

MACIEJ KRZAKOWSKI

## Nowotwory śródpiersia i opłucnej

### Mediastinal and Pleural Tumours

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

#### Streszczenie

Pierwotne złośliwe nowotwory śródpiersia są najczęściej pochodzenia grasiczego, nerwowego, chłonnego, zarodkowego i mezenchymalnego. Nowe możliwości diagnostyczno-terapeutyczne prowadzą do stałej poprawy rokowania chorych na te nowotwory. Grasiczaki są nowotworami o względnie wolnym wzroście i na ogół mają bardzo dobre rokowanie. Leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia odgrywają podstawowe znaczenie w postępowaniu. Śródpiersie jest najczęstszą lokalizacją pozagonadalną nowotworów pochodzenia zarodkowego. Podstawowe znaczenie w leczeniu tych nowotworów ma chemioterapia i radioterapia. Leczenie złośliwych nowotworów pochodzenia mezenchymalnego umiejscowionych w śródpiersiu opiera się przede wszystkim na postępowaniu chirurgicznym. Złośliwy międzybłoniak opłucnej wykazuje cechy miejscowej inwazyjności i jest gwałtownie przebiegającym nowotworem o bardzo złym rokowaniu. W etiologii choroby niewątpliwie jest narażenie na działanie azbestu. Doszczętne leczenie chirurgiczne jest możliwe u niewielkich chorych i mniej niż 15% z nich ma szansę przeżycia 5-letniego. Mediana czasu przeżycia chorych, którzy nie mogą być leczeni chirurgicznie wynosi około 6 miesięcy. Wyniki radioterapii i chemioterapii są jednakowo niezadowolające. Ostatnio wykazano znaczącą aktywność pemetreksedu, który jest nowym lekiem z grupy antymetabolitów. W międzybłoniaku opłucnej z niecierpliwością oczekuje się wprowadzenia nowych metod leczenia opartych na właściwościach molekularnych (**Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1103–1110**).

**Słowa kluczowe:** złośliwe nowotwory śródpiersia, złośliwy międzybłoniak opłucnej, leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia.

#### Abstract

Primary mediastinal tumours most commonly are of thymic, neurogenic, lymphatic, germ-cell, and mesenchymal origin. New developments in the diagnosis and treatment of mediastinal neoplasms continue to result in improved prognoses for this group of patients. Thymomas are relatively slow-growing neoplasms and in general they have an excellent prognosis for long-term survival. Surgery, radiation therapy, and chemotherapy all play a role in the management of these lesions. The mediastinum is the most common site for the development of extragonadal germ-cell tumours. Chemotherapy and radiation therapy play a major role in the management of germ-cell mediastinal tumours. In general, treatment of malignant mesenchymal tumours of the mediastinum is based on surgical resection. Malignant pleural mesothelioma is a locally invasive and rapidly fatal malignancy linked to asbestos exposure. Surgical complete resection is possible in a minority of patients, and fewer than 15% of these patients live beyond 5 years. Patients who are not treated with curative resection, the median survival duration is in a range of 6 months. Treatment with radiation therapy and chemotherapy is equally disappointing. Recently, pemetrexed, a novel antifolate, has shown modest activity. The implementation of molecular-based therapies is desperately needed for malignant pleural mesothelioma (**Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1103–1110**).

**Key words:** malignant mediastinal neoplasms, malignant pleural mesothelioma, surgery, radiotherapy, chemotherapy.

Nowotwory śródpiersia i opłucnej nie stanowią pod względem epidemiologicznym problemu porównywalnego z rakiem płuca, aczkolwiek rzeczywista częstość ich występowania jest wyższa od przedstawianej w rejestrach. Według ostatnich

danych Rejestru Nowotworów Złośliwych Centrum Onkologii pierwotne nowotwory śródpiersia są rozpoznawane w Polsce u około 400 chorych rocznie [1]. Mniej wiarygodne są dane na temat zachorowalności na międzybłoniaka opłucnej.

Obraz histologiczny tego nowotworu jest zróżnicowany i można podejrzewać, że u części chorych zamiast międzybłoniaka są rozpoznawane inne nowotwory. Przyjmuje się szacunkowo, że na 100 rozpoznanych pierwotnych nowotworów płuca przypada 1 przypadek międzybłoniaka, co w Polsce daje liczbę około 200 chorych z takim rozpoznaniem rocznie [1]. Dla porównania, obecnie w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej rocznie rozpoznawanych jest około 2500 zachorowań na międzybłoniaka. Zapadalność na nowotwory śródpiersia, a zwłaszcza na międzybłoniaka opłucnej wykazuje tendencję wzrostową, co w przypadku drugiego z wymienionych nowotworów wynika ze skutków zwiększonej ekspozycji na działanie azbestu. Według epidemiologów brytyjskich szczyt zachorowań na międzybłoniaka opłucnej przypadnie w latach 2015–2020, co jest związane z masowym wykorzystywaniem azbestu do lat 80. XX w. oraz wynika z długiego okresu między początkiem narażenia i klinicznym rozpoznaniem tego nowotworu [2]. Bezpośredni kontakt z azbestem można udowodnić u około 60% chorych z rozpoznaniem międzybłoniakiem [3].

Wzrost zapadalności na międzybłoniaka opłucnej oraz w mniejszym stopniu na nowotwory śródpiersia sprawia, że szczególnie ważne jest prawidłowe postępowanie. Celem artykułu jest omówienie najważniejszych elementów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnych nowotworach śródpiersia (z wyłączeniem chłoniaków), a także w międzybłoniaku opłucnej.

## **Złośliwe nowotwory śródpiersia**

Pierwotne nowotwory śródpiersia najczęściej są rozpoznawane w 3. do 5. dekadzie życia, aczkolwiek mogą również występować w innym wieku. Dotyczą wszystkich części anatomicznych śródpiersia, przy czym dystrybucja ich umiejscowienia różni się u dorosłych i młodocianych. Ponad połowa (około 55%) nowotworów śródpiersia u dorosłych jest umiejscowiona w jego przednio-górnej części (w części środkowej występuje około 20%, a w części tylnej 25%), u dzieci natomiast nowotwory przednio-górnej i tylnej części śródpiersia występują ze zbliżoną częstością (45 i 40%). Wymienione różnice w dystrybucji anatomicznej są związane z częstszym występowaniem nowotworów pochodzących z grasicy oraz chłoniaków u dorosłych i nowotworów pochodzenia nerwowego u dzieci. Pod względem histogenetycznym wśród nowotworów śródpiersia najczęściej są rozpoznawane nowotwory pochodzenia nerwowego (25%). W dalszej kolejności w śród-

piersiu występują: grasiczaki (23%), chłoniaki (15%), pierwotne nowotwory zarodkowe (12%), nowotwory wywodzące się ze struktur układu dokrewnego (8%), nowotwory pochodzenia mezenchymalnego (8%) i pierwotne nowotwory nabłonkowe (6%) [4].

Podstawą do ustalenia właściwego leczenia nowotworów śródpiersia jest określenie rozpoznania histologicznego i stopnia zaawansowania. Obok standardowych dla nowotworów klatki piersiowej procedur diagnostycznych (wywiad, badanie przedmiotowe, bronchoskopia, konwencjonalna radiografia, tomografia komputerowa, badanie rezonansem magnetycznym, ultrasonografia) ważną rolę mogą odgrywać badania serologiczne markerów oraz inwazyjne metody diagnostyczne (biopsja igłowa, mediastinoskopia, mediastinotomia, torakotomia). Należy podkreślić, że mimo rozwoju diagnostyki cytologicznej i metod immunohistochemicznych, aby odróżnić chłoniaka od grasiczaka konieczne jest wykonanie biopsji gruboigłowej (biopsja cienkoigłowa pozwala zazwyczaj jedynie na ustalenie w tych przypadkach rozpoznania nowotworu złośliwego). W pozostałych nowotworach śródpiersia wydolność biopsji cienkoigłowej jest dostatecznie wysoka. Znaczenie bardziej inwazyjnych metod (mediastinoskopii, mediastinotomii) zmniejszyło się w związku z rozwojem możliwości diagnostycznych biopsji igłowych, a torakotomia w celu uzyskania materiału tkankowego jest niezbędna tylko sporadycznie [4–6].

## **Inwazyjne grasiczaki**

Grasiczaki są grupą nowotworów, które wywodzą się z tkanki nabłonkowej i mogą zawierać dodatkowo prawidłowe elementy limfatyczne grasicy [7]. Ze złożoności struktury prawidłowej grasicy wynikają trudności w klasyfikacji nowotworów tego narządu. Tradycyjnie używany podział na guzy „łagodne” i „złośliwe” został zastąpiony przez określenia „nieinwazyjne” i „inwazyjne”. Uważa się, że komponentem złośliwym są tkanki pochodzenia nabłonkowego (limfocyty, zwykle T, odpowiadają za składnik łagodny). Wprowadzenie określeń „nieinwazyjny” lub „inwazyjny” jest związane z większym wpływem na rokowanie, jaki ma skłonność do naciekania i tworzenia przerzutów w porównaniu do charakterystyki morfologicznej nowotworów śródpiersia. Grasiczaki inwazyjne mają zdolność do naciekania struktur sąsiednich i tworzenia depozytów w opłucnej lub płucach (utrudnia to zasadniczo możliwości doświadczonego leczenia chirurgicznego) oraz tworzenia przerzutów w odległych narządach. Należy pamiętać, że z racji stosunkowo łagodnego przebie-

gu klinicznego przynajmniej u 40% chorych grasiczaki mają charakter bezobjawowy i są wykrywane przypadkowo [7, 8].

Obecnie obowiązującą klasyfikacją patologiczną jest podział wprowadzony przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO) w 1999 r. [9]. Grasiczaki zostały podzielone według tej klasyfikacji na 2 grupy (typ A i typ B) w zależności od kształtu zmienionych nowotworowo komórek nabłonkowych i ich jąder oraz zależnie od ich wyglądu. Poza tym, typ B został podzielony na 3 podtypy (B1, B2 i B3) w zależności od zawartości komponentu nabłonkowego i obecności cech atypii komórek nowotworowych. W przypadku występowania obu obrazów morfologicznych wprowadzono dodatkowy typ AB, natomiast raki grasicy otrzymały kategorię grasiczaków typu C. Poszczególnym typom grasiczaków według klasyfikacji WHO można przyporządkować typy wyróżniane przez poprzednią klasyfikację Marino i Müller-Hermelinka, która dość precyzyjnie określała rokowanie w poszczególnych podtypach histologicznych [10]. Poprzedni system dzielił nowotwory grasicy na grasiczaki i raki grasicy z wyróżnieniem 6 podtypów: grasiczaka rdzeniastego, grasiczaka mieszanego z przewagą komponentu korowego, grasiczaka mieszanego bez przewagi żadnego z komponentów, grasiczaka korowego, raka wysoko zróżnicowanego i raka nisko zróżnicowanego. Podtypy rdzeniasty i mieszany były uważane za nieinwazyjne, natomiast pozostałe zaliczano do nowotworów inwazyjnych. Poszczególnym typom według nowej klasyfikacji odpowiadają odpowiednio: typ A – grasiczak rdzeniasty, typ AB – grasiczak mieszany, typ B1 – brak odpowiednika, typ B2 – grasiczak korowy, typ B3 – rak grasicy wysoko zróżnicowany, typ C – rak grasicy nisko zróżnicowany.

Klasyfikacja zaawansowania nowotworów grasicy jest przede wszystkim oparta na ocenie chirurgicznej. Mimo że w badaniu tomografii komputerowej można niejednokrotnie przedoperacyjnie stwierdzić obecność torebki guza, to jednak zasadnicze znaczenie ma makroskopowa ocena śródoperacyjna i badanie mikroskopowe wyciętego materiału tkankowego. Najczęściej jest stosowana klasyfikacja, którą wprowadzili w 1981 r. Masaoka et al. [11]. Według tej klasyfikacji wyróżnia się następujące stopnie klinicznego zaawansowania grasiczaków:

- stopień I: makroskopowo guz całkowicie otorebkowany lub/i mikroskopowo bez cech naciekania torebki,
- stopień II: makroskopowo guz z naciekaniem otaczającej tkanki tłuszczowej lub opłucnej śródpiersiowej lub/i mikroskopowo naciekający torebkę,
- stopień III: makroskopowo guz z nacieka-

niem sąsiednich narządów (osierdzie, duże naczynia, płuco),

- stopień IVA: guz z obecnością przerzutów w opłucnej lub/i osierdziu,

- stopień IVB: guz z obecnością przerzutów drogą naczyń krwionośnych lub chłonnych.

Rokowanie w poszczególnych stopniach zaawansowania ustalonych według klasyfikacji Masaoka różni się i wskaźnik przeżycia 5-letniego mieści się w granicach od niemal 100% w stopniu I do około 50% w stopniu IVA (w stopniu IVB przeżycia 5-letnie są obserwowane sporadycznie). Oprócz makroskopowego i mikroskopowego naciekania, istotne znaczenie prognostyczne ma również typ histologiczny grasiczaka. Najlepsze rokowanie mają chorzy z rozpoznym typem A, AB i B1, najgorsze rokowanie natomiast dotyczy chorych na grasiczaki typu C.

Leczenie nowotworów grasicy jest klasycznym przykładem postępowania skojarzonego z udziałem wszystkich podstawowych metod (tzn. leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii), przy czym ich znaczenie różni się w poszczególnych stopniach klinicznego zaawansowania.

W przypadku zmian ograniczonych do grasicy, a także grasicy i struktur śródpiersia (stopnie I, II i III) postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne [5, 12, 13]. W przypadku raków grasicy (histologiczny typ C) warunkiem podejmowania prób leczenia chirurgicznego jest ustalona wstępnie możliwość doszczętnego wycięcia [7, 13]. W przypadkach rozpoznania innych typów grasiczaka również należy dążyć do doszczętnego wycięcia nowotworu, ale celowe jest podejmowanie chirurgicznego leczenia cytoredukcyjnego nawet w przypadku niemożności całkowitego usunięcia zmian. Wykonywanie niedoszczętnych resekcji w typach A, AB i B grasiczaków nie zwalnia z obowiązku starannej diagnostyki przedoperacyjnej, która w przypadku stwierdzenia miejscowego zaawansowania może uzasadniać rozpoczęcie leczenia od przedoperacyjnej chemioterapii. Po niedoszczętnej resekcji zawsze należy stosować pooperacyjne napromienianie [5, 7, 12].

W związku z dążeniem do uzyskania doszczętności leczenia chirurgicznego wszyscy chorzy z potencjalnie możliwym do wycięcia nowotworem grasicy powinni zostać poddani sternotomii przedniej. Jest to postępowanie z wyboru w przypadku nowotworów grasicy, a podejmowanie leczenia chirurgicznego z innych dostępów nie jest prawidłowe i może być rozważane jedynie w leczeniu nawrotów. W przypadku stwierdzenia inwazyjnego grasiczaka zakres resekcji blokowej powinien obejmować guz i wszystkie naciezione struktury [12, 13].

Radioterapia pooperacyjna nie jest konieczna w doszczętnie usuniętych grasiczkach otorebkowanych (stopień I). W przypadku naciekania makroskopowego tkanki tłuszczowej okołogracicznej lub opłucnej śródpiersiowej oraz mikroskopowych cech zajęcia torebki (stopień II) radioterapia pooperacyjna jest uzasadniona we wszystkich podtypach, poza rdzeniastym i mieszanym, a także w przypadku stwierdzenia komórek nowotworu w obrębie marginesów chirurgicznych [7, 14, 15]. Natomiast wszyscy chorzy po leczeniu chirurgicznym stopnia III lub IVA (zwłaszcza w przypadku częściowego wycięcia) powinni zostać zakwalifikowani do radioterapii. Pooperacyjna radioterapia powinna polegać na podaniu dawki 40–50 Gy z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy) po doszczętnym wycięciu lub wyższej w razie resekcji niecałkowitej. Napromienianie pooperacyjne o charakterze adiuwantowym (chorzy po doszczętnym leczeniu chirurgicznym) zmniejsza wskaźnik nawrotów miejscowych z 28 do 5% [14, 16–18]. Przedmiotem kontrowersji jest objętość napromieniania – większość ośrodków stosuje napromienianie łoży po usuniętym nowotworze, śródpiersia i węzł po obu stronach z marginesem wynoszącym 2 centymetry. Napromienianie bardziej rozległego obszaru jest uzasadnione jedynie u wybranych chorych z wysokim ryzykiem nawrotu [5, 7, 14, 15].

Rola chemioterapii w leczeniu grasiczaków była przez wiele lat przedmiotem dyskusji, co wynikało z niewielkiej liczby chorych i związanych z tym trudności w określeniu jej rzeczywistej wartości na podstawie kontrolowanych badań klinicznych. Niemniej jednak, można obecnie uznać grasiczaki za nowotwory chemiowrażliwe [15, 17, 19]. Uzasadnieniem do stosowania leczenia systemowego jest występowanie w przebiegu choroby przerzutów u około 30% chorych pierwotnie w stopniu III i u niemal wszystkich chorych w stopniu IV [4, 11, 16]. Ze względu na niewielką częstość występowania grasiczaków, liczba badań II fazy podejmowanych w celu określenia najbardziej aktywnych leków w monoterapii jest ograniczona. Wydaje się jednak, że najbardziej aktywnym lekiem jest cisplatyna [7, 19]. Nieco mniejszą aktywność obserwowano w przypadku ifosfamid i doksorubicyny i cyklofosfamid [7]. Interesujące jest, że przeciwnowotworowe działanie wykazują również kortykosteroidy przez efekt tymolityczny i onkolityczny [20, 21]. Chemioterapia wielolekowa (programy z udziałem cisplatyny w połączeniu z innymi lekami) prowadzi do uzyskania wyższych wskaźników odpowiedzi (50–90%), które trwają dłużej w porównaniu do uzyskiwanych po zastosowaniu monoterapii. Jednak i w tym przypadku, doświadczenia są oparte

na stosunkowo nielicznych seriach chorych [22–25]. Ważne jest, że w grasiczakach istnieje możliwość wykorzystania efektu reindukcji odpowiedzi po zastosowaniu wcześniej wykorzystanego programu chemioterapii u chorych z przynajmniej 6-miesięcznym okresem remisji [20, 21].

Ze względu na wykazanie chemiowrażliwości grasiczaków inwazyjnych podjęto próby stosowania chemioterapii w ramach leczenia skojarzonego chorych w stadium miejscowego zaawansowania (stopień III i IV). Przedoperacyjna chemioterapia indukcyjna prowadzi do uzyskania odpowiedzi u przynajmniej połowy chorych (w dotychczas przeprowadzonych badaniach II fazy wskaźniki odpowiedzi mieściły się w granicach 40–90%), co w wielu przypadkach pozwala na przeprowadzenie leczenia chirurgicznego z następową radioterapią. Alternatywą jest skojarzone leczenie z udziałem chemioterapii i napromieniania. Ze względu na niewielką liczbę chorych z rozpoznaniem grasiczaków i związane z tym trudności w przeprowadzeniu badań III fazy, dotychczas nie został ustalony optymalny program przedoperacyjnej chemioterapii. Wydaje się, że powinien zawierać cisplatynę z dodatkiem doksorubicyny i cyklofosfamid oraz prednizonu [21, 24, 25].

## Inne złośliwe nowotwory śródpiersia

Około 50–70% wszystkich zarodkowych nowotworów o umiejscowieniu poza gonadami występuje w śródpiersiu. Zarodkowe nowotwory śródpiersia stanowią 2–3% wszystkich nowotworów zarodkowych [4]. Histogeneza tych nowotworów jest nie do końca poznana, o czym świadczy gorsze rokowanie w porównaniu do zarodkowych nowotworów jądra lub jajnika. Złośliwe nowotwory zarodkowe występują w 90% u mężczyzn i najczęściej są rozpoznawane w 3. dekadzie życia. W odróżnieniu od grasiczaków wcześniej dają objawy kliniczne, co wynika z ucisku lub naciekania struktur sąsiednich obserwowanego u 90% chorych. Dzielą się na nasieniaki (około 35%) i nienasieniaki (raki zarodkowe, potworniakoraki, raki kosmówki, potworniaki niedojrzałe i guzy endodermalne) [4–6]. W diagnostyce, poza badaniami przedstawionymi w odniesieniu do grasiczaków, ważną rolę odgrywają badania stężenia markerów surowiczych – podjednostki  $\beta$  choriogonadotropiny ( $\beta$  HCG) i  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP). W nasieniakach może występować małe stężenie  $\beta$  HCG (wartości AFP są nieoznaczalne), a w nienasieniakach stwierdza się u 30–50% chorych podwyższone stężenie  $\beta$  HCG i u 60–80% chorych występuje podwyższone stężenie AFP [4, 6]. Leczenie nasie-



niaków śródpiersia powinno być u każdego chorego prowadzone z założeniem uzyskania wyleczenia. Ze względu na ich wolny wzrost miejscowy i niewielkie ryzyko wystąpienia przerzutów nasieniaki śródpiersia dość często mają charakter zlokalizowany. W tej sytuacji leczenie polega na napromienianiu śródpiersia i obu okolic nadobojczykowych dawką 35–40 Gy. Bardziej zaawansowane miejscowo nasieniaki należy poddawać chemioterapii wielolekowej (cisplatyna, etopozyd, bleomycyna) z następowym napromienianiem. Chorzy w stadium uogólnienia choroby są kandydatami do chemioterapii. U chorych na nienasieniaki śródpiersia przerzuty występujące poza pierwotnym umiejscowieniem dotyczą 85% chorych, co określa strategię postępowania. Leczeniem z wyboru jest wielolekowa chemioterapia oparta na cisplatynie z oceną odpowiedzi po podaniu 4 cykli na podstawie obrazu tomografii komputerowej i stężenia markerów. W przypadku ujemnego wyniku tomografii komputerowej oraz badania markerów chorzy nie wymagają dalszego leczenia. Natomiast chorzy z resztkowymi zmianami w śródpiersiu i prawidłowymi stężeniami markerów po zakończeniu chemioterapii powinni być poddawani próbie doszczętnej resekcji (resekcje częściowe nie mają wartości rokowniczej). Najtrudniejsze jest postępowanie u chorych z przetrwałymi zmianami w śródpiersiu i nieprawidłowymi stężeniami markerów, u których najbardziej wskazane jest stosowanie innego programu chemioterapii [4, 6, 26, 27].

Złośliwe nowotwory wywodzące się z tkanki łącznej należą do kategorii mięsaków tkanek miękkich i stanowią około 55% wszystkich nowotworów śródpiersia pochodzenia mezenchymalnego. Podstawową metodą postępowania jest leczenie chirurgiczne, a ograniczona chemiowrażliwość i promieniowrażliwość w praktyce ogranicza stosowanie obu wymienionych metod [4, 28, 29].

Tyłne śródpiersie stanowi najczęstsze umiejscowienie nowotworów pochodzenia nerwowego, aczkolwiek u dorosłych na ogół mają charakter łagodny. Punktem wyjścia tych nowotworów mogą być nerwy obwodowe, układy autonomiczne lub nerw błędny. Wobec znikomej wartości chemioterapii oraz konieczności podania dużej dawki promieniowania, która przekracza tolerancję struktury rdzenia kręgowego, w postępowaniu praktycznie można brać pod uwagę jedynie leczenie chirurgiczne [4, 30].

## Międzybłoniak płucnej

Międzybłoniak płucnej stanowi jedno z większych wyzwań w onkologii. Nowotwór ten ma agresywny przebieg i niecharakterystyczne obja-

wy, co przyczynia się do znacznego zaawansowania w chwili ustalenia rozpoznania. Dodatkowym utrudnieniem jest stosunkowo rzadkie występowanie, utrudniające opracowanie skutecznych metod wczesnego rozpoznawania i leczenia [2, 3]. Międzybłoniak wykazuje małą chemiowrażliwość i promieniooporność, a w związku z tym leczenie chirurgiczne jest spośród konwencjonalnych metod praktycznie jedynym postępowaniem potencjalnie prowadzącym do wyleczenia. Niestety, doszczętne leczenie chirurgiczne jest możliwe jedynie u około 15–20% wszystkich chorych z rozpoznaniem międzybłoniaka płucnej, a spośród nich mniej niż 15% przeżywa 5 lat. Pozostali chorzy są leczeni paliatywnie, a mediana przeżycia w przypadku postępowania objawowego wynosi 6–7 miesięcy [31, 32].

W ramach praktyki klinicznej postępowanie diagnostyczne wykorzystuje konwencjonalną radiografię i tomografię komputerową w celu określenia zaawansowania nowotworu oraz badanie mikroskopowe wycinków z płucnej pobranych w wyniku torakoskopii lub biopsji igłą Abramsa (badanie cytologiczne płynu z jamy płucnej lub materiału z płucnej uzyskanego za pomocą biopsji cienkoigłowej ma ograniczone zastosowanie). W ramach badania histologicznego konieczne jest wielokrotnie wykonanie badań immunohistochemicznych lub badań w mikroskopii elektronowej ze względu na trudności w różnicowaniu międzybłoniaka z odczynową proliferacją, rakiem gruczołowym naciekającym płucną lub przerzutami gruczolakoraków o innym umiejscowieniu pierwotnym [31, 32]. Na podstawie obrazu mikroskopowego międzybłoniaki dzieli się na 3 typy w zależności od dominującego utkania. Są to międzybłoniaki nabłonkowe (około 50%), mieszane (około 35%) i mięsakowe (około 15%). Najlepsze rokowanie dotyczy chorych z rozpoznaniem typu nabłonkowego, a najgorsze – w typie mięsakowym.

Stopień zaawansowania międzybłoniaka jest oceniany według klasyfikacji TNM wprowadzonej w 1997 r., aczkolwiek w niektórych opracowaniach wciąż jest stosowana klasyfikacja Butcharta [5, 31]. Szczegóły obu klasyfikacji są zawarte w specjalistycznych podręcznikach.

Jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia jest leczenie chirurgiczne. Większość ośrodków dysponujących większym niż przeciętne doświadczeniem w leczeniu chorych z rozpoznaniem międzybłoniaka zaleca wykonanie zewnątrzopłucnowej pneumonektomii bez otwierania jamy płucnej (blokowe wycięcie płucnej ściennej i trzewnej, płuca, osierdzia i kopuły przepony po stronie umiejscowienia nowotworu) [32–35]. Jest to jednak postępowanie obarczone wysokim odsetkiem powikłań, co przyczynia się do znacznej

śmiertelności okołoperacyjnej (5–30%) [35]. W sytuacji prowadzenia skojarzonego leczenia z udziałem przedoperacyjnej chemioradioterapii, alternatywą zewnątrzpłucnowej pneumonektomii jest pleuropneumonektomia [34]. Poza wymienionymi zabiegami o charakterze potencjalnie doświadczeniowym, stosowane są dość często zabiegi paliatywnie. Należą do nich: pleurektomia całkowita (dekortyzacja – usunięcie opłucnej na całej długości oraz usunięcie osierdza), usunięcie opłucnej ściennej, wykonanie zespolenia opłucnowo-otrzewnowego i chemiczna pleurodeza po odbarczeniu jamy opłucnej z płynu z użyciem drenażu lub wideotorakoskopii. Wszystkie te metody pozwalają na uzyskanie okresowego złagodzenia lub nawet ustąpienia dolegliwości związanych z nawracającym wysiękiem opłucnowym [32].

Mała promieniowrażliwość międzybłoniaka sprawia, że radioterapia nie może być wykorzystywana z założeniem wyłącznego leczenia radykalnego. W ramach kontrolowanych doświadczeń klinicznych radioterapia jest stosowana w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną oraz znajduje zastosowanie w leczeniu paliatywnym (np. objawowe napromienianie w przypadku opornych zespołów bólowych ściany klatki piersiowej) [36, 37].

Tradycyjnie stosowane leki cytotoksyczne nie prowadzą do uzyskania odpowiedzi u znaczącego odsetka chorych (wskaźniki odpowiedzi poniżej 20%). Najbardziej skutecznym lekiem w monoterapii jest doksorubicyna. Stosowanie chemioterapii wielolekowej nie poprawia zasadniczo wyników [31, 32, 36]. Obiecujące są próby stosowania nowych leków z grupy antymetabolitów. Należą do nich analogi kwasu foliowego (raltitrexed i pemetreksed). Szczególnie wartościowym lekiem wydaje się pemetreksed stosowany w skojarzeniu z cisplatyną. W randomizowanym badaniu grupy CALGB (Cancer Leukemia Group B) pemetreksed w połączeniu z cisplatyną porównano z samą cisplatyną u 456 chorych, którzy nie mogli być zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego [38]. Znamienne lepsze wyniki dotyczyły wszystkich wskaźników oceny skuteczności. Odsetek odpowiedzi wyniósł 41,3% w przypadku pemetreksedu i cisplatyny oraz 16,7% dla samej cisplatyny. Czas do progresji wyniósł odpowiednio 5,7 i 3,9 miesiąca, czas przeżycia całkowitego 12,1 i 9,3 miesiąca. Znamienna statystycznie różnica na korzyść pro-

gramu złożonego z pemetreksedu i cisplatyny dotyczyła również parametrów jakości życia.

Na marginesie wyników cytowanego badania CALGB należy podkreślić trudności w ocenie odpowiedzi terapeutycznej w przebiegu międzybłoniaka [39, 40]. W badaniu CALGB stosowano zmodyfikowane kryteria według klasyfikacji RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [38]. Jednowymiarowa skala RECIST nie jest obiektywna w ocenie odpowiedzi nowotworu, który rozwija się linijnie wzdłuż opłucnej i rzadko tworzy dwuwymiarowe owalne masy. Z tego powodu jest zalecany obecnie zmodyfikowany system oceny odpowiedzi, który polega na stosowaniu kryteriów oceny według klasyfikacji WHO dla zmian dwuwymiarowych, kryteriów klasyfikacji RECIST dla zmian jednowymiarowych i oceny wymiaru prostokątnego do ściany klatki piersiowej w przypadku stwierdzenia jedynie pogrubienia opłucnej.

Potrzeba identyfikacji nowych możliwości leczenia chorych z rozpoznaniem międzybłoniaka jest niewątpliwa, ponieważ wyniki obecnie stosowanego leczenia są złe. Oczekiwań nie spełniły próby immunoterapii oraz terapii genetycznej. Ograniczony wpływ na wyniki mają próby włączenia do postępowania skojarzonego w międzybłoniaku terapii fotodynamicznej lub hipertermii. Realne perspektywy stwarza wykorzystanie metod leczenia celowanego. Na przykład, komórki międzybłoniaka cechuje wysoka ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (vascular endothelial growth factor – VEGF). Stwarza to teoretyczną podstawę do podjęcia badań z monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciw VEGF (bewacizumab), które jest skuteczne w innych nowotworach złośliwych (m.in. raku jelita grubego). Potencjalne zastosowanie mogą mieć również drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozyny (np. gefitynib).

W odniesieniu do nowotworów śródpiersia możliwości poprawy wyników leczenia należy upatrywać w pierwszej kolejności w zwiększeniu udziału postępowania skojarzonego z wykorzystaniem wszystkich metod konwencjonalnych (leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia). Natomiast w przypadku międzybłoniaka opłucnej wyzwaniem jest wciąż możliwie wczesne rozpoznanie tego nowotworu oraz wprowadzenie skutecznych metod leczenia celowanego.

## Piśmiennictwo

- [1] Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2003.
- [2] Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E: The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999, 79, 666–672.
- [3] Carbone M, Kratzke RA, Testa JR: Pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002, 29, 2–17.

- [4] **Cameron RB, Loehrer PJ, Thomas CR:** Neoplasms of the mediastinum. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Eds.: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 2001, ed. 6, 1019–1037.
- [5] **Krzakowski M, Orłowski T:** Nowotwory płuca i klatki piersiowej. W: *Onkologia kliniczna*. Red. Krzakowski M, Borgis – Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001, wyd. 1, tom II, 13–47.
- [6] **Macchiarini P, Ostertag H:** Uncommon primary mediastinal tumours. *Lancet Oncol* 2004, 5, 107–118.
- [7] **Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ:** Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999, 17, 2280–2289.
- [8] **Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, Tada H, Eimoto T, Matsuda H, Masaoka A:** The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behaviour of thymoma. *Cancer* 2002, 94, 624–632.
- [9] **Rosai J, Sobin LH:** Histological typing of tumours of the thymus. *International classification of tumours*. Springer, Heidelberg 1999, ed. 2, 1–16.
- [10] **Marino M, Muller-Hermelink HK:** Thymoma and thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch* 1985, 407, 119–149.
- [11] **Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T:** Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981, 48, 2485–2492.
- [12] **Wilkins EW:** Thymoma: surgical management. In: *Mediastinal tumors: update 1995*. Eds. Wood DE, Thomas CR, Springer-Verlag, Heidelberg 1995, 19–25.
- [13] **Bacha E, Chapelier A, Macchiarini P:** Surgery for invasive primary mediastinal tumours. *Ann Thor Surg* 1998, 66, 234–239.
- [14] **Jackson MA, Ball DL:** Post-operative radiotherapy in invasive thymoma. *Radiother Oncol* 1991, 21, 77–82.
- [15] **Koh WJ, Loehrer PJ, Thomas CR:** Thymoma: the role of radiation and chemotherapy. In: *Mediastinal tumors: update 1995*. Eds. Wood DE, Thomas CR, Springer-Verlag, Heidelberg 1995, 19–25.
- [16] **Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM:** Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J Clin Oncol* 1994, 12, 1484–1490.
- [17] **Leung JT:** The role of radiotherapy in thymomas. *Aust Radiol* 1996, 40, 430–433.
- [18] **Latz D, Schraube P, Oppitz U, Kugler C, Manegold C, Flentje M, Wannenmacher MF:** Invasive thymoma: treatment with postoperative radiation therapy. *Radiology* 1997, 204, 859–864.
- [19] **Loehrer PJ:** Thymomas: current experience and future directions in therapy. *Drugs* 1993, 45, 477–487.
- [20] **Hejna M, Haberal I, Raderer M:** Nonsurgical management of malignant thymoma. *Cancer* 1999, 85, 1871–1884.
- [21] **Moore KH, McKenzie PR, Kennedy CW:** Thymoma: trends over time. *Ann Thor Surg* 2001, 72, 203–207.
- [22] **Fornasiero A, Danile O, Ghiotto C, Piazza M, Fiore-Donati L, Calabro F, Rea F, Fiorentino MV:** Chemotherapy for invasive thymoma. *Cancer* 1991, 68, 30–33.
- [23] **Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, Clerico M, Sahmoud T, van Zandwijk N:** Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996, 14, 814–820.
- [24] **Loehrer PJ, Chen M, Kim KM, Aisner SA, Einhorn LH, Livingston R, Johnson D:** Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997, 15, 3093–3099.
- [25] **Venuta F, Rendina EA, Pescaramona EO, De Giacomo T, Vegna ML, Fazi P, Flaischman I, Guarino E, Ricci C:** Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997, 64, 1585–1592.
- [26] **Dueland S, Steinweg AE, Heilo A, J, Ous S, Fossa SD:** Treatment and outcome of patients with extragonadal germ-cell tumours – the Norwegian Radium Hospital's experience 1979–1994. *Br J Cancer* 1998, 77, 329–335.
- [27] **Ganjoo KN, Rieger KM, Kesler KA, Sharma M, Heilman DK, Einhorn LH:** Results of modern therapy for patients with mediastinal nonseminomatous germ-cell tumors. *Cancer* 2000, 88, 1051–1056.
- [28] **Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL:** Tumours of the soft tissues. In: *Atlas of tumour pathology*. Eds.: Rosai J., Sobin L., Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 2001, 370–385.
- [29] **Swanson PE:** Soft tissue neoplasms of the mediastinum. In: *Seminars in diagnostic pathology: mediastinal pathology*. Eds.: Wick MR, Santa Cruz DJ, WB Saunders Company, Philadelphia 1991, 14–34.
- [30] **Marchevsky AM:** Mediastinal tumours of peripheral nervous system origin. In: *Seminars in diagnostic pathology: mediastinal pathology*. Eds.: Moran C, Suster S, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1999, 65–78.
- [31] **Butchart EG:** Contemporary management of malignant pleural mesothelioma. *Oncologist* 1999, 4, 488–500.
- [32] **Singhal S, Kaiser LR:** Malignant mesothelioma: options for management. *Surg Clin North Am* 2002, 82, 797–831.
- [33] **Treasure T, Waller D, Swift S, Peto J:** Radical surgery for mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003, 21, 2636–2644.
- [34] **Butchart EG, Ashroft T, Barnsley WC, Holden MP:** Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Thorax* 1976, 31, 15–24.
- [35] **Treasure T, Swift S, Tan C:** Radical surgery for mesothelioma: how can we obtain evidence? *World J Surg* 2003, 27, 891–894.
- [36] **Gary Lee YC, Light RW, Musk AW:** Management of malignant pleural mesothelioma: a critical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000, 6, 267–274.
- [37] **Girling DJ, Muers MF, Qian W, Lobban D:** Multicenter randomized controlled trial of the management of unresectable malignant mesothelioma proposed by the British Thoracic Society and the British medical Research Council. *Semin Oncol* 2002, 29, 97–101.

- [38] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Szymanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003, 21, 2636–2644.
- [39] Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ: Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000, 55, 731–735.
- [40] van Klaveren RJ, Aerts JGJV, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP: Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004, 43, 63–69.

### **Adres do korespondencji:**

Maciej Krzakowski  
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: maciekk@coi.waw.pl