

Złośliwy międzybłoniak opłucnej – postępy w leczeniu skojarzonym

Malignant pleural mesothelioma – the progress in combined management

Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (1): 59–63



Streszczenie

Złośliwy międzybłoniak opłucnej ma bardzo niekorzystne rokowanie w związku z często stwierdzanym zaawansowaniem choroby. Histologicznie istnieją 3 typy złośliwego międzybłoniaka opłucnej (nabłonkowy, mięsakowaty i mieszany), które cechuje różne rokowanie. Badania immunohistochemiczne mają zasadnicze znaczenie w rozpoznawaniu i różnicowaniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Komputerowa tomografia klatki piersiowej jest podstawowym badaniem, a badanie rezonansem magnetycznym jest wykorzystywane w ostatecznej ocenie przedoperacyjnej. Obecny system klasyfikacji zaawansowania wg TNM jest oparty na ocenie zasięgu miejscowego naciekania i zajęcia węzłów chłonnych. Doszczętnie resekcje są wykonywane u mniej niż 10% chorych, a wskazania do nich nie są precyzyjnie określone. Zastosowanie konwencjonalnej radioterapii jest ograniczone wobec ryzyka powikłań popromiennych. Pochodne platyny, doksorubicyna i kilka antyfolianów wykazują umiarkowaną aktywność w chorobie zaawansowanej. Z uwagi na naturalny przebieg złośliwego międzybłoniaka opłucnej oraz względnie niską skuteczność stosowanych pojedynczo metod leczenia obiecujące może być podejście wielodyscyplinarne. Leczenie skojarzone może być podejmowane w ośrodkach, które dysponują odpowiednimi możliwościami i doświadczeniem.

Słowa kluczowe: złośliwy międzybłoniak opłucnej, leczenie, postępowanie skojarzone.

Abstract

Malignant pleural mesothelioma has a very unfavourable prognosis due to the frequently advanced stage of disease. Histologically, there are 3 types of disease (epithelioid, sarcomatoid, and mixed) with different prognoses. Immunohistochemistry is essential to precisely diagnose and to differentiate malignant pleural mesothelioma from malignancies. Chest computed tomography is the primary imaging modality, whereas magnetic resonance imaging is used for final preoperative assessment. The current TNM staging system is based on the extent of local and lymph node involvement. Curative resections are performed in less than 10% of patients with unclear indications for radical interventions. The use of conventional radiotherapy is limited due to the risk of radiation-induced complications. Platinum compounds, doxorubicin, and several antifolates show modest activity in advanced disease. Given the natural course of malignant pleural mesothelioma and the relatively low effectiveness of single treatments, the multidisciplinary approach is promising. However, a combined approach should be provided in experienced institutions.

Key words: malignant pleural mesothelioma, treatment, multidisciplinary approach.

Wstęp

Złośliwy międzybłoniak opłucnej cechuje obecnie stosunkowo niewielka częstość występowania. Współczynniki zachorowalności na świecie mieszczą się w granicach od 0,23 do 1,02/100 tys. u kobiet i od 1,1 do 5,33/100 tys. u mężczyzn [1, 2]. Realne prawdopodobieństwo znaczącego wzrostu zachorowalności na ten nowotwór w ciągu następnych 10–20 lat wynika z jego etiopatogenezy. U ok. 70–80%

chorych wywiad wskazuje na długotrwałą ekspozycję na działanie azbestu. Wieloletni okres latencji (może wynosić nawet 40 lat) w zestawieniu z wprowadzeniem regulacji eliminujących stosowanie azbestu w latach 80. i 90. ubiegłego wieku sprawia, że w wielu krajach szczyt zachorowalności przypadnie na lata 2020–2030 [2].

W obrazie morfologicznym złośliwego międzybłoniaka opłucnej wyróżnia się 3 typy histologiczne (nabłonkowy

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa, tel. +48 22 546 21 69, faks +48 22 546 29 82, e-mail: maciekk@coi.waw.pl

– ok. 55%, mieszany – ok. 30% i mięsakowaty – ok. 15% wszystkich przypadków), które różnią się zasadniczo pod względem rokowniczym (mediana czasu przeżycia chorych z rozpoznaniem typu nabłonkowego wynosi ok. 17 mies., a dla typu mięsakowatego nie przekracza 6 mies.; średnie rokowanie dotyczy chorych na międzybłoniaka mieszanego – 12 mies.). W diagnostyce mikroskopowej zasadnicze znaczenie ma odróżnienie złośliwego międzybłoniaka od łagodnych rozrostów międzybłoniaka i innych złośliwych nowotworów (zwłaszcza raka gruczołowego) oraz określenie histologicznego typu złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Rozpoznanie należy ustalać na podstawie oceny obrazu histologicznego i immunohistochemicznego oraz informacji klinicznych (w tym wyników badań rentgenograficznych). Najważniejszą metodą diagnostyki obrazowej jest badanie tomografią komputerową klatki piersiowej i jamy brzusznej. Z kolei torakoskopia jest najbardziej odpowiednia w celu pobrania materiału do badania mikroskopowego [3].

Złośliwy międzybłoniak opłucnej stanowi poważne wyzwanie kliniczne, ze względu na wciąż niezadowolające wyniki leczenia. Nowotwór ten cechuje powolny wzrost, a wystąpienie duszności i bólu ściany klatki piersiowej świadczy o znacznym zaawansowaniu choroby. W chwili ustalenia rozpoznania, po wielu latach ekspozycji na działanie azbestu, złośliwy międzybłoniak opłucnej jest u większości chorych ograniczony do połowy klatki piersiowej. Obecnie obowiązuje klasyfikacja zaawansowania wprowadzona przez *International Mesothelioma Interest Group*, która w porównaniu z wcześniejszymi systemami klasyfikacyjnymi dzieli chorych z rozpoznaniem złośliwego międzybłoniaka opłucnej na bardziej jednolite grupy. Klasyfikacja pozwala bardziej precyzyjnie odróżnić chorych kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego na podstawie charakterystyki cechy T oraz N [4]. Jednak rozległy zasięg miejscowy nowotworu sprawia, że doszczętne wycięcie zmian jest możliwe jedynie u niewielu chorych.

Wartość poszczególnych metod leczenia stosowanych pojedynczo

W praktyce klinicznej leczenie chirurgiczne chorych z rozpoznaniem złośliwego międzybłoniaka opłucnej w zależności od sytuacji klinicznej może być podejmowane z założeniem wykonania doszczętnej resekcji zmian lub uzyskania okresowego złagodzenia duszności albo lub innych

Tabela I. Wyniki chirurgicznego leczenia chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej (zbiorcze zestawienie wyników uzyskanych w opublikowanych dotychczas doniesieniach)

Oceniany wskaźnik	Zewnątrzopłucnowa pneumonektomia	Pleurektomia/dekortykacja
czas całkowitego przeżycia (mediana)	9–21 mies.	9,8–21 mies.
przeżycie 2-letnie	10–45%	11–40%
śmiertelność okołoperacyjna (wartość średnia)	4%	2%

dolegliwości. Leczenie z założeniem doszczętnym (zewnątrzopłucnowa pneumonektomia lub pleurektomia z dekortykacją płuca) jest możliwe u niespełna 10% wszystkich chorych, a wyklucza je obecność cechy T4 oraz zajęcia węzłów chłonnych. Wartość wymienionych metod leczenia chirurgicznego nie została dotychczas porównana w ramach badań z randomizacją. Nie przeprowadzono również prospektywnych badań z porównaniem wyników leczenia chirurgicznego i stosowania metod postępowania zachowawczego. Obie wymienione metody leczenia chirurgicznego są obciążone istotnym odsetkiem powikłań, a mediany czasu całkowitego przeżycia mieszczą się w zbliżonym zakresie (tab. I). Nie zostały również określone wiarygodne wskazania do każdej z metod leczenia chirurgicznego [5].

Radioterapia może być wykorzystywana w złośliwym międzybłoniaku opłucnej z założeniem wyłącznego leczenia radykalnego, zapobiegania powstaniu ognisk nowotworu w kanale biopsji oraz w bliźnie po torakoskopii lub w celu uzyskania efektu paliatywnego, a także w skojarzeniu z innymi metodami w ramach postępowania skojarzonego. Szersze stosowanie radioterapii ograniczają trudności w podaniu dawki promieniowania wystarczającej do uzyskania kontroli nowotworu wobec ryzyka uszkodzenia sąsiadujących narządów. Najpowszechniej przyjmowanym wskazaniem do radioterapii jest paliatywne napromienianie w celu zmniejszenia bólu ściany klatki piersiowej, związanego z jej naciekaniami [3].

Stosowanie chemioterapii jednolekowej (najczęściej cisplatiną lub dokсорubicyną) przynosi niezadowolające wyniki. Schematy wielolekowej chemioterapii z udziałem cisplatin i innych leków nie wpływają zasadniczo na poprawę wyników [6]. Ostatnio wykazano zachęcające wyniki w następstwie stosowania antymetabolitów nowej generacji (gemcytabina i pemetreksed) w skojarzeniu z cisplatiną. Zastosowanie cisplatin w skojarzeniu z pemetreksedem (analog kwasu foliowego) pozwoliło na znamienne wydłużenie czasu przeżycia do progresji i czasu całkowitego przeżycia oraz osiągnięcie znamienych korzyści w zakresie jakości życia chorych [7, 8].

Postępowanie skojarzone

Chociaż skuteczność każdej z wymienionych metod stosowanych pojedynczo jest ograniczona, to jednak ich skojarzenie teoretycznie może wpłynąć na poprawę przeżycia i jakości życia chorych. Skojarzone postępowanie w złośliwym międzybłoniaku opłucnej obejmuje stosowanie:

- leczenia chirurgicznego (pleurektomii lub pneumonektomii zewnątrzopłucnowej) łącznie z chemioterapią śródoperacyjną,
- leczenia chirurgicznego z następową chemioterapią lub/i radioterapią,
- wstępnej chemioterapii przed leczeniem chirurgicznym, które może być następnie uzupełnione radioterapią i dalszą chemioterapią.

Inne metody postępowania skojarzonego (np. leczenie chirurgiczne uzupełnione terapią fotodynamiczną lub im-

munomodulacją) okazały się całkowicie bezwartościowe lub znajdują się w bardzo wczesnym okresie badań.

Pleurektomia z uzupełniającą radioterapią

W ramach badania prowadzonego w *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) chorzy po pleurektomii byli poddawani implantacji izotopów (^{125}I – implantacja stała lub ^{192}Ir – implantacja czasowa), a następnie napromienianiu z zewnątrz. Takie postępowanie pozwoliło osiągnąć medianę czasu przeżycia wynoszącą 21 mies., a leczenie było stosunkowo dobrze tolerowane [9]. Znaczenie wspomnianych obserwacji ogranicza fakt ich oparcia na analizie stosunkowo nielicznej grupy 41 chorych i jednorazowa publikacja bez przedstawienia odległych wyników.

Nowe możliwości wykorzystania pooperacyjnej radioterapii u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej są związane z napromienianiem konformalnym. Lee i wsp. u 26 chorych stosowali radioterapię śródoperacyjną (dawka 1 500 cGy) i po upływie 1–2 mies. napromienianie z zewnątrz (dawka 4 100 cGy). Celem radioterapii śródoperacyjnej z wykorzystaniem jednorazowej dawki promieniowania elektronowego było zmniejszenie ryzyka uszkodzeń popromiennych mięszu płucnego przy jednoczesnej możliwości uzyskania wysokiej dawki w obszarze docelowym. Uzyskane wyniki były zachęcające (mediana czasu przeżycia całkowitego 18 mies., mediana czasu przeżycia do progresji 12 mies.), ale wymagają one potwierdzenia w ramach dłuższej obserwacji [10]. Ważnym aspektem tego doniesienia było zastosowanie metody modulacji intensywności dawki promieniowania, co również przyczynia się do oszczędzenia prawidłowych tkanek w otoczeniu nowotworu.

Zewnątrzopłucnowa pneumonektomia z uzupełniającą radioterapią

Napromienianie po zewnątrzopłucnowej pneumonektomii jest uzasadnione teoretycznie. U chorych po usunięciu płuca i połowy przepony nie występuje ryzyko powikłań popromiennych mięszu płucnego (stan po resekcji płuca), a ryzyko powikłań popromiennych w obrębie wątroby jest znacznie ograniczone i w konsekwencji możliwe jest podanie wyższej dawki na dolne okolice opłucnej, wobec nieobecności czynnika utrudniającego prawidłowe zaplanowanie leczenia, jaki stanowi ruchomość przepony (stan po resekcji połowy przepony). Badacze z MSKCC stosowali u 54 chorych napromienianie połowy klatki piersiowej do dawki 5 400 cGy po zewnątrzopłucnowej pneumonektomii. Mediana czasu przeżycia wyniosła 17 mies., a w przypadku chorych w I i II stopniu zaawansowania osiągnęła 33,8 mies. Nawroty miejscowe dotyczyły zaledwie 13% chorych [11].

Pleurektomia z uzupełniającą chemioterapią

W większości prospektywnych badań z udziałem chemioterapii pooperacyjnej chorzy byli poddawani zewnątrzopłucnowej pneumonektomii lub pleurektomii, a oprócz chemioterapii stosowano u nich również inne metody le-

czenia uzupełniającego (radioterapia, immunoterapia, terapia fotodynamiczna). Pierwszoplanowym celem tych badań było porównanie obu wymienionych metod leczenia chirurgicznego, co utrudnia ocenę rzeczywistego wpływu chemioterapii na ogólne wyniki leczenia.

Jedno z niewielu badań prospektywnych II fazy zakładających stosowanie jednakowej metody leczenia chirurgicznego (pleurektomia) w skojarzeniu z doopłucnową oraz systemową chemioterapią (cisplatyna i mitomycyna) przeprowadzono w MSKCC z udziałem zaledwie 27 chorych [12]. Mediana czasu całkowitego przeżycia 17 mies. i wskaźnik przeżycia 2-letniego 44% oraz wystąpienie nawrotu miejscowego u większości chorych, w opinii autorów, nie stanowiły dowodu, który uzasadniałby stosowanie skojarzonego leczenia chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

Negatywny wynik uzyskano również w badaniu grupy włoskiej, które zakładało stosowanie chemioterapii doopłucnowej (cisplatyna i cytarabina) bezpośrednio po pleurektomii i następnie chemioterapii systemowej (epirubicyna i mitomycyna). Mediana czasu przeżycia do wystąpienia progresji wyniosła 7,4 mies., a mediana czasu całkowitego przeżycia jedynie 11,5 mies. [13].

Zewnątrzopłucnowa pneumonektomia z uzupełniającą chemioterapią i radioterapią

Wartość chemioterapii uzupełniającej zewnątrzopłucnową pneumonektomię była po raz pierwszy oceniana w ramach retrospektywnych analiz grup z Bostonu. Stwierdzono zbliżone mediany czasu całkowitego przeżycia chorych leczonych z lub bez udziału chemioterapii (odpowiednio, 18 i 19 mies.) [14, 15]. Celem pierwszej z wymienionych analiz było określenie czynników prognostycznych – analiza wielowariantowa wykazała, że oprócz dobrego stopnia sprawności, typu nabłonkowego oraz krótszego niż 6 mies. okresu między wystąpieniem objawów i ustaleniem rozpoznania zastosowanie chemioterapii miało znamienne korzystny wpływ na rokowanie [14]. W badaniu Sugarbakera i wsp. chorzy otrzymywali 4–6 cykli cyklofosfamidu, dokso-rubicyny i cisplatyny lub paklitakselu i karboplatyny, a następnie byli również napromieniani [15]. Wskaźniki przeżycia 2-letniego i 5-letniego wyniosły 38 i 15%, a mediana czasu całkowitego przeżycia 19 mies. Czynniki, które miały istotny wpływ na przeżycie, były: typ nabłonkowy międzybłoniaka, doszczętna resekcja z marginesem wolnym od nowotworu i nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych pozaopłucnowych. Nie wykazano natomiast znamiennego wpływu pooperacyjnej chemioterapii na wyniki leczenia.

Korzyści z zastosowania pooperacyjnej chemioterapii nie obserwowali również Maggi i wsp. [16], którzy odnotowali niespełna 10-miesięczną medianę czasu przeżycia całkowitego po zastosowaniu podobnego protokołu leczenia. Wynik ten autorzy tłumaczyli zaawansowaniem choroby w stopniu III u 50% chorych.

Badanie grupy niemieckiej zakładało stosowanie pooperacyjnej chemioterapii (dokso-rubicyna, cyklofosfamid, windezyna) oraz radioterapii (45–60 Gy) lub jedynie obserwacji u 132 chorych, którzy pod względem czynników ro-

kowniczych (wiek, stopień sprawności) reprezentowali optymalną grupę [17]. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 13 mies. w grupie leczonych pooperacyjnie i 7 mies. w grupie chorych obserwowanych.

Leczenie chirurgiczne poprzedzone chemioterapią

Pierwsze próby stosowania wstępnej chemioterapii przed leczeniem chirurgicznym chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej nie były zachęcające z powodu ograniczonej skuteczności oraz istotnej toksyczności tradycyjnej chemioterapii w porównaniu z planowanym bardzo agresywnym leczeniem chirurgicznym. Ograniczenia odnosiły się szczególnie do przedoperacyjnego stosowania doksorubicyny, której stosowanie powodowało poważne zaburzenia rytmu serca u chorych poddawanych zewnątrzopłucnowej pneumonektomii (20–40%). Wprowadzenie antymetabolitów nowej generacji (gemcytabina, pemetreksed) i obiecujące wskaźniki odpowiedzi oraz korzystny profil tolerancji tych leków stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi platyny skłoniły do podjęcia badań nad wstępną chemioterapią. Wader i wsp. [18] stosowali w ramach badania II fazy 3 cykle wstępnej chemioterapii, złożonej z gemcytabiny i cisplatyny w rytmie 28-dniowym, a po zewnątrzopłucnowej pneumonektomii dodatkowo radioterapię. Spośród 19 chorych (zaawansowanie w stopniach T1-3 i N0-2; kategoria wysokiego ryzyka wg klasyfikacji EORTC stwierdzona u 17 chorych) odpowiedź uzyskano u 6 chorych (32%), leczenie chirurgiczne podjęto u 16 chorych, a radioterapię zastosowano u 13 chorych. Poważne powikłania bezpośrednie wystąpiły u 6 chorych, ale w okresie okołoperacyjnym nie odnotowano zgonów. Mediana czasu przeżycia całkowitego w chwili przedstawienia wyników wyniosła 23 mies., a wskaźnik przeżycia 24-miesięcznego 77%. Były to wyniki lepsze od obserwowanych po zastosowaniu chemioterapii pooperacyjnej. Z kolei Krug i wsp. [19] wykorzystali w ramach wstępnej chemioterapii pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną. Po podaniu 4 cykli wykonywano zewnątrzopłucnową pneumonektomię i następnie przeprowadzano napromienianie. Do chwili przedstawienia wyników w postaci doniesienia zjazdowego leczenie zastosowano u 21 chorych w stopniach zaawansowania T1-2 i N0-2 (planowana liczba – 70 chorych) i uzyskano odpowiedzi u 6 (40%) chorych. Leczenie chirurgiczne podjęto u 12 chorych.

Wymienione obserwacje nie uzasadniają podejmowania w ramach praktyki klinicznej prób kojarzenia wstępnej chemioterapii z leczeniem chirurgicznym i następną radioterapią. Stanowią jednak argument przemawiający za koniecznością kontynuowania wieloośrodkowych badań klinicznych w tym zakresie, szczególnie wobec potwierdzenia możliwości bezpiecznego łączenia wszystkich metod.

Omówienie i wnioski

Złośliwy międzybłoniak opłucnej nadal stanowi ogromne wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne. Jest przykładem sytuacji, w której w aspekcie losów chorych czynniki rokow-

nicze mają o wiele większe znaczenie od rodzaju zastosowanego leczenia. Fakt rozpoznawania złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stadium zaawansowanym u niemal 90% chorych determinuje obecne możliwości leczenia i wyznacza kierunki ewolucji. Eliminacja narażenia na działanie azbestu w wymiarze ogólnopopulacyjnym jest bez wątpienia najbardziej wartościową metodą zmniejszenia zagrożenia. Z uwagi na fakt późnego wprowadzenia w Polsce ustawowego obowiązku eliminacji azbestu należy spodziewać się dalszego wzrostu liczby zachorowań na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w następstwie istotnego narażenia na działanie azbestu osób urodzonych w latach 50. i 60. XX w.

Wczesne wykrywanie nowotworów opłucnej, w tym międzybłoniaka, może być kolejnym krokiem w kierunku poprawy rokowania chorych. Chodzi tu z jednej strony o wczesne reagowanie na objawy (zwłaszcza u osób z grup ryzyka zawodowego), jak też sprawność procesu diagnostycznego. Szczególnie ważnym elementem jest diagnostyka mikroskopowa, która powinna być prowadzona w ośrodkach specjalistycznych o odpowiednim doświadczeniu i możliwościach wykonywania badań immuno-histochemicznych.

Liczba doszczętnych resekcji złośliwego międzybłoniaka opłucnej w Polsce nie jest dokładnie znana, ale zapewne jest ona – podobnie jak w innych krajach – zbyt niska. Istnieje pilna potrzeba stworzenia wiarygodnego rejestru zachorowań, stosowanych metod leczenia chirurgicznego i zachowawczego oraz uzyskiwanych wyników. Konieczne jest skupienie chorych leczonych chirurgicznie w ośrodkach o najwyższym poziomie wiedzy i doświadczenia oraz najszerszych możliwościach, które warunkują prawidłowość kwalifikacji chorych do leczenia oraz jego realizacji, z uwzględnieniem odpowiedniego postępowania wspomagającego. Jest to szczególnie istotne wobec wspomnianych wcześniej kontrowersji na temat postępowania chirurgicznego w złośliwym międzybłoniaku opłucnej.

Ważnym elementem postępu w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej może być integracja wszystkich metod w ramach postępowania skojarzonego z udziałem wstępnej chemioterapii i leczenia chirurgicznego oraz radioterapii, a także w przyszłości metod leczenia ukierunkowanych molekularnie. Perspektywy postępowania skojarzonego są związane z rozwojem metod leczenia chirurgicznego oraz radioterapii wykorzystującej techniki napromieniania konformalnego i modulacji intensywności dawki, co umożliwi podanie wysokiej dawki promieniowania i jednocześnie oszczędzenie prawidłowych tkanek sąsiadujących z obszarem napromienianym. Jest to szczególnie istotne z uwagi na niezadowolające wyniki dotychczasowych badań, w których uzupełnienie leczenia chirurgicznego stanowiła jedynie chemioterapia. Obserwacje ośrodków amerykańskich wskazują na możliwość osiągnięcia przeżycia 2- i 5-letniego u odpowiednio niemal 40 i ok. 15% chorych w wyniku zastosowania chemioterapii i radioterapii uzupełniającej doszczętne leczenie chirurgiczne. Niewątpliwie obiecujące w aspekcie leczenia skojarzonego są przeciwnowotworowe leki nowej generacji, które cechuje potencjał cytotoksykacyjny wyższy niż w przypadku leków konwencjonalnych.

Celowość stosowania wstępnej chemioterapii przed leczeniem chirurgicznym lub podejmowania leczenia z udziałem pooperacyjnej chemioterapii i radioterapii nie została do tychczas definitywnie udowodniona. Podejmowanie prób kojarzenia wstępnej chemioterapii z leczeniem chirurgicznym i następową radioterapią w praktyce klinicznej nie jest uzasadnione. Dostępne wyniki badań stanowią jednak argument przemawiający za koniecznością kontynuowania wielośrodkowych badań klinicznych w tym zakresie. Badania na temat postępowania wielodyscyplinarnego uzasadniają możliwość wykorzystania bardziej wiarygodnych metod oceny pierwotnego zaawansowania nowotworu oraz odpowiedzi na wstępną chemioterapię, większa skuteczność opieki okołoperacyjnej, możliwość stosowania leków nowej generacji i nowoczesnych technik radioterapii. Wyniki wstępnych badań prowadzonych w ośrodkach amerykańskich i europejskich wskazują na możliwość uzyskania częściowej odpowiedzi na wstępną chemioterapię u ok. 40% chorych w stadium miejscowego zaawansowania oraz przeprowadzenia doświetlonego leczenia chirurgicznego u ponad 50% i osiągnięcia przeżycia 2-letniego u ponad 70% chorych.

Postępowanie wielodyscyplinarne powinno być nadal przedmiotem perspektywnych badań klinicznych, które należy realizować w ramach ścisłej współpracy ośrodków specjalistycznych. Z tego powodu uzasadnione jest stworzenie systemu jednostek referencyjnych, prowadzących skojarzone leczenie chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

Piśmiennictwo

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 18-25.
3. Boylan AM. Mesothelioma: new concepts in diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 157-63.
4. Rush VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: from the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995; 108: 1122-8.
5. van Ruth S, Baas P, Zoetmulder FA. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma: a review. *Chest* 2003; 123: 551-61.
6. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, Meert AP, Sculier JP. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant pleural mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111-21.
7. Green MR. The evolving role of gemcitabine and pemetrexed in the management of patients with malignant mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2002; 3 (supl. 1): 26-9.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold Ch, 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.
9. Hilaris BS, Nori D, Kwong E, Kutcher GJ, Martini N. Pleurectomy and intraoperative brachytherapy and postoperative radiation in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 325-31.
10. Lee TT, Everett DL, Shu HK, Jahan TM, Roach M 3rd, Speight JL, Cameron RB, Phillips TL, Chan A, Jablons DM. Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1183-9.
11. Yajnik S, Rosenzweig KE, Mychalczyk B, Krug L, Flores R, Hong L, Rusch VW. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1319-26.
12. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, Ginsberg R, McCormack P, Burt M, Markman M, Kelsen D. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 325-31.
13. Colleoni M, Sartori F, Calabro F, Nelli P, Vicario G, Sgarbossa G, Gaion F, Bortolotti L, Toniolo L, Manente P. Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 1996; 82: 53-6.
14. Antman K, Shemin R, Ryan L, Klegar K, Osteen R, Herman T, Lederman G, Corson J. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades. *J Clin Oncol* 1988; 6: 147-53.
15. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM Jr, Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-65.
16. Maggi G, Casadio C, Cianci R, Rena O, Ruffini E. Trimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 346-50.
17. Calavrezos A, Koschel G, Husselmann H, Taylessani A, Heilmann HP, Fabel H, Schmol HJ, Dietrich H, Hain E. Malignant mesothelioma of the pleura. A prospective therapeutic study of 132 patients from 1981-1985. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 607-13.
18. Wader W, Kestenholz P, Taverna Ch, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, Stahel RA. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3451-57.
19. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, Friedberg JS, Bloss LP, Ye z, Obasaju CK, Vogelzang NJ. A multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (supl. 16): 665.