

Międzybłoniak opłucnej jest rzadkim, źle rokującym nowotworem. Stanowi trudny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Ustalenie rozpoznania często bywa opóźnione z powodu niecharakterystycznych objawów klinicznych, dużej zmienności obrazu radiologicznego oraz podobieństwa obrazu mikroskopowego do innych nowotworów, szczególnie gruczolakoraka. Za rozstrzygające uważa się badanie histopatologiczne i immunohistochemiczne materiału pobranego drogą torakoskopii. Mimo że stosowane markery są coraz bardziej czułe, nie zidentyfikowano dotychczas przeciwciała swoistego wyłącznie dla międzybłoniaka opłucnej, zatem jego różnicowanie wciąż stwarza trudności.

Pomimo rozwoju nowych metod, wyniki leczenia międzybłoniaka opłucnej są ciągle złe. Radykalne leczenie skojarzone (pleuropneumonektomia z uzupełniającą chemio- i radioterapią) dotyczy niewielkiej części chorych, u których nowotwór rozpoznano we wczesnej fazie. Pewne nadzieje budzą nowe leki cytostatyczne, pod wpływem których można uzyskać względnie wysoki odsetek odpowiedzi. Spośród nowych schematów leczenia najbardziej obiecujące wydaje się skojarzenie pemetrekseidu i cisplatyny, które pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia oraz poprawę czynności płuc i jakości życia. Radioterapia odgrywa istotną rolę w paliatywnym leczeniu bólu ściany klatki piersiowej, spowodowanego przez naciek nowotworowy oraz w zapobieganiu wznowom miejscowym po zabiegach chirurgicznych, zarówno diagnostycznych, jak i leczniczych. Duszność spowodowaną obecnością płynu w jamie opłucnej można zmniejszyć stosując chemiczną pleurodezę, dekortykację, usunięcie opłucnej ściennej lub zespolenie opłucnowo-otrzewnowe. Trwają badania nad oceną skuteczności nowych metod leczenia – terapii fotodynamicznej, immunoterapii i terapii genowej.

Słowa kluczowe: złośliwy międzybłoniak opłucnej, leczenie operacyjne, radioterapia, chemioterapia, immunoterapia, terapia fotodynamiczna, terapia genowa.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

– postępy w rozpoznawaniu i leczeniu

Malignant mesothelioma of the pleura

– progress in diagnostics and treatment

Adrianna Drozdowska

Katedra Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku

WPROWADZENIE

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (MO) jest względnie rzadkim, źle rokującym nowotworem. Wyróżnia się 3 typy histologiczne MO: nabłonkowopodobny (55–65 proc.), mięsakopodobny (10–15 proc.) i mieszany (20–35 proc.). Spośród czynników ryzyka rozwoju tego nowotworu najlepiej udokumentowane jest narażenie na azbest i zakażenie wirusem SV40 [1–3]. Do czynników o mniejszym znaczeniu zalicza się kontakt z innymi włóknami mineralnymi (np. erionit), przewlekły stan zapalny, promieniowanie jonizujące oraz predispozycje genetyczne [3, 4].

ROZPOZNAWANIE

Objawy MO są zwykle mało charakterystyczne. Najczęściej jest to ból klatki piersiowej oraz stopniowo nasilająca się duszność. Rzadziej występują gorączka, pocenie się, krwiotłucie, kaszel lub ubytek masy ciała. Z reguły guzowi towarzyszy masywny wysięk opłucnowy [5].

Obecność nacieków i/lub płynu w jamie opłucnowej stwierdza się najczęściej na podstawie radiologicznego zdjęcia klatki piersiowej, a ocenę zasięgu nowotworu przeprowadza się na podstawie tomograficznego badania klatki piersiowej [6]. Szczególnie przydatną metodą oceny węzłów chłonnych i odległych przerzutów jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET) [7,

8]. Badanie to jest jednak trudno dostępne w naszym kraju.

Cytologiczne badanie płynu oraz przezskórna biopsja igłowa mają niską czułość (odpowiednio 26 proc. i 21 proc.) i nie pozwalają na ustalenie rozpoznania [5, 9]. Rozstrzygające znaczenie ma histopatologiczna ocena wycinków pobranych w trakcie torakoskopii lub za pomocą igły Abramsa [9]. Pewne utrudnienie w rozpoznaniu mogą stanowić zrosty, uniemożliwiające swobodny dostęp do jamy opłucnej [9, 10].

Pomimo pobrania dostatecznej ilości materiału, ostateczne histopatologiczne rozpoznanie MO może być trudne. Istotnym problemem jest zwłaszcza różnicowanie nabłonkowopodobnego typu MO z gruczolakorakiem płuca (ACA) naciekającym opłucną oraz z przerzutami gruczolakoraków o pierwotnej lokalizacji w innych narządach. Zazwyczaj do ustalenia ostatecznego rozpoznania oprócz barwienia hematoksyliną i eozyną, konieczne jest zastosowanie dodatkowych technik, takich jak barwienia histochemiczne i immunohistochemiczne oraz badanie w mikroskopie elektronowym [11]. Spośród nich najważniejszym w różnicowaniu MO i innych guzów o podobnej budowie histologicznej jest badanie immunohistochemiczne. Ponieważ nie zidentyfikowano dotychczas markera swoistego wyłącznie dla MO, standardowo stosu-

Malignant mesothelioma of the pleura is a rare neoplasm with a poor prognosis. This tumor constitutes a difficult diagnostic and therapeutical problem. Diagnosis is often delayed due to nonspecific clinical symptoms, a variety of radiological images and a similarity to other neoplasms particularly adenocarcinoma in microscopical evaluation. The mainstay of diagnosis is histological and immunohistochemical analysis of microscopic samples obtained during thoracoscopy. However, in spite of the development of highly specific and sensitive antibodies, differentiation between mesothelioma and adenocarcinoma still remains difficult.

Despite progress in therapy, the outcome in pleural mesothelioma is still unsatisfactory. Radical treatment including pleuropneumectomy followed by chemotherapy and radiotherapy is possible in only a small group of patients with early diagnosis. Recently introduced new chemotherapeutic agents have been demonstrated to produce relatively high response rates (up to 30%). The most active combination so far (pemetrexed and cisplatin) improves the overall survival, pulmonary function and quality of life. Radiotherapy plays an important role in the palliative treatment of the chest pain and is used as an adjuvant to surgery. Palliative therapy including chemical pleurodesis, decortication, parietal pleurectomy and pleuroperitoneal shunting, are relatively efficient in the relieving of effusion-caused dyspnea. Novel treatment approaches (photodynamic therapy, immunotherapy and gene therapy) in the management of pleural mesothelioma are currently a matter of clinical investigation.

Key words: malignant mesothelioma of the pleura, surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, photodynamic therapy, gene therapy

je się zestaw kilku przeciwciał, co zwiększa wiarygodność oceny. W różnicowaniu MO i ACA stosuje się markery charakterystyczne dla MO, z których największą wartość diagnostyczną mają kalretynina [12–14], trombomodulina [12, 15] i cytokeratyna 5/6 [16] oraz markery swoiście identyfikujące ACA, takie jak CEA, Leu-M1 [CD15], Ber-EP4, E-cadheryna i B 72.3. Uważa się, że najbardziej użytecznym markerem w rozpoznawaniu MO jest kalretynina. W badaniu Dogioni i wsp. [13] obejmującym 44 chorych na MO, czułość tego markera wynosiła 100 proc., podczas gdy u 294 chorych na gruczolakoraka o różnym punkcie wyjścia, dodatnie barwienie na obecność kalretyniny stwierdzono tylko w 28 przypadkach. Wg Carella i wsp. [17] najwyższą dokładność diagnostyczną (>98 proc.) zapewnia jeden z dwóch następujących zestawów: Ber-Ep4 + CK 5/6 + kalretynina lub Ber-EP4 + CK5/6 + CEA. Z kolei Leers i wsp. [18] wykazali, że najwyższą swoistość (dla ACA – 100 proc., dla MO – 91 proc.) i czułość (dla MO – 100 proc., dla ACA – 91 proc.) ma połączenie E-cadheryny i kalretyniny. W ostatnich latach prowadzono intensywne badania nad wartością diagnostyczną wielu innych markerów w różnicowaniu MO i ACA, takich jak OV 632, HBME-1, CD44, Ca-125, SM3, AMAD 1 i 2, K1, Mab 45, jednak dotychczas nie potwierdzono jednoznacznie ich przydatności w rozpoznawaniu MO.

Badanie immunohistochemiczne z zastosowaniem cytokeratyny i kalretyniny odgrywa też istotną rolę w różnicowaniu międzybłoniaka mięsakopodobnego i guzów tkanki łącznej [19–21]. Wg Attanoos i wsp. [19] połączenie cytokeratyny AE1/AE3 z kalretyniną łączy wysoką czułość (77 proc. – AE1/AE3) z wysoką swoistością (100 proc. – kalretynina) w wykrywaniu MO. Inne markery, takie jak trombomodulina i cytokeratyna 5/6 mają, w połączeniu z kalretyniną, mniejsze znaczenie w różnicowaniu tych dwóch guzów [19, 21].

Trudności, nawet przy zastosowaniu badań immunohistochemicznych, może stwarzać różnicowanie typu mięsakopodobnego i nabłonkowopodobnego MO oraz złośliwego rozrostu z odczynową proliferacją mezotelium. Poszukuje się nowych różnicujących markerów (P170 *glycoprotein, epithelial membrane antigen, platelet-derived growth factor receptor beta* – PDGFR-beta), jednak wyniki dotychczasowych badań są niejednoznaczne lub sprzeczne [22].

Za skuteczną metodę rozpoznawania MO uważa się badanie w mikroskopie elektronowym. Swoistym ultrastrukturalnym markerem typu nabłonkowopodobnego jest obecność długich, cienkich, rozgałęziających się mikrokosmków, których stosunek długości do średnicy wynosi 15,7–19,7 (podczas gdy dla gruczolakoraka – 2,5–9,1) [23–25]. Do innych typowych cech międzybłoniaka zalicza się duże ilości tonofilamentów oraz bezpośredni kontakt mikrokosmków z włóknami kolagenowymi przez ubytki w błonie podstawnej.

LECZENIE

MO jest nowotworem o niewielkim odsetku trwałych wyleczeń. Ocena skuteczności poszczególnych metod leczenia jest utrudniona z uwagi na niewielką liczbę badań z losowym doбором chorych.

Leczenie operacyjne

Radykalny zabieg operacyjny – jedyna metoda stwarzająca szansę wyleczenia – jest możliwy tylko w I stopniu zaawansowania choroby. Nadal istnieją kontrowersje dotyczące zakresu zabiegu gwarantującego jego doszczętność. Według większości autorów konieczne jest usunięcie *en block* opłucnej ściennej i płucnej, płuca, osierdzia oraz kopyły przepony po stronie zajętej przez nowotwór (bez otwierania jamy opłucnej – ang. *extrapleural pneumectomy*, EPP) [26]. Metoda ta obciążona jest jednak wieloma poważnymi powikłaniami w postaci

przecieków oskrzelowych, ropniaka, wynaczynienia chłoni do jamy klatki piersiowej arytmii oraz niewydolności oddechowej [27]. Śmiertelność okołooperacyjna jest również wysoka, w granicach od 5 do 35 proc. W ostatnich latach, wraz z nabywaniem doświadczenia, odpowiednim dobozem chorych i wyższym standardem opieki pooperacyjnej, odsetek ten jest jednak coraz niższy [27].

Dotychczas nie przeprowadzono żadnych randomizowanych badań porównujących skuteczność EPP z pleuropneumonektomią [28]. Z reguły ten drugi typ zabiegu stosowany jest jako etap leczenia skojarzonego, co może w pewnym stopniu zapobiegać nawrotom [28]. W latach 1980–1995 przeprowadzono badanie obejmujące 120 chorych na MO, u których skojarzono pleuropneumonektomię z uzupełniającą chemio- i radioterapią. Śmiertelność okołooperacyjna wynosiła 5 proc., a powikłania wystąpiły u 22 proc. chorych. Dwu- i pięcioletnie przeżycia uzyskano odpowiednio u 45 proc. i 22 proc. chorych, a mediana czasu przeżycia wynosiła 21 mies. Chorzy z nabłonkowopodobnym typem nowotworu i bez przerzutów do węzłów chłonnych mieli najlepsze rokowanie (odpowiednio 74 proc. i 39 proc. 2- i 5-letnich przeżyć). Najgorsze wyniki uzyskano u chorych z mięsakopodobnym lub mieszanym typem międzybłonniaka (udział przeżyć 5-letnich odpowiednio 20 proc. i 0 proc.) [29].

Leczenie chirurgiczne może mieć w MO także paliatywny charakter. Podstawowym wskazaniem jest nawracający płyn w jamie opłucnej. Gdy masa nowotworu wypełnia jamę opłucnej, wykonuje się całkowitą pleurektomię – dekortykację (ang. *debulking surgery*), polegającą na usunięciu opłucnej i osierdzia od szczytu płuca do przepony. Zabieg ten jest skuteczny, zwłaszcza w ograniczaniu wysięku opłucnowego. Przykładowo w jednym z badań uzyskano ustąpienie duszności i kaszlu we wszystkich przypadkach, ból w ścianie klatki piersiowej zmniejszył się u 85 proc. chorych,

a u 96 proc. uzyskano ograniczenie gromadzenia płynu w zajętej jamie opłucnej [30]. Metoda ta niesie jednak ryzyko poważnych powikłań, takich jak przetoka oskrzelowo-opłucnowa, krwotok i odma podskórna, a śmiertelność okołooperacyjna wynosi 1 proc. [27, 30]. Jest to istotne, zwłaszcza w sytuacji, kiedy zabieg ma charakter paliatywny.

Bezpieczną i skuteczną metodą pozwalającą na uzyskanie zahamowania wysięku jest usunięcie opłucnej ściennej. Przykładowo spośród 19 chorych leczonych tą metodą, tylko u dwóch nastąpił w ciągu 12 mies. nawrót płynu w jamie opłucnej [31].

W przypadku, gdy międzybłonniak nacieka opłucną płucną i unieruchamia płuco, które po ewakuacji płynu nie rozpręża się, możliwe jest wykonanie zespolenia opłucnowo-otrzewnowego (*pleuroperitoneal shunting*). Metoda ta jest dobrze tolerowana, a powikłania wynikają przede wszystkim z niedrożności cewnika [32, 33]. W Polsce zespolenia takie są rzadko stosowane z uwagi na małą dostępność odpowiednich cewników.

Szeroko stosowaną metodą ograniczania wysięku opłucnowego jest natomiast chemiczna pleurodeza. Warunkiem prawidłowo wykonanego zabiegu jest całkowite opróżnienie jamy opłucnej przy zastosowaniu drenażu lub torakoskopii. W przeszłości do uzyskania zrostu listków opłucnej używano różnych substancji, takich jak tetracyklina, minocyklina, czy bleomycyna [34, 35]. Obecnie uważa się, że najbardziej skuteczna jest pleurodeza z użyciem talku, która stała się postępowaniem z wyboru w przewlekłych wysiękach do jamy opłucnej w przebiegu zaawansowanego MO [32, 36, 37].

Radioterapia [RT]

Wysoka oporność MO na napromienianie, konieczność stosowania dużych dawek oraz dużych wiązek

promieniowania (często połowa klatki piersiowej), wiąże się ze znacznymi działaniami niepożądanymi i w dużym stopniu ogranicza udział RT w leczeniu MO. RT stosowana jako wyłączna metoda nie wydłuża całkowitego czasu przeżycia i nie wpływa na naturalny przebieg choroby [38]. Znajduje ona natomiast zastosowanie jako leczenie objawowe; zmniejszenie bólu ściany klatki piersiowej spowodowanego przez nacieki nowotworowe, uzyskuje się w 50–65 proc. przypadków [38, 39]. Odsetek odpowiedzi zależy od obszaru napromieniania oraz dawki. Napromienianie całej połowy klatki piersiowej pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, ale towarzyszy temu wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych działań, a czas trwania odpowiedzi jest krótki (5 mies.). Z tego powodu niektórzy autorzy proponują stosowanie wyższych dawek frakcyjnych i mniejszych pól. Wykazano, że w napromienianiu obejmującym jedynie bolesne miejsca, bardziej skuteczne jest stosowanie dawek frakcyjnych 4 Gy (średnia dawka całkowita – 36 Gy) w porównaniu z mniejszymi dawkami konwencjonalnymi (odpowiednio 50 proc. i 39 proc.) [40]. Wykazano również, że skojarzenie RT z hipertermią daje wyższy odsetek odpowiedzi oraz mniejsze ryzyko nawrotu bólu [39].

RT stosuje się także w celu zapobiegania częstemu (do 40 proc. przypadków) powikłaniu inwazyjnych metod diagnostycznych, jakim jest rozsiew nowotworu wzdłuż kanałów po cewnikach doopłucnowych lub wzdłuż toru igły biopsyjnej. W jednym z badań obejmującym 20 chorych na MO, profilaktyczne napromienianie klatki piersiowej w miejscu wykonanej torakoskopii całkowitą dawką 21 Gy (3 x 7 Gy) pozwoliło uniknąć tego powikłania, podczas gdy w grupie kontrolnej nacieki nowotworowe w miejscu punkcji wystąpiły u 8 spośród 20 chorych [41].

Istotnym problemem w leczeniu MO jest wysoki odsetek wznów

miejscowych po leczeniu operacyjnym. Napromienianie pooperacyjne w pewnym stopniu (o ok. 12 proc.) zmniejsza to ryzyko. Ta forma leczenia jest szczególnie korzystna u chorych we wczesnym okresie choroby (I–II), podczas gdy w bardziej zaawansowanych przypadkach (III–IV) nie wpływa ona na czas przeżycia [42].

Chemioterapia

Dotychczasowe badania nad rolą chemioterapii w MO obejmowały na ogół niewielkie grupy chorych, a ponadto brak było jednolitego systemu oceniającego stopień zaawansowania i kryteria odpowiedzi. Uzyskiwane wyniki wskazywały na małą skuteczność tej metody i jej zastosowanie miało ograniczony zasięg.

Przez wiele lat za najskuteczniejszy lek stosowany w monoterapii MO uznawano doksorubicynę. Preparat ten pozwalał uzyskać odpowiedź u ok. kilkunastu procent chorych [43]. Udział odpowiedzi na inne antracykliny, takie jak pirarubicyna, epirubicyna, mitoksatron był podobny (5–20 proc.) [44–48]. Podobna była także skuteczność terapii wielolekowej z udziałem doksorubicyny: połączenie doksorubicyny z cisplatyną – 14 proc. [49], doksorubicyny z cisplatyną i mitomycyną – 21 proc. [50]. W ostatnich latach prowadzono badania nad skutecznością liposomalnej formy doksorubicyny i daunorubicyny. Tolerancja leczenia w obu przypadkach była dobra, jednak udział odpowiedzi wynosił jedynie 0–6 proc. [51, 52, 53].

Analogi platyny stosowane w monoterapii mają skuteczność podobną do doksorubicyny. Udział odpowiedzi pod wpływem cisplatyny wynosi 13–14 proc. [54, 55], a karboplatyny – 7–16 proc. [56, 57]. Podobna jest skuteczność połączeń cisplatyny z innymi cytostatykami – etopozydem – 12–24 proc. [58, 59], DHAC – 17 proc. [60], mitomycyną – 26 proc. [49].

Ostatnio zainteresowanie budzą nowe związki z grupy antagonistów

kwasu foliowego, zwłaszcza raltitrexed i pemetreksed. W obejmującym 70 chorych badaniu II fazy (16 było wcześniej leczonych związkami platyny), oceniającym terapię dwulekową zawierającą raltitrexed i oksaliplatynę, uzyskano 26 proc. odpowiedzi, a wśród chorych po leczeniu pochodnymi platyny – 20 proc. [61]. Te doniesienia stały się podstawą do rozpoczęcia przez EORTC randomizowanego badania III fazy, obejmującego 240 chorych na zaawansowanego MO. Byli oni przydzieleni losowo do leczenia raltitrexedem i cisplatyną lub wyłącznie cisplatyną. Wyniki tego badania będą dostępne w najbliższych miesiącach.

W obejmującym chorych z guzami litymi badaniu I fazy oceniającym terapię dwulekową z zastosowaniem pemetreksedu i cisplatyny, wśród chorych na międzybłoniaka uzyskano 57 proc. odpowiedzi (4 spośród 7 chorych) [62]. Dało to podstawę do przeprowadzenia największego dotychczas międzynarodowego badania III fazy, oceniającego skuteczność chemioterapii w leczeniu MO. Grupę 456 chorych na MO, których nie zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego i nie poddano wcześniej chemioterapii, przydzielono losowo do leczenia pemetreksedem i cisplatyną (dawki odpowiednio 500 mg/m² i 75 mg/m²) lub do grupy kontrolnej otrzymującej cisplatynę [63]. Wśród chorych otrzymujących pemetreksed uzyskano znamienne dłuższy czas przeżycia, wyższy odsetek odpowiedzi, a także znaczną poprawę czynności płuc i jakości życia. Z uwagi na względnie wysoki udział poważnych działań niepożądanych i zgonów wynikających ze zwiększonego stężenia homocysteiny w surowicy, w drugiej fazie badania w obu grupach chorych dodatkowo stosowano kwas foliowy i witaminę B₁₂. Takie postępowanie daje większe bezpieczeństwo terapii, a jednocześnie nie wpływa niekorzystnie na skuteczność pemetreksedu [64].

Jednym z najczęściej stosowanych cytostatyków w leczeniu MO jest gemcytabina. Ma ona jednak ogra-

niczną aktywność w monoterapii (0–7 proc. odpowiedzi) [65, 66]. Połączenie gemcytabiny z cisplatyną pozwoliło uzyskać znacznie wyższy odsetek odpowiedzi – 16–48 proc. [67–69], a ponadto u znacznej części chorych obserwowano zmniejszenie bólu i duszności [68].

Wśród innych leków, na uwagę zasługuje winorelbina – jedyny alkaloid vinca wykazujący aktywność w MO (24 proc. odpowiedzi) [70]. Znacznie niższy odsetek odpowiedzi wykazywały paklitaksel (0–9 proc.) i irinotecan (0 proc.).

Alternatywą dla chemioterapii systemowej jest doopłucnowe podawanie cytostatyków. Metoda ta pozwala na osiągnięcie wysokiego miejscowego stężenia leku, przy równoczesnym ograniczeniu powikłań ogólnoustrojowych. Niestety, stałe zmniejszanie się powierzchni opłucnej i zarastanie jej jamy w miarę rozrostu nowotworu, a także niewielka (do kilku milimetrów) penetracja leku w głąb guza znacznie ograniczają jej zastosowanie. W miejscowym leczeniu międzybłoniaka najczęściej stosowano cisplatynę, jednak lepsze wyniki uzyskiwano w międzybłoniaku otrzewnej [27].

Immunoterapia

Wyniki badań *in vitro* wskazujące na aktywność modyfikatorów odpowiedzi immunologicznej w międzybłoniaku stały się podstawą do przeprowadzenia badań klinicznych z udziałem tych substancji. Christmas i wsp. [71] otrzymali 12 proc. odpowiedzi pod wpływem interferonu alfa 2a (INF-alfa-2a) u 25 nieleczonych wcześniej chorych na międzybłoniaka. Aktywność INF-alfa-2a oceniano również w połączeniu z cytostatykami. Najlepsze wyniki uzyskano stosując tę cytokinę w połączeniu z cisplatyną (35 proc. odpowiedzi, średnie przeżycie 25 mies. u chorych, którzy zareagowali na leczenie i 3–8 mies. u pozostałych) [72]. Skojarzenie INF-alfa-2a z cisplatyną i mitomycyną, karboplatyną lub tamoksyfenem, nie poprawiło uzyskanych wyników [73–76]. Z kolei sku-

teczność INF-beta i INF-gamma oraz interleukiny 2 (IL-2) wydaje się w MO niewielka [77–79].

Kolejnym lekiem, który w badaniach II fazy wykazywał aktywność w MO przy niewielkiej toksyczności była RNAza – ranpirnaza. Badanie III fazy wykazało jednak, że średni czas przeżycia osób leczonych tym preparatem, był podobny do uzyskiwanego przy użyciu doksorubicyny (odpowiednio 7,7 i 8,2 mies.) [80].

W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudziły inhibitory czynników wzrostu. W komórkach międzybłoniaka stwierdza się znacząco wyższe stężenie VEGF niż w innych guzach litych. Ekspresja VEGF w międzybłoniaku wykazuje związek z gęstością naczyń krwionośnych i związana jest z niekorzystnym rokowaniem [81]. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nad skutecznością trzech inhibitorów VEGF: SU5416, bewacizumabu i talidomidu. Trwają także badania z udziałem inhibitora EGFR (ZD1839, gefitinib) oraz inhibitorów PDGF (PTK787, imatinib). Uzasadnieniem dla tych badań jest zwiększona ekspresja EGFR i odmienna ekspresja PDGFR (ekspresja receptorów PDGF-beta zamiast receptorów PDGF-alfa) w komórkach międzybłoniaka w porównaniu do normalnych komórek mezotelialnych [61].

Terapia fotodynamiczna

Doopłucnowa terapia fotodynamiczna jest stosowana w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego. Najczęściej stosowanym fotouczulaczem jest Photofrin. Wbrew wcześniejszym analizom obejmującym małe grupy chorych, badanie III fazy wykazało, że terapia fotodynamiczna zastosowana po leczeniu operacyjnym nie wpływa na czas przeżycia (odpowiednio: 14,4 i 14,1 mies. pod wpływem leczenia z udziałem i bez udziału terapii fotodynamicznej), ani na czas do wznowy (odpowiednio 8,5 i 7,7 mies.) [82]. Ponadto terapia fotodynamiczna może się wiązać z ryzykiem ciężkich powikłań w posta-

ci przetok oskrzelowo-opłucnowych czy perforacji przełyku. W ostatnich latach przeprowadzono badanie I fazy nad nowym fotouczulaczem – m-THPC (Foscan). Pod wpływem terapii skojarzonej: EPP i fototerapii doopłucnowej z użyciem m-THPC uzyskano miejscowe zahamowanie wzrostu guza w 50 proc. przypadków (okres obserwacji – 9 mies.). Badanie zostało jednak zakończone przed czasem z powodu wysokiej śmiertelności okołooperacyjnej i późniejszych powikłań miejscowych [83].

Terapia genowa

Wraz z rozwojem metod przeniesienia materiału genetycznego do komórek nowotworowych możliwe stało się użycie terapii genowej MO. W badaniu klinicznym I fazy gen kinazy tymidynowej wprowadzano doopłucnowo do komórek międzybłoniaka za pomocą adenowirusowego wektora [84]. W ten sposób komórki te stały się wrażliwe na gancyklowir. Badanie wykazało, że terapia taka jest bezpieczna, a niewielkie niepożądane działania obejmowały gorączkę, niedokrwistość i podwyższone stężenie aminotransferaz. Skuteczny transfer genu udokumentowano u 11 spośród 20 chorych. Uzyskano także silną odpowiedź immunologiczną. W innych badaniach wykorzystuje się terapię genową do zwiększenia odpowiedzi immunologicznej wobec guza. Podejmowano m.in. próby wprowadzenia do komórek międzybłoniaka genu IL-2 za pomocą wektora rekombinowanego wirusa krowianki podawanego doguzowo [85]. W doświadczeniu przeprowadzonym na zwierzętach, doopłucnowe podanie HSP-65 związane było z remisją guza zależną od dawki oraz ze znamienym wydłużeniem czasu przeżycia. Nowe możliwości leczenia związane są z poznaniem mutacji genów supresorowych towarzyszących rozwojowi MO. Prowadzone są już przedkliniczne próby uzupełniania brakujących genów i przywracania ich funkcji.

PODSUMOWANIE

Międzybłoniak opłucnej nadal stanowi trudny problem diagnostyczny i leczniczy. Ustalenie rozpoznania jest często opóźnione z powodu niecharakterystycznych objawów klinicznych i dużej zmienności obrazu radiologicznego. Podstawę rozpoznania stanowi badanie histologiczne i immunohistochemiczne materiału pobranego drogą torakoskopii. Mimo rozwoju diagnostyki immunohistochemicznej, różnicowanie międzybłoniaka i gruczolakoraka wciąż stwarza trudności.

Wyniki leczenia, pomimo stosowania różnych metod, są nadal złe. Wczesne rozpoznanie, pozwalające zastosować radykalne leczenie skojarzone, dotyczy jedynie niewielkiej części chorych. Pewne nadzieje związane są z pojawieniem się nowych, bardziej aktywnych leków chemicznych. Spośród nowych schematów leczenia najskuteczniejsza wydaje się terapia dwulekowa z zastosowaniem pemetreksedu i cisplatyny, która pozwala uzyskać wydłużenie przeżycia oraz poprawę czynności płuc i jakości życia. Radioterapia odgrywa rolę w paliatywnym leczeniu bólu oraz w uzupełnieniu zabiegu chirurgicznego. Trwają badania nad oceną skuteczności nowych metod leczenia – terapii fotodynamicznej, immunoterapii i terapii genowej.

PIŚMIENNICTWO

1. McDonald AD, McDonald JC. *Malignant mesothelioma in North America*. Cancer 1980; 46: 1650-6.
2. Paireon JC, Orlowski E, Iwatsubo Y, et al. *Pleural mesothelioma and exposure to asbestos: evaluation from work histories and analysis of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid or lung tissue in 131 patients*. Occup Environ Med 1994; 51: 244-9.
3. Carbone M, Pass HI, Rizzo P, et al. *Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma*. Oncogene 1994; 9: 1781-90.
4. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, et al. *Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey*. Lancet 2001; 357: 444-5.

5. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, et al. *Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases.* Cancer 1986; 58: 1540-51.
6. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, et al. *The role of imaging in malignant pleural mesothelioma.* Semin Oncol 2002; 29: 26-35.
7. Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO. *The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma.* Curr Opin Oncol 2003; 15: 131-8.
8. Benard F, Sterman D, Smith RJ, et al. *Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* Chest 1998; 114: 713-22.
9. Boutin C, Rey F. *Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis.* Cancer 1993; 72: 389-93.
10. Blanc FX, Atassi K, Bignon J, et al. *Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease: a 6-year retrospective study.* Chest 2002; 121: 1677-83.
11. Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, Mason AC, et al. *From the archives of the AFIP. Malignant pleural mesothelioma: radiologic-pathologic correlation.* Radiographics 1996; 16: 613-44.
12. Comin CE, Novelli L, Boddi V, et al. *Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma.* Hum Pathol 2001; 32: 529-36.
13. Doglioni C, Tos AP, Laurino L, et al. *Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma.* Am J Surg Pathol 1996; 20: 1037-46.
14. Ordonez NG. *Value of calretinin immunostaining in differentiating epithelial mesothelioma from lung adenocarcinoma.* Mod Pathol 1998; 11: 929-33.
15. Ordonez NG. *Value of thrombomodulin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma.* Histopathology 1997; 31: 25-30.
16. Clover J, Oates J, Edwards C. *Anti-cytokeratin 5/6: a positive marker for epithelioid mesothelioma.* Histopathology 1997; 31: 140-3.
17. Carella R, Deleonardi G, D'Errico A, et al. *Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis.* Am J Surg Pathol 2001; 25: 43-50.
18. Leers MP, Aarts MM, Theunissen PH. *E-cadherin and calretinin: a useful combination of immunochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma.* Histopathology 1998; 32: 209-16.
19. Attanoos RL, Dojcinov SD, Webb R, et al. *Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms.* Histopathology 2000; 37: 224-31.
20. Lucas DR, Pass HI, Madan SK, et al. *Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study.* Histopathology 2003; 42: 270-9.
21. Cagle PT, Truong LD, Roggli VL, et al. *Immunohistochemical differentiation of sarcomatoid mesotheliomas from other spindle cell neoplasms.* Am J Clin Pathol 1989; 92: 566-71.
22. Roberts F, Harper CM, Downie I, et al. *Immunohistochemical analysis still has a limited role in the diagnosis of malignant mesothelioma. A study of thirteen antibodies.* Am J Clin Pathol 2001; 116: 253-62.
23. Warhol MJ, Corson JM. *An ultrastructural comparison of mesotheliomas with adenocarcinomas of the lung and breast.* Hum Pathol 1985; 16: 50-5.
24. Sakuma N, Kamei T, Ishihara T. *Ultrastructure of pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma in malignant effusions as compared with reactive mesothelial cells.* Acta Cytol 1999; 43: 777-85.
25. Jandik WR, Landas SK, Bray CK, et al. *Scanning electron microscopic distinction of pleural mesotheliomas from adenocarcinomas.* Mod Pathol 1993; 6: 761-4.
26. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, et al. *Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients.* Thorax 1976; 31: 15-24.
27. Aisner J. *Current approach to malignant mesothelioma of the pleura.* Chest 1995; 107: 332S-344S.
28. 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.
29. Sugarbaker DJ, Norberto JJ. *Multimodality management of malignant pleural mesothelioma.* Chest 1998; 113: 61S-65S.
30. Soysal O, Karaoglanoglu N, Demiracan S, et al. *Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery.* Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11: 210-3.
31. Waller DA, Morritt GN, Forty J. *Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion.* Chest 1995; 107: 1454-6.
32. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, et al. *Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients.* Ann Thorac Surg 2001; 71: 1809-12.
33. Tsang V, Fernando HC, Goldstraw P. *Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusions.* Thorax 1990; 45: 369-72.
34. Sahn SA. *Talc should be used for pleurodesis.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2023-4.
35. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, et al. *Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1445-9.
36. Viallat JR, Rey F, Astoul P, et al. *Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases.* Chest 1996; 110: 1387-93.
37. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, et al. *Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions.* Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 302-5.
38. Ball DL, Cruickshank DG. *The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy.* Am J Clin Oncol 1990; 13: 4-9.
39. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, et al. *Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura—a single-institution experience with 189 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 511-6.
40. Senan S. *Indications and limitations of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma.* Curr Opin Oncol 2003; 15: 144-7.
41. Boutin C, Rey F, Viallat JR. *Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma.*

- A randomized trial of local radiotherapy.* Chest 1995; 108: 754-8.
42. 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: 788-95.
 43. Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A, et al. *Malignant mesothelioma. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience.* Cancer 1983; 52: 1981-5.
 44. Kaukel E, Koschel G, Gatzemeyer U, et al. *A phase II study of pirarubicin in malignant pleural mesothelioma.* Cancer 1990; 66: 651-4.
 45. Sridhar KS, Hussein AM, Feun LG, et al. *Activity of pirarubicin (4'-O-tetrahydropyranyladriamycin) in malignant mesothelioma.* Cancer 1989; 63: 1084-91.
 46. Magri MD, Veronesi A, Foladore S, et al. *Epirubicin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II cooperative study. The North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE) – Mesothelioma Committee.* Tumori 1991; 77: 49-51.
 47. Mattson K, Giaccone G, Kirkpatrick A, et al. *Epirubicin in malignant mesothelioma: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group.* J Clin Oncol 1992; 10: 824-8.
 48. van Breukelen FJ, Mattson K, Giaccone G, et al. *Mitoxantrone in malignant pleural mesothelioma: a study by the EORTC Lung Cancer Cooperative Group.* Eur J Cancer 1991; 27: 1627-9.
 49. Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, et al. *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.
 50. Pennucci MC, Ardizzoni A, Pronzato P, et al. *Combined cisplatin, doxorubicin, and mitomycin for the treatment of advanced pleural mesothelioma: a phase II FONICAP trial. Italian Lung Cancer Task Force.* Cancer 1997; 79: 1897-902.
 51. Oh Y, Perez-Soler R, Fossella FV, et al. *Phase II study of intravenous Doxil in malignant pleural mesothelioma.* Invest New Drugs 2000; 18: 243-5.
 52. Baas P, van Meerbeeck J, Groen H, et al. *Caelyx in malignant mesothelioma: a phase II EORTC study.* Ann Oncol 2000; 11: 697-700.
 53. Steele JP, O'Doherty CA, Shamash J, et al. *Phase II trial of liposomal daunorubicin in malignant pleural mesothelioma.* Ann Oncol 2001; 12: 497-9.
 54. Zidar BL, Green S, Pierce HI, et al. *A phase II evaluation of cisplatin in unresectable diffuse malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study.* Invest New Drugs 1988; 6: 223-6.
 55. Mintzer DM, Kelsen D, Frimmer D, et al. *Phase II trial of high-dose cisplatin in patients with malignant mesothelioma.* Cancer Treat Rep 1985; 69: 711-2.
 56. Vogelzang NJ, Goutsou M, Corson JM, et al. *Carboplatin in malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B.* Cancer Chemother Pharmacol 1990; 27: 239-42.
 57. Raghavan D, Gianoutsos P, Bishop J, et al. *Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma.* J Clin Oncol 1990; 8: 151-4.
 58. Eisenhauer EA, Evans WK, Murray N, et al. *A phase II study of VP-16 and cisplatin in patients with unresectable malignant mesothelioma. An NCI Canada Clinical Trials Group Study.* Invest New Drugs 1988; 6: 327-9.
 59. Planting AS, van der Burg ME, Goey SH, et al. *Phase II study of a short course of weekly high-dose cisplatin combined with long-term oral etoposide in pleural mesothelioma.* Ann Oncol 1995; 6: 613-5.
 60. Samuels BL, Herndon JE 2nd, Harmon DC, et al. *Dihydro-5-azacytidine and cisplatin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B.* Cancer 1998; 82: 1578-84.
 61. Kindler HL. *Systemic therapy for malignant mesothelioma.* Educational Book ASCO 2002; 359-67
 62. Thodtmann R, Depenbrock H, Blatter J, et al. *Preliminary results of a phase I study with MTA (LY231514) in combination with cisplatin in patients with solid tumors.* Semin Oncol 1999; 26: 89-93.
 63. Vogelzang NJ, Rusthoven J, Szymanowski 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.
 64. Niyikiza C, Hanauske AR, Rusthoven JJ, et al. *Pemetrexed safety and dosing strategy.* Semin Oncol 2002; 29[6 Suppl 18]: 24-9.
 65. Kindler HL, Millard F, Herndon JE 2nd, et al. *Gemcitabine for malignant mesothelioma: A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B.* Lung Cancer 2001; 31: 311-7.
 66. van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. *A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group.* Cancer 1999; 85: 2577-82.
 67. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. *Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study.* J Clin Oncol 1999; 17: 25-30.
 68. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. *A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma.* Br J Cancer 2002; 87: 491-6.
 69. van Haarst JM, Baas P, Manegold Ch, et al. *Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma.* Br J Cancer 2002; 86: 342-5.
 70. Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al. *Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma.* J Clin Oncol 2000; 18: 3912-7.
 71. Christmas TI, Manning LS, Garlepp MJ, et al. *Effect of interferon-alpha 2a on malignant mesothelioma.* J Interferon Res 1993; 13: 9-12.
 72. Soulie P, Ruffie P, Trandafir L, et al. *Combined systemic chemoimmunotherapy in advanced diffuse malignant mesothelioma. Report of a phase I-II study of weekly cisplatin/interferon alfa-2a.* J Clin Oncol 1996; 14: 878-85.
 73. Tansan S, Emri S, Selcuk T, et al. *Treatment of malignant pleural mesothelioma with cisplatin, mitomycin C and alpha interferon.* Oncology 1994; 51: 348-51.
 74. Metintas M, Ozdemir N, Ucgun I, et al. *Cisplatin, mitomycin, and interferon-alpha2a combination chemoimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma.* Chest 1999; 116: 391-8.
 75. Pass HW, Temeck BK, Kranda K, et al. *A phase II trial investigating primary immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma and the feasibility of adjuvant immunochemotherapy after maximal cytoreduction.* Ann Surg Oncol 1995; 2: 214-20.
 76. O'Reilly EM, Ilson DH, Saltz LB, et al. *A phase II trial of interferon alpha-2a and carboplatin in patients with advanced malignant mesothelioma.* Cancer Invest 1999; 17: 195-200.
 77. Von Hoff DD, Metch B, Lucas JG, et al. *Phase II evaluation of recombinant interferon-beta (IFN-beta ser) in patients with diffuse mesothelioma:*

- a Southwest Oncology Group study.*
J Interferon Res 1990; 10: 531-4.
78. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, et al. *Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma.* Cancer 1994; 74: 2460-7.
79. Castagneto B, Zai S, Mutti L, et al. *Palliative and therapeutic activity of IL-2 immunotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma with pleural effusion: Results of a phase II study on 31 consecutive patients.* Lung Cancer 2001; 31: 303-10.
80. Tomek S, Manegold C. *Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma.* Curr Opin Oncol 2003; 15: 148-56.
81. Ohta Y, Shridhar V, Bright RK, et al. *VEGF and VEGF type C play an important role in angiogenesis and lymphangiogenesis in human malignant mesothelioma tumours.* Br J Cancer 1999; 81: 54-61.
82. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, et al. *Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma.* Ann Surg Oncol 1997; 4: 628-33.
83. Schouwink H, Rutgers ET, van der Sijp J, et al. *Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumectomy in patients with malignant pleural mesothelioma: dose finding and toxicity results.* Chest 2001; 120: 1167-74.
84. Serman DH, Treat J, Litzky LA, et al. *Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of a phase I clinical trial in malignant mesothelioma.* Hum Gene Ther 1998; 9: 1083-92.
85. Davidson A, Morey S, Musk A, et al. *Gene therapy or therapy by intratumoral cytokines by infusion in mesothelioma patients.* Lung Cancer 1997; 18: 94-95.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. **Adrianna Drozdowska**

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1

Akademii Medycznej w Gdańsku

Katedra Pneumonologii i Alergologii

ul. Dębinki 7

80-952 Gdańsk

tel. 0 (prefiks) 58 349 25 06, 349 20 83