26,3
wiązka promieniowania*:				
• mieszana	15	62,5	–	–
• fotonowa	9	37,5	14	100,0

* dotyczy chorych napromienianych radykalnie

mogło być związane ze stosunkowo krótkim okresem obserwacji wynikającym z krótkiego przeżycia chorych po leczeniu (mediana 12 mies.).

Dyskusja

Wyniki leczenia MbO są niezadowolające. Większość chorych umiera w czasie pierwszego roku po zakończeniu leczenia. W celu poprawy wyników leczenia MbO prowadzono liczne badania, które najczęściej dotyczyły radioterapii i chemioterapii [8–10, 12–16].

W przypadku stosowania radioterapii w leczeniu MbO zalecane jest stosowanie dawek w zakresie 40–50 Gy na potowę klatki piersiowej i śródpiersie przy użyciu mieszanej wiązki fotonowo-elektronowej z możliwością podwyższeniem dawki na obszar guza do 55 Gy przy zastosowaniu klasycznej frakcjonacji dawki. Yajnik i wsp. zwrócili uwagę, że takie leczenie pozwala na uzyskanie przeżycia bezobjawowego wynoszącego 17–85 mies. (średnio: 55 mies.) i jest

Tabela 4. Porównanie wyników leczenia 2 grup chorych na MbO leczonych w latach 1991–2003 i 1965–1990 (test *log-rank*)

Table 4. The comparison of treatment results in two group patients with MPM treated between 1991 and 2003, and between 1965 and 1990 (*log-rank test*)

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego [proc.]	Chorzy leczeni w latach		p
	1965–1990	1991–2003	
roczne	31,3	48,4	0,0377
2-letnie	12,5	22,6	

dobrze tolerowane. Uzyskane wyniki wskazują na dobry efekt paliatywny takiego postępowania [11, 13].

W celu poprawy wyników leczenia MbO prowadzono badania nad zastosowaniem różnych schematów hipo- lub hiperfrakcjonacji dawki w radioterapii [9, 15].

Lars i wsp. porównali wyniki radioterapii frakcjonowanej klasycznie i po zastosowaniu alternatywnych sposobów frakcjonacji dawki. Uzyskano następujące odsetki przeżyć całkowitych: 2-letnich – 21 proc., 5-letnich – 9 proc. Mała liczebność grup chorych nie pozwoliła jednak jednoznacznie określić wpływu sposobu frakcjonacji dawki na wyniki leczenia [15].

Jednym z częstych powikłań po biopsji u chorych na MbO jest wszczepienie komórek nowotworowych wzdłuż torów igieł biopsyjnych, co sprzyja rozwojowi wznowy w tym terenie. Aby zapobiec rozwojowi tego powikłania, w czasie 10–15 dni po zabiegu chirurgicznym, stosowana jest radioterapia według schematu hipofrakcjonacji dawką 21 Gy podaną w 3 frakcjach. Postępowanie takie wpływa na zmniejszenie częstości wznów w tym obszarze o ok. 40 proc. [17].

Obecnie podejmowane są próby zastosowania napromieniania z wykorzystaniem modulacji natężenia wiązki

Tabela 5. Zestawienie wyników analizy czynników prognostycznych u chorych na MbO leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie

Table 5. The results of analyses of prognostic factors performed in patients with MPM treated in Oncology Centre in Kraków

Czynnik	Liczba chorych	Całkowite przeżycie [proc.]		Mediana przeżycia [mies.]	p
		roczne	2-letnie		
płeć:					
• kobiety	28	58,8	23,5	14	0,3850
• mężczyźni	35	35,7	21,4	9	
typ histologiczny:					
• nabłonkowy	38	63,2	36,8	17	0,1754
• mięsakiowy	1	–	–	–	
• mieszany	13	33,3	0	9	
• nieokreślony	11	25,0	0	6	
TNM:					
• I A	1	–	–	–	0,9081
• I B	14	45,5	18,2	11	
• II	33	53,3	26,7	12	
• III	10	25,0	0	9	
• nieokreślony	5	–	–	–	
leczenie chirurgiczne:					
• radykalne	10	50,0	30,0	14	0,9889
• paliatywne	53	47,6	19,0	12	
radioterapia:					
• tak	46	48,1	25,9	11	0,5451
• nie	17	50,0	0	9	
radioterapia:					
• radykalna	38	45,8	29,2	12	0,9573
• paliatywna	8	16,7	0	9	
efekt radioterapii:					
• stabilizacja	34	50,0	30,4	12	0,9116
• progresja	4	47,8	0	9	
• nieoceniony	8	–	–	–	
chemioterapia:					
• tak	17	52,9	29,4	12	0,3077
• nie	21	42,9	14,3	11	
zastosowanie doksorubicyny:					
• tak	16	56,3	31,3	13	0,1620
• nie	21	40,0	13,3	10	
kontakt z azbestem:					
• tak	20	50,0	30,0	12	0,9573
• nie	43	47,6	19,0	10	

(IMRT) w leczeniu pooperacyjnym u chorych na MbO. Zastosowanie IMRT umożliwia uzyskanie równomiernego rozkładu dawki w obszarze CTV oraz ograniczenie dawki na narządy krytyczne. Metoda ta umożliwia zwiększenie dawki do 60 Gy podanej na teren guza [12].

Drugą metodą stosowaną adjuwantowo u chorych na MbO jest chemioterapia. Jednym ze skutecznych leków stosowanych w monoterapii MbO jest dokсорubicyna, której zastosowanie pozwala na uzyskanie pozytywnych odpowiedzi u 16 proc. chorych [8, 18]. Innymi stosowanymi lekami są: interferon alfa, po którym u 19–29 proc. chorych obserwowana jest pozytywna odpowiedź oraz metotreksat w wysokich dawkach, który jest skuteczny u 37 proc. leczonych chorych [7].

W leczeniu MbO stosowane są również wielolekowe schematy chemioterapii, w skład których wchodzi najczęściej oprócz dokсорubicyny także cisplatyna i/albo metotreksat. Takie leczenie związane jest jednak z ryzykiem rozwoju powikłań hematologicznych, kardiologicznych i nefrologicznych [14].

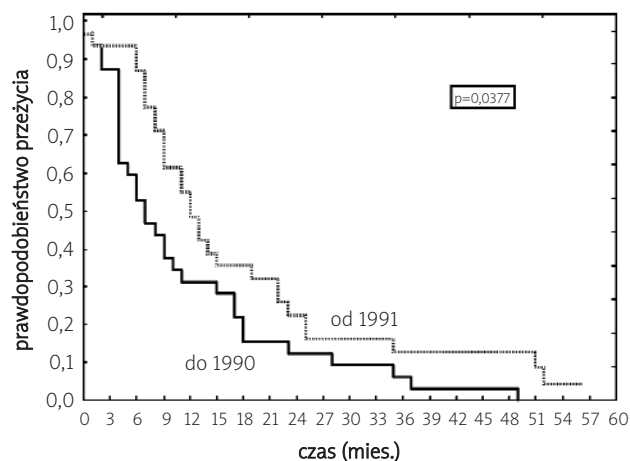
Poprawę wyników leczenia u chorych na MbO obserwowano po zastosowaniu pemetreksu, który jest cytostatykiem przeciwfolianowym, hamującym działanie enzymów na drodze syntezy kwasów nukleinowych. Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano dwie grupy chorych na MbO otrzymujących: pemetreksed (500 mg/m²) i cisplatyna (75 mg/m²) versus cisplatyna (75 mg/m²). Uzyskane wyniki wskazują na pozytywny wpływ zastosowania pemetreksu na wyniki leczenia chorych na MbO. W grupie chorych otrzymujących pemetreksed u 41,3 proc. uzyskano pozytywne odpowiedzi na zastosowane leczenie, w porównaniu z 16,7 proc. w grupie kontrolnej, która otrzymywała wyłącznie cisplatynę. Zastosowanie pemetreksu wpływa również na wydłużenie czasu przeżycia u chorych na MbO [16, 19].

W leczeniu MbO podejmowane są także próby stosowania hipertermii skojarzonej z doopłucnowym podawaniem cisplatyny [20, 21]. Yellin i wsp. po zastosowaniu takiego leczenia 2-letnie przeżycia obserwowali u 63 proc. chorych, a 3-letnie u 44 proc. chorych na MbO. Należy zwrócić uwagę, że takie leczenie związane jest ze znaczną toksycznością [21].

Szersze zastosowanie bardziej radykalnych zabiegów chirurgicznych, wprowadzenie nowej techniki radioterapii oraz schematów wielolekowej chemioterapii z udziałem dokсорubicyny wpłynęło na poprawę wyników leczenia chorych na MbO w Centrum Onkologii w Krakowie po 1991 r. Stwierdziliśmy poprawę przeżyć chorych leczonych po 1991 r. w stosunku do chorych leczonych we wcześniejszym okresie o 17 proc. w 1. roku i o 10 proc. w 2. roku po leczeniu, przy dobrej tolerancji zastosowanego leczenia.

Do uzyskania lepszych wyników leczenia mogła przyczynić się również większa liczba chorych na mniej zaawansowanego MbO, leczonych po 1991 r., wynikająca z zastosowania nowych metod diagnostyki obrazowej.

W podsumowaniu można stwierdzić, że w przypadku MbO mamy do czynienia z podobną sytuacją, jak u większości chorych na pozostałe nowotwory, tj. ze stopniową i stałą poprawą wyników leczenia bez przełomowych odkryć zmieniających radykalnie rezultaty terapii onkologicznej. Niestety, obserwowana poprawa wyników leczenia chorych na MbO jest niewielka w porównaniu z niektórymi innymi nowotworami.



Ryc. 1. Krzywe przeżycia całkowitego w 2 grupach chorych na MbO leczonych w Centrum Onkologii w Krakowie w latach: 1965–1990 oraz 1991–2003

Fig. 1. The overall survival in two groups of patients with MPM treated in Oncology Centre in Kraków in two periods: 1965–1990, and 1991–2003

Piśmiennictwo

- Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 1-9.
- Szeszenia-Dąbrowska N. Ryzyko zdrowotne ekspozycji zawodowej i środowiskowej. Diagnostyka chorób azbestozależnych. Wydawnictwo Naukowe Akapit, Kraków 2004.
- Kittle CF. Mesothelioma: diagnosis and management. Year Book Medical Publication, Chicago 1987.
- Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, Mason AC, Fleming MV, White CC, Krasna MJ. From the archives of the AFIP. Malignant pleural mesothelioma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16: 613-44.
- Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 1993; 72: 394-404.
- Drozdowska A. Złośliwy międzybłoniak opłucnej – postępy w rozpoznawaniu i leczeniu. *Współcz Onkol* 2003; 9: 676-83.
- De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: principles & practice of oncology*. Lippincott-Raven Publ. 1997.
- Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1007-17.
- Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122 (4): 788-95.
- Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3451-3457.
- Kutcher GJ, Kestler C, Greenblatt D, Brenner H, Hilaris BS, Nori D. Technique for external beam treatment for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1747-52.
- Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, et al. Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 606-16.
- Yajnik S, Rosenzweig KE, Mychalczak B, et al. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1319-26.
- Parra HS, Tixi L, Latteri F, et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and

- the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). Task Force (FONICAP). *Cancer* 2001; 92: 650-6.
15. Holsti LR, Pyrhonen S, Kajanti M, et al. Altered fractionation of hemithorax irradiation for pleural mesothelioma and failure patterns after treatment. *Acta Oncol* 1997; 36: 397-405.
 16. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
 17. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1234-44.
 18. Kosty MP, Herndon JE 2nd, Vogelzang NJ, Kindler HL, Green MR. High-dose doxorubicin, dexrazoxane, and GM-CSF in malignant mesothelioma: a phase II study-Cancer and Leukemia Group B 9631. *Lung Cancer* 2001; 34: 289-95.
 19. Rusch VW. Pemetrexed and cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a new standard of care? *J Clin Oncol* 2003; 21: 2629-30.
 20. Schouwink H, Rutgers ET, van der Sijp J, et al. Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumonectomy in patients with malignant pleural mesothelioma: dose finding and toxicity results. *Chest* 2001; 120: 1167-1174.
 21. Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer* 2001; 92: 2197-203.

Adres do korespondencji

dr med. **Beata Sas-Korczyńska**
Klinika Radioterapii
Centrum Onkologii
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. +48 12 422 99 00 w. 363
faks +48 12 422 66 80
e-mail: z5korczy@cyf-kr.edu.pl