Gdański Uniwersytet Medyczny
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii

Jarosław Mądrzak

Analiza czynników rokowniczych u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej (ZMO)

Rozprawa na stopień doktora medycyny

Promotor pracy:
prof. dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko

Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem

Gdańsk 2019

Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW 4
1. WSTĘP 7
1.1. Wprowadzenie 7
1.2. Epidemiologia 7
1.3. Etiologia 8
1.4. Obraz kliniczny 10
1.5. Diagnostyka 11
1.6. Leczenie 12
1.7. Czynniki rokownicze 16
1.8. Podsumowanie 19
2. CEL PRACY 21
3. MATERIAŁ I METODY 23
3.1. Grupa badana 23
3.2. Charakterystyka kliniczna chorych 23
3.2.1. Diagnostyka histopatologiczna 27
3.2.2. Metody leczenia 29
3.2.2.1. Leczenie pierwszorazowe 29
3.2.2.2. Leczenie nawrotów 29
3.2.2.3. Leczenie miejscowe 32
3.3. Metody statystyczne 33
4. WYNIKI 35
4.1. Czas przeżycia chorych 35
4.2. Czynniki rokownicze dla całkowitego czasu przeżycia – analiza jednoczynnikowa i wieloczynnikowa 35
4.3. Analiza opisowa wskaźników przeżycia wg modelu CALGB oraz EORTC. 41
4.4. Analiza porównawcza modeli rokowniczych CALGB oraz EORTC w grupie badanej 45
4.5. Analiza odpowiedzi na leczenie oraz czasu przeżycia w zależności od rodzaju leczenia 46

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW 49
5.1. Omówienie wyników leczenia w grupie badanej w stosunku do grup CALGB, EORTC i Leceister 49
5.2. Omówienie analizy porównawczej modeli rokowniczych CALGB oraz EORTC w grupie badanej 49
5.3. Omówienie analizy porównawczej skal rokowniczych CALGB oraz EORTC w innych współcześnie leczonych grupach chorych 54
5.4. Omówienie czynników rokowniczych i innych skal rokowniczych badanych we współcześnie leczonych grupach chorych 55
5.5. Omówienie znaczenia biomarkerów molekularnych 56
6. WNIOSKI 59
7. STRESZCZENIE 61
8. SUMMARY 63
9. PIŚMIENNICTWO 66
10. SPIS TABEL 75
11. SPIS RYCIN 77
12. PODZIĘKOWANIE 78

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AP-1 – białko aktywujące (ang. *Activating Protein 1*)

BCL-2 – białko kodowane przez gen B-cell lymphoma 2 (*B-cell lymphoma 2*)

b-FGF – czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *b-Fibroblast Growth Factor*)

CALGB – Grupa Raka i Białaczki B (ang. *Cancer and Leukemia Group B*)

CTLA-4 – białko kodowane przez gen CTLA-4 (ang. *Cytoxic T cell Antigen 4*)

DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*)

EBUS – wewnątrzoskrzelowa ultrasonografia (ang. *Endobronchial Ultrasound*)

ECOG – skala sprawności według ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka

(ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)

EUS – ultrasonografia endoskopowa (ang. *Endoscopic Ultrasound*)

FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)

Gy – Grey

HGB – hemoglobina

HGF – czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *Hepatocyte Growth Factor*)

IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *Insulin-like Growth Factor 1*)

IL-6 – interleukina 6

IL-8 – interleukina 8

IMIG – Międzynarodowa Grupa Międzybłoniaka (ang. *International Mesothelioma Interest Group*)

IMRT – radioterapia konformalna z modulacją intensywności dawki (ang. *Intensity Modulated Radiation Therapy*)

LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *Lactate Dehydrogenase*)

mikroRNA – kwas mikrorybonukleinowy (ang. *microribonucleic acid*)

MPM – złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *Malignant Pleural Mesothelioma*)

NF2 – gen neurofibromatozy typu 2 (ang. *Neurofibromatosis type 2 gene*)

PD 1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed Death receptor 1*)

PDGF – płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. *Platelet-Derived Growth Factor*)

PDL 1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed Death-Ligand 1*)

PET-TK – pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (ang. *Positron emission thomography*)

PI – wskaźnik rokowniczy (ang. *Prognostic Index*)

PS – stopień sprawności (ang. *Performance status*)

SV40 – małpi wirus SV-40 (ang. *Simian virus 40*)

TGF – transformujący czynnik wzrostu (ang. *Transforming Growth Factor*)

TNF-α - czynnik martwicy guza (ang. *Tumor Necrosis Factor-a*)

TNM – klasyfikacja zaawansowania nowotworu uwzględniająca status guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych (ang. *Tumor, Nodes, Metastasis*)

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*)

WBC – krwinki białe (ang. *white blood cells*)

Wnt – białko kodowane przez gen *Wnt* (Wingless-gen miejsca integracji wirusa MMTV; ang. *Wingless-Type MMTV integration Site Family, Member 1*)

WT1 – gen guza Wilmsa (ang. *Wilms tumor gene*)

ZMO – złośliwy międzybłoniak opłucnej

WSTĘP

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ZMO) jest coraz częściej występującym nowotworem, charakteryzującym się złym rokowaniem pomimo postępów skojarzonego leczenia.
Pierwszy szczegółowy opis przypadku ZMO ukazał się w 1947 r. choć już w XIX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia dotyczące złośliwych rozrostów opłucnej (1). Przełomowa praca Wagnera opublikowana w 1960 r. wykazała związek zachorowań południowoafrykańskich górników na ZMO z ekspozycją na azbest (2).

1.2. Epidemiologia

Zarówno w Polsce jak i na świecie obserwuje się stały wzrost zachorowalności i umieralności z powodu tego nowotworu. Liczba zachorowań na ZMO na podstawie danych zebranych w Krajowym Rejestrze Nowotworów wynosiła w 2010 roku 266, w tym 175 u mężczyzn i 91 u kobiet, co stanowiło odpowiednio 0,2% i 0,1% ogółu zachorowań na nowotwory. Jednocześnie zanotowano 190 zgonów spowodowanych ZMO, z czego 127 u mężczyzn i 63 u kobiet. Porównanie z analogicznymi danymi dla 2000 roku, gdy odnotowano 111 zachorowań, wskazuje na utrzymujący się trend wzrostu zachorowalności i umieralności w tym okresie (3). Podobna tendencja wzrostowa występuje w innych krajach Europy i świata, choć wskaźniki zachorowalności pozostają bardzo zróżnicowane. W Australii odnotowuje się najwyższą zachorowalność i umieralność w świecie, w szczególności w zachodniej części kraju, gdzie w XX wieku na dużą skalę prowadzono wydobycie i produkcję azbestu (4,5). Do krajów, w których również występuje wysoki współczynnik zachorowań i zgonów na ZMO zaliczamy Wielką Brytanię, Nową Zelandię, Kanadę, kraje Europy Zachodniej oraz Stany Zjednoczone. W Stanach Zjednoczonych w ciągu ostatnich dekad odnotowywano około 2.500-3.000 przypadków ZMO rocznie i chociaż przewidywano szczyt zachorowań w latach 2000-2004, to przewiduje się ok. 70 tysięcy nowych przypadków ZMO w męskiej populacji w ciągu kolejnych 50 lat (6). Z kolei w Europie szczyt zachorowań szacowany jest pomiędzy 2015 a 2020 r. a całkowita liczba nowych przypadków w ciągu kolejnych 40 lat sięgnie 250 tys. (1). Podobne trendy prawdopodobnie będą pojawiać się w ciągu kolejnych dziesięcioleci w szeregu krajów rozwijających się, gdzie w przeciwieństwie do krajów zachodnich wciąż wykorzystuje się azbest (7).

1.3. Etiologia

Ryzyko zachorowania na ZMO w populacji polskiej rośnie wraz z wiekiem u obu płci, z tym, że u mężczyzn osiąga maksymalny poziom w ósmej dekadzie życia a u kobiet w siódmej dekadzie. Wzrost zachorowalności obserwowany jest po 50. roku życia, typowo między 55 a 74 rokiem życia (3). Niezależnie od regionu świata zdecydowanie częściej przypadki ZMO odnotowywane są wśród mężczyzn a kobiety stanowią jedynie około 20% ogółu zachorowań (8).

Międzybłoniak rozwija się z komórek międzybłonka wyściełających jamy surowicze, w tym z dominującym umiejscowieniem w opłucnej (ponad 90% przypadków), znacznie rzadszą lokalizacją jest otrzewna (4-7%) i wyjątkowo rzadko osierdzie lub osłonki jądra (łącznie poniżej 1%) (5). Około 60% ogółu przypadków występuje po stronie prawej (9). Z czynników etiologicznych o udokumentowanym wpływie na rozwój ZMO podstawowe znaczenie ma kontakt z azbestem, wśród pozostałych wymienia się wirusy (SV40), promieniowanie jonizujące oraz uwarunkowania genetyczne (9,10). W świetle dotychczasowych badań proces onkogenezy prowadzący do rozwoju ZMO związany jest ze zmianami genetycznymi, prowadzącymi do nieprawidłowej czynności określonych białek, co prowadzi do transformacji nowotworowej. Stwierdzono charakterystyczne dla ZMO zmiany kariotypu - delecje w obrębie ramion krótkich chromosomów 1, 3 i 9 oraz ramienia długiego chromosomu 6 (9). Istotną rolę w procesie transformacji nowotworowej ZMO odgrywają geny supresorowe, odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego. Homozygotyczne delecje prowadzą do utraty funkcji takich genów supresorowych jak *p16*, *p15*, *p14*, *WT1* oraz *NF2*. Mniejsze znaczenie w odniesieniu do ZMO przypisuje się inaktywacji *p53* i *pRb* (10). Z kolei do grupy onkogenów, związanych z procesem proliferacji i apoptozy zalicza się czynniki transkrypcyjne *AP-1* i *β-kateninę*, od których aktywacji uzależniony jest wzrost komórek ZMO (10). Ważną rolę w procesie karcynogenezy ZMO pełnią czynniki wzrostu, których działanie polega na stymulacji proliferacji komórkowej jak również na udziale w procesach angiogenezy i tworzenia przerzutów odległych. Wśród kluczowych w tym procesie czynników wzrostu wymienia się IGF-1, TGF, HGF, b-FGF, TNF-α, VEGF oraz PDGF (9,10). Szczególnie interesujące wydaje się „ochronne" oddziaływanie czynnika martwicy guza-α (TNF-α) na komórki międzybłonka, które zazwyczaj giną w kontakcie z włóknami azbestu. W tym mechanizmie TNF-α wiążąc się z receptorami komórek międzybłonka aktywuje szlak sygnałowy NF-κB, co pozwala im na przeżycie kontaktu z azbestem (1,10). W przypadku VEGF wykazano, iż ten czynnik angiogenny może mieć znaczenie rokownicze w ZMO (10). Na proces angiogenezy wpływają również interleukiny, w tym

szczególnie istotna jest interleukina IL-6. Jej podwyższony poziom stwierdza się w surowicy i płynie wysiękowym chorych z ZMO (1,9). Ponadto poziom IL-6 koreluje z poziomem płytek krwi u tych chorych. Podobne znaczenie wykazuje interleukina IL-8, której podwyższony poziom wykrywa się w płynie wysiękowym z opłucnej (9). Odmienny mechanizm mogą uruchamiać geny zaangażowane w apoptozę poprzez nadekspresję *BCL-2*, ektopową ekspresję telomeraz czy w wyniku infekcji wirusem SV40 (10). Mimo licznych kontrowersji i sprzecznych wyników badań uważa się, iż wirus SV40 prawdopodobnie pełni rolę ko-karcynogenu w procesie tworzenia ZMO, szczególnie w obecności włókien azbestu (9,10). Oddziaływanie wirusa SV40 może polegać na hamowaniu genów supresorowych *p53* i *pRb* bądź zwiększaniu aktywności szlaków sygnałowych za pomocą szeregu czynników wzrostu czy też indukcji ekspresji telomaraz (10). Za najważniejszy czynnik etiologiczny w procesie rozwoju ZMO uważa się ekspozycję na azbest, który jest minerałem o budowie włóknistej, występującym w dwóch podstawowych odmianach różniących się strukturą oraz potencjałem karcynogennym. Odmiana amfibolowa w znacznie większym stopniu może wpływać na powstawanie ZMO w porównaniu do odmiany serpentynowej, choć pomimo wielu badań nadal jest to przedmiotem kontrowersji (1,10). Mechanizmy oddziaływania włókien azbestu na komórki międzybłonka przedstawiają dużą różnorodność i wielokierunkowość poprzez bezpośrednie wywoływanie takich efektów jak mutacje genowe, uszkodzenie wrzeciona mitotycznego, penetrację włókien azbestowych do opłucnej czy pośrednio w wyniku tworzenia się wolnych rodników, uwalniania limfokin czy też aktywacji szlaków sygnałowych (10). Szereg badań prowadzonych od połowy XX wieku wskazuje, iż najbardziej narażone na rozwój ZMO w wyniku ekspozycji na azbest są osoby zatrudnione przy wydobyciu i przetwarzaniu tego minerału oraz wszędzie tam, gdzie stosuje się na dużą skalę materiały zawierające azbest (5). Zwiększone ryzyko ZMO dotyczy więc nie tylko górników, ale także pracowników branży stoczniowej, motoryzacyjnej czy budowlanej. Kolejne grupy narażone na ekspozycję na azbest stanowią rodziny wymienionych pracowników oraz osoby zamieszkujące regiony występowania tego minerału (5). Erionit, kolejny minerał o włóknistej strukturze, wykazuje większy potencjał karcynogenny w porównaniu do włókien azbestu (1). Potwierdzeniem tego faktu są „epidemiczne" zachorowania na ZMO wśród mieszkańców tureckiej Kapadocji, gdzie powszechnie występuje ten minerał. ZMO jako przyczyna zgonów ponad 50% tej populacji miałby mieć związek z wpływem erionitu na genetycznie predysponowanych mieszkańców zamieszkujących ten obszar (1). Wpływ promieniowania jonizującego na rozwój ZMO udokumentowano na podstawie analizy przypadków chorych

uprzednio otrzymujących radioterapię z powodu takich nowotworów jak rak piersi, ziarnica złośliwa, rak szyjki macicy czy nasieniak jądra, gdzie średni czas latencji wynosił ok. 20 lat (1). Niski odsetek chorych na ZMO po radioterapii tłumaczy się faktem, iż promieniowanie jonizujące odgrywa rolę jednego z wielu ko-karcynogenów w procesie transformacji nowotworowej (10). Wyjaśnienie zależności etiologicznych i mechanizmów patogenetycznych wydaje się jeszcze bardziej skomplikowane w przypadku zachorowań na ZMO wśród dzieci, gdzie ten nowotwór występuje bardzo rzadko, stanowiąc około 2-5% ogółu przypadków ZMO. W tej populacji większą rolę w rozwoju ZMO przypisuje się predyspozycji genetycznej niż ekspozycji na azbest (10).

Charakterystyczną cechą ZMO jest długi okres latencji. Średni czas od ekspozycji na azbest do rozpoznania wynosi przynajmniej 32 lata. Ponadto zwraca uwagę fakt, iż 99% międzybłoniaków rozwija się po okresie dłuższym niż 15 lat a 96% - po ponad 20-letniej latencji (11).

Mikroskopowo wyróżnia się 3 podstawowe typy histologiczne ZMO. Najczęściej występującym jest typ nabłonkowaty, który w większości serii stanowi około 50%-60% przypadków, drugi pod względem częstości jest typ mięsakowaty rozpoznawany u około 10% chorych. Pozostałe nowotwory klasyfikuje się jako typ mieszany lub dwufazowy zawierający komponenty obu wyżej wymienionych postaci (9,12).

1.4. Obraz kliniczny

Najczęstszymi objawami klinicznymi występującymi u chorych na ZMO są duszność, obserwowana u 50% do 70% przypadków oraz ból w klatce piersiowej u około 60% chorych (9). Ponadto chorzy skarżą się na kaszel, osłabienie, utratę masy ciała oraz gorączkę i poty, które pojawiają się w około 1/3 przypadków. W zaawansowanych stadiach choroby występuje wyniszczenie a u około ¼ pacjentów obserwuje się wznowę międzybłoniaka w kanale bądź bliźnie po punkcji opłucnowej, torakoskopii lub torakotomii (9). W badaniach laboratoryjnych wśród najczęstszych odchyleń wyróżnia się trombocytoza, stwierdzana u 60 do 90% chorych, w części przypadków przekraczająca 1,000,000 płytek krwi/L. Inne nieprawidłowości dotyczą niedokrwistości, eozynofilii oraz hypergammaglobulinemii. Stwierdzano również niedobory kwasu foliowego oraz witamin B6 i B12 (13). Czas trwania objawów do ustalenia rozpoznania zawiera się w szerokim zakresie od kilku tygodni do nawet 2-3 lat, choć mediana zwykle wynosi od 2 do 3 miesięcy. Przyczyny zgonów większości chorych niezależnie od tego, czy byli oni leczeni aktywnie przeciwnowotworowo czy jedynie objawowo, stanowią powikłania

związane z miejscowym postępem choroby. Obecność nacieku nowotworowego w jamie opłucnej prowadzi m.in. do niewydolności oddechowej, stanów zapalnych płuc oraz zaburzeń pracy serca. Ponadto ból w ścianie klatki piersiowej, zaburzenia odżywiania związane z obecnością nowotworu w organizmie oraz dysfagia spowodowana dość częstym uciskiem przełyku powodują postępujące w szybkim tempie wyniszczenie. Znacznie rzadziej zgon powodują przerzuty odległe zlokalizowane poza klatką piersiową, których częstość występowania przy rozpoznaniu zawiera się w zakresie od 5 do 25% ogółu chorych (9).

1.5. Diagnostyka

W ramach wstępnego postępowania diagnostycznego najczęściej obserwowane są zmiany osłuchowe w badaniu przedmiotowym oraz obecność płynu w jamie opłucnowej i zgrubień opłucnowych w RTG klatki piersiowej. Badaniem radiologicznym rekomendowanym do oceny zaawansowania ZMO jak również do monitorowania odpowiedzi na leczenie jest tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej z kontrastem, umożliwiająca m.in. ujawnienie naciekania takich struktur jak osierdzie czy ściana klatki piersiowej (5). Niekiedy cennym uzupełnieniem tej oceny, w szczególności stopnia zajęcia przepony przez ZMO, jest zastosowanie rezonansu magnetycznego (14). W ocenie statusu węzłów chłonnych śródpiersia przy kwalifikacji do leczenia chirurgicznego wykorzystywana powinna być mediastinoskopia oraz ultrasonografia endoskopowa: EUS i EBUS z opcją biopsji węzłów chłonnych (5). Znaczący postęp w rozpoznawaniu, ocenie stopnia zaawansowania jak również jako czynnik rokowniczy wniosła pozytonowa tomografia emisyjna (PET) szczególnie w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK) (15,16). Zalecaną metodą uzyskania materiału do badania histologicznego jest biopsja zmian opłucnowych na drodze torakoskopii lub biopsja gruboigłowa pod kontrolą tomografii komputerowej (5). Zaleca się, aby rozpoznanie histopatologiczne obejmowało identyfikację poszczególnych typów histologicznych oraz zastosowanie panelu pozytywnych jak i negatywnych dla ZMO markerów immunohistochemicznych (12). Typ nabłonkowaty jest związany z korzystniejszym rokowaniem w porównaniu do typu mięsakowatego (mediany czasu przeżycia odpowiednio ok. 11 i 6 miesięcy) (12,17). W przypadkach wątpliwych zaleca się zastosowanie mikroskopii elektronowej (5,12). Pomimo znaczącego postępu w rozpoznawaniu ZMO poważnym problemem pozostają trudności w diagnostyce różnicowej zmian nowotworowych opłucnej, przede wszystkim przerzutów innych nowotworów, zwłaszcza raka gruczołowego płuca (12). Podobnie różnicowanie ZMO z łagodnymi zmianami odczynowymi opłucnej,

fibroblastycznym rozrostem odczynowym czy samotnym guzem włóknistym (ang. *solitary fibrous tumor*) niejednokrotnie budzi wątpliwości diagnostyczne. W tym celu do diagnostyki histopatologicznej ZMO wprowadzono skalę stopni pewności rozpoznania, pełniącą również rolę rokowniczą (12,18). Istotną rolę w planowaniu strategii leczenia poszczególnych przypadków ZMO stanowi system stopniowania zaawansowania klinicznego. Aktualnie w praktyce klinicznej pewne znaczenie odgrywa system stworzony w *Brigham and Women's Hospital* w Bostonie, oparty o dane uzyskane podczas zewnątrzopłucnowej pleuropneumonektomii (19). Coraz większe znaczenie zyskuje system TNM, powstały w ramach prac *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) (20). Mając na uwadze szereg ograniczeń związanych m.in. z retrospektywnym charakterem oraz małą liczebnością analizowanych serii, obecnie IMIG prowadzi prace nad modyfikacją systemu TNM w ramach największej, prospektywnej bazy danych przypadków ZMO (21).

1.6. Leczenie

ZMO uważany jest za nowotwór stosunkowo oporny na klasyczne metody leczenia - chirurgii, radioterapii oraz chemioterapii, co manifestuje się nie tylko niskim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, ale również krótkim czasem ich trwania oraz niewielką liczbą całkowitych remisji (22). Fakt ten wraz niekorzystnymi czynnikami klinicznymi związanymi z wyjściowym zaawansowaniem choroby oraz stanem ogólnym chorych powoduje, iż znaczący odsetek chorych na ZMO otrzymuje jedynie leczenie objawowe. W tej grupie chorych mediana całkowitego przeżycia zawiera się w przedziale od 4 do 13 miesięcy (9,23). Objawy spowodowane wysiękiem opłucnowym oraz ból ściany klatki piersiowej najczęściej wymagają stałego postępowania objawowego. Leczenie wysięku opłucnowego najczęściej polega na różnych sposobach drenażu jamy opłucnowej oraz pleurodezy, głównie talkowej (24). W przypadkach nasilonego bólu związanego z naciekiem ściany klatki piersiowej, oprócz stosowania analgetyków podejmuje się próby paliatywnej radioterapii choć skuteczność tej metody wydaje się niejednoznaczna (5,24–26).

Leczenie chirurgiczne w przypadkach uznanych za potencjalnie resekcyjne od lat opiera się na dwóch technikach operacyjnych (27). Zewnątrzopłucnowa pleuropneumonektomia polegająca na usunięciu opłucnej ściennej, opłucnej trzewnej wraz z płucem oraz opłucnej śródpiersiowej z częścią osierdzia i ewentualnie częścią przepony zarezerwowana jest dla nielicznej, wyselekcjonowanej grupy pacjentów we wczesnym stadium choroby, w dobrym stanie ogólnym i odpowiednią wydolnością układu sercowo-naczyniowego oraz oddechowego (28). Z kolei zabieg pleurektomii i

dekortykacji ogranicza się do usunięcia obydwu blaszek opłucnej z pozostawieniem płuca (29). Jako metoda z założenia nieradykalna stosowana jest w bardziej zaawansowanych przypadkach oraz u chorych w gorszym stanie ogólnym (30). Pierwsza z metod, mimo potencjalnej możliwości radykalnej resekcji zmian, okazała się w szeregu publikowanych serii zabiegiem obarczonym znacznym odsetkiem powikłań oraz śmiertelnością okołooperacyjną w porównaniu do zabiegu pleurektomii i dekortykacji (31). Ponadto dłuższy całkowity czas przeżycia i czas przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego zazwyczaj uzyskiwano, gdy leczenie chirurgiczne stosowano w ramach leczenia skojarzonego zawierającego chemioterapię, radioterapię lub obie te metody (19,32). Zabieg pleurektomii i dekortykacji, dotychczas uznawany za formę leczenia paliatywnego, obecnie zyskuje na znaczeniu ze względu na mniejszy odsetek powikłań i niską śmiertelność okołooperacyjną oraz podobne wyniki leczenia w porównaniu do zewnątrzopłucnowej pleuropneumonektomii (33). Tym bardziej, iż według aktualnych zaleceń pleurektomia i dekortykacja, szczególnie w wersji „rozszerzonej" (ang. *extended pleurectomy/decortication*), obejmującej ewentualną resekcję części przepony lub osierdzia, zaliczana jest wraz z zewnątrzopłucnową pleuropnemonektomią do zabiegów o potencjalnej możliwości „maksymalnej chirurgicznej resekcji" zmian nowotworowych (29,34,35). Próby ostatecznego rozstrzygnięcia tej kwestii na podstawie wiarygodnych wyników pochodzących z randomizowanych badań klinicznych napotykają na szereg trudności, co wykazano w badaniu MARS, gdzie oceniono możliwość zastosowania zewnątrzopłucnowej pleuropneumonektomii w porównaniu do postępowania bez tej procedury (36,37). Oprócz wymienionych technik operacyjnych postępowanie chirurgiczne obejmuje szeroki zakres zabiegów, począwszy od torakoskopii, wideotorakoskopii, pleurodezy poprzez torakotomię aż do częściowych pleurektomii, wykonywanych przede wszystkim w ramach postępowania diagnostycznego oraz leczenia paliatywnego (29).

Radioterapię w ZMO stosuje się w ramach leczenia skojarzonego u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, we wczesnych stopniach zaawansowania bądź w ramach postępowania paliatywnego (5). Wykorzystanie radioterapii uzupełniającej do leczenia chirurgicznego uwarunkowane jest rodzajem zabiegu chirurgicznego, gdyż w przypadku zewnątrzopłucnowej pleuropneumonektomii istnieje możliwość zastosowania wyższej dawki promieniowania na obszar po usuniętym płucu bez ryzyka nasilonego odczynu popromiennego. Natomiast stosowanie wiązek zewnętrznych promieniowania jonizującego po zabiegu pleurektomii i dekortykacji związane jest z narażeniem na ciężkie popromienne uszkodzenie zachowanego płuca. Wprowadzenie nowoczesnych systemów planowania i realizacji radioterapii

wykorzystujących metodę IMRT pozwala częściowo przezwyciężyć ten problem i większość ośrodków stosuje obecnie dawki całkowite w zakresie 45 do 50 Gy we frakcjach po 1,8-2 Gy dziennie z opcją eskalacji dawki do 60 Gy (38,39). Ponadto obiecujące wyniki, biorąc pod uwagę zmniejszenie działań niepożądanych i kontrolę miejscową, uzyskano stosując radioterapię łukową oraz radioterapię wiązką protonową (27,40–42). W związku z ryzykiem nawrotu międzybłoniaka w kanale po torakoskopii bądź bliźnie po torakotomii, które występuje z częstością od 20% do 50% ogółu pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, niektóre ośrodki stosują profilaktyczne napromienianie zagrożonych nawrotem obszarów, chociaż wielu badaczy poddaje w wątpliwość zasadność stosowania tej metody i nie jest ona obecnie zalecana (5,9,43,44).

W leczeniu systemowym ZMO powszechnie stosowane są cytostatyki w monoterapii jak i w schematach wielolekowych (45). Na podstawie dwóch kontrolowanych badań klinicznych ustalono standardowe leczenie 1. linii zawierające cisplatynę i pemetreksed lub raltytreksed. Schematy 2-lekowe wykazały wydłużenie mediany czasu przeżycia w porównaniu z zastosowaniem cisplatyny w monoterapii do około 12 miesięcy, pozwalając osiągnąć odsetek obiektywnych odpowiedzi w zakresie 30-40% oraz medianę czasu wolnego od progresji około 6 miesięcy. W badaniach tych uzyskano poprawę jakości życia bez istotnego zwiększenia działań niepożądanych, co jest szczególnie ważne w tej grupie chorych (13,46). Połączenie pemetreksedu z cisplatyną lub karboplatyną stało się „złotym standardem" nie tylko w leczeniu przypadków ZMO niekwalifikujących się do postępowania chirurgicznego, ale również jest podstawą chemioterapii indukcyjnej bądź uzupełniającej w ramach leczenia skojarzonego chorych we wczesnych stadiach choroby (47). Pomimo wielu badań klinicznych, nie udało się do tej pory określić zalecanego schematu chemioterapii w 2. linii leczenia. Postępowanie u chorych z progresją po 1. linii chemioterapii jest zazwyczaj indywidualizowane z uwzględnieniem opcji leczenia podtrzymującego, paliatywnej radioterapii oraz chemioterapii, gdzie obok wyżej wymienionych cytostatyków stosuje się najczęściej gemcytabinę, winorelbinę oraz doksorubicynę w zależności od spodziewanych działań niepożądanych i doświadczenia danego ośrodka (45,47–49). W związku z ograniczoną skutecznością leczenia przy zastosowaniu „klasycznych" cytostatyków badania kliniczne koncentrują się obecnie na poszukiwaniu aktywnych przeciwnowotworowo związków w ramach leczenia ukierunkowanego molekularnie (50). Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu w szeregu badań klinicznych czy worinostatu, (inhibitora deacetylazy histonowej) w ramach największego

dotychczas badania klinicznego III fazy w ZMO nie doprowadziło do wykazania aktywności tych substancji (45,51). Natomiast dodanie do standardowego schematu chemioterapii 1. linii tj. pemetreksedu z cisplatyną bewacizumabu, będącego inhibitorem angiogenezy, wydłuża znamiennie całkowity czas przeżycia, co potwierdzono w dużym badaniu III fazy (52). W przypadku innych inhibitorów angiogenezy nie wykazano korzyści klinicznej (sunitinib, sorafenib czy talidomid) w monoterapii bądź w połączeniu z cytostatykami. Mimo obiecujących wyników wstępnych badań, w dużym badaniu III fazy nie wykazano skuteczności ranpirnazy, która jest inhibitorem rybonukleazy (53). Pewne szanse na poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi w prowadzonych aktualnie badaniach wiąże się m.in. z nowymi inhibitorami angiogenezy jak cediranib czy modulatorami odpowiedzi immunologicznej, np. tremelimumabem i ipilimumabem, które są przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko CTLA-4 (50,54,55) oraz z inhibitorami PD1/PDL1 jak nivolumab i durvalumab, które aktualnie poddawane są ocenie w monoterapii lub kombinacjach, zarówno w leczeniu 1. linii jak i w nawrotowym ZMO (56–58). Podobnie jak w innych nowotworach prowadzone są badania nad terapią genową u chorych z ZMO, lecz jak dotąd nie wykroczyły one z przedklinicznej fazy eksperymentalnej (24).

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc oraz Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej z 2010 r. zalecające zastosowanie leczenia skojarzonego u wszystkich kwalifikujących się do takiego postępowania chorych z ZMO, optymalnie w ramach randomizowanych badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach pozostają aktualne. Podstawą tej metody leczenia jest zabieg chirurgiczny najczęściej poprzedzony neoadjuwantową chemioterapią (59). Uaktualnienie tych zaleceń dotyczy możliwości zastosowania zabiegu pleurektomii i dekortykacji a nie jak poprzednio tylko zewnątrzopłucnowej pleuropneumonektomii (34,35). Ostatnim etapem leczenia jest zwykle pooperacyjna radioterapia na obszar loży po zabiegu (19,32). Najczęściej stosowany schemat chemioterapii zawiera pemetreksed z cisplatyną. W pooperacyjnej radioterapii, najczęściej metodą IMRT, stosuje się dawki w zakresie od 50 do 60 Gy (60–62). Kwestie zastosowania chemioterapii indukcyjnej bądź uzupełniającej oraz innych schematów cytostatyków wymagają rozstrzygnięcia w ramach randomizowanych badań klinicznych (27). W tej grupie chorych uzyskano medianę całkowitego przeżycia w zakresie od ok. 17 do 25 miesięcy w ramach jednoośrodkowych badań klinicznych (27). Podejmowane są także próby zastosowania przedoperacyjnej, hypofrakcjonowanej radioterapii skojarzonej z zewnątrzopłucnową pleuropneumonektomią jako nowy, innowacyjny wariant tej metody leczenia (63).

Bezpośrednia, doopłucnowa droga podania potencjalnie aktywnych leków jako element leczenia skojarzonego stał się przedmiotem szeregu badań, w ramach których stosowano cytostatyki, terapię genową, immunoterapię, niekiedy w warunkach hipertermii. Obecnie ze względu na brak poprawy wyników leczenia oraz znaczną toksyczność ewentualny rozwój tych metod jest zarezerwowany wyłącznie do badań klinicznych (27).

Kolejną innowacyjną metodą mającą na celu poprawę wyników leczenia ZMO jest zastosowanie pola elektycznego TTFields (*Tumor Treating Fields*) jako leczenia miejscowego w skojarzeniu ze standardową chemioterapią 1. linii z użyciem Pemetreksedu i pochodnych platyny z opcją kontynuacji jako leczenia podtrzymującego (64).

1.7. Czynniki rokownicze

Określenie czynników rokowniczych u pacjentów z rozpoznanym ZMO jest klinicznie istotne, gdyż dotychczasowe wyniki leczenia tego nowotworu pozostają złe i istnieje potrzeba właściwej selekcji chorych do leczenia. Odpowiedni dobór chorych pozwala zastosować intensywniejsze metody leczenia, co może przyczynić się do poprawy jego wyników (65). Badania kliniczne z losowym doborem chorych, wymagają rekrutacji optymalnie zdefiniowanej pod względem rokowniczym populacji, aby pozwolić na ujawnienie istotnych klinicznie różnic między badanymi metodami leczniczymi (66). Znaczenie tego faktu jest tym większe, iż ZMO jest stosunkowo rzadkim nowotworem i przeprowadzanie badań klinicznych w odpowiednio licznej grupie chorych jest trudne. Określenie istotnych czynników rokowniczych w danych populacjach chorych umożliwia także bardziej wiarygodne porównanie wyników uzyskanych w różnych badaniach klinicznych. W związku z niepomyślnym przebiegiem choroby niezwykle ważna dla pacjenta i jego rodziny jest informacja dotycząca rokowania w kontekście planowanego leczenia i ryzyka działań niepożądanych (65). W praktyce klinicznej nie do przecenienia jest możliwość wyjaśnienia pacjentowi wszelkich uwarunkowań wpływających na wybór metody leczenia oraz ostatecznie na jego wynik (5). Ponadto istnieje szereg potencjalnych czynników rokowniczych, które mają związek z biologią tego nowotworu oraz mechanizmami odpowiedzialnymi za jego patogenezę (65). W ciągu ostatnich 30 lat opublikowano szereg doniesień oceniających znaczenie rokownicze wielu parametrów klinicznych takich jak: płeć, wiek, objawy kliniczne, czas ich trwania, narażenie na azbest, stopień sprawności, typ histologiczny oraz stopień zaawansowania. Wnioski z tych analiz w odniesieniu do wielu czynników rokowniczych są nierzadko sprzeczne (18). Powody tych

sprzeczności związane są z retrospektywnym charakterem większości prac oraz niewielką liczbą chorych, często pochodzących z pojedynczych ośrodków (67–74). Wśród czynników rokowniczych mających potencjalne znaczenie w ZMO wyróżnić można kilka kategorii (5). Czynniki kliniczne stanowią najliczniejszą grupę parametrów mających obecnie zastosowanie praktyczne. Takie cechy jak stopień sprawności, typ histologiczny, ubytek masy ciała, płeć, wiek czy poziom leukocytów i płytek krwi mają ugruntowane znaczenie rokownicze (8,18,23,66,75). Wykazano także w części badań wpływ na rokowanie takich parametrów jak ból w klatce piersiowej, poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz poziom hemoglobiny (23,76). Stopień klinicznego zaawansowania należy do najistotniejszych czynników rokowniczych związanych z charakterystyką tego nowotworu, w szczególności dotyczy to miejscowego zajęcia opłucnej, opisywanego cechą T w ramach systemu klasyfikacji TNM (66). W odniesieniu do rokowniczego znaczenia zajęcia węzłów chłonnych u chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego wykazano różnicę czasu przeżycia między przypadkami z cechą N1 a N2 (77).

W 1998 roku dwie niezależne grupy badawcze opublikowały prace sugerujące możliwość przynajmniej częściowego przezwyciężenia tych ograniczeń za pomocą odpowiednich systemów rokowniczych (18,75). Amerykański zespół badawczy *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) przeanalizował rokownicze znaczenie szeregu czynników klinicznych u 337 chorych na ZMO, leczonych cytostatykami w ramach 10 kolejnych badań klinicznych II fazy. Na tej podstawie opracowano system rokowniczy przyporządkowujący poszczególnych chorych do jednej z 6 grup rokowniczych (75). System CALGB bierze po uwagę takie parametry kliniczne jak stopień sprawności, wiek, poziom hemoglobiny i leukocytów oraz utratę masy ciała i występowanie bólu. W grupie najlepiej rokującej uzyskano medianę całkowitego przeżycia wynoszącą 13,9 miesiąca a w grupie o najgorszym rokowaniu odnotowano medianę 1,4 miesiąca (75). Na podobnej zasadzie europejscy badacze działający w ramach Europejskiej Grupy do Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) opracowali system rokowniczy dzielący chorych na ZMO na 2 grupy rokownicze. System EORTC powstał w wyniku analizy klinicznych czynników rokowniczych u 204 chorych na ZMO, leczonych w ramach 5 kolejnych badań klinicznych II fazy i wykorzystuje stopień sprawności, płeć, stopień pewności rozpoznania ZMO, typ histologiczny oraz poziom leukocytów. W grupie niskiego ryzyka uzyskano medianę całkowitego przeżycia 10,8 miesiąca a 1 rok przeżywało 40% chorych natomiast w grupie wysokiego ryzyka odnotowano odpowiednio 5,5 miesiąca i 12% chorych (18). W 2000 roku Edwards opublikował wyniki

pracy z Wielkiej Brytani, której celem była analiza klinicznych czynników rokowniczych oraz walidacja systemów rokowniczych CALGB i EORTC u 142 chorych na ZMO otrzymujących chemioterapię w ośrodku w Leicester. W ramach tej niezależnej oceny określono znaczenie rokownicze szeregu czynników klinicznych oraz potwierdzono przydatność kliniczną systemów rokowniczych CALGB i EORTC zalecając ich użycie m.in. do stratyfikacji chorych włączanych do randomizowanych badań klinicznych (23). Wyniki podobnej walidacji, potwierdzającej przydatność systemu EORTC, przedstawiono w 2005 roku na podstawie analizy 145 chorych na ZMO, otrzymujących chemioterapię w 3 kolejnych badaniach klinicznych II fazy (78). W dalszym ciągu podejmowane są wysiłki weryfikacji parametrów rokowniczych w oparciu o systemy rokownicze CALGB i EORTC w odniesieniu do populacji chorych leczonych zgodnie z aktualnie zalecanymi wytycznymi, w tym z zastosowaniem chemioterapii 1. linii zawierającej pemetreksed i pochodne platyny (79,80). Ponadto rozwijane są nowe systemy prognostyczne m.in. w celu ich optymalizacji i wdrożenia do praktyki klinicznej (81). Kolejną propozycją jest zmodyfikowany wskaźnik rokowniczy EORTC (PI) uwzględniający takie parametry jak typ histologiczny, czas od rozpoznania, poziom hemoglobiny i płytek krwi oraz stopień zaawansowania choroby (82). Potencjalną wartość rokowniczą parametrów związanych z jakością życia oraz objawów klinicznych u chorych na ZMO analizowano na podstawie danych pochodzących z kwestionariuszy jakości życia EORTC, gdzie stwierdzono niezależne znaczenie rokownicze bólu, utraty apetytu oraz zmodyfikowanego wskaźnika rokowniczego EORTC (PI) (83). Równolegle do badań nad znaczeniem rokowniczym „klasycznych" czynników klinicznych zidentyfikowano szereg nowych czynników o potencjalnym znaczeniu rokowniczym, do których zaliczają się m. in. biomarkery surowicze takie jak mesotelina i osteopontyna czy markery genetyczne (5,84). W tej ostatniej grupie podkreśla się rokowniczą zależność zmian chromosomalnych, metylacji DNA, ekspresji mikroRNA, mutacji czy też ekspresji poszczególnych genów. Podobne zależności na poziomie molekularnych szlaków sygnałowych odkryto w szczególności w odniesieniu do stresu oksydacyjnego, receptorów dla czynników wzrostu, metaloproteinaz macierzy czy szlaków sygnałowych Wnt oraz Hippo. Kolejne doniesienia potwierdzają znaczenie prognostyczne procesu regulacji cyklu komórkowego, apoptozy czy aktywności telomeraz (21,84). Posługując się technologią mikromacierzy stworzono kilka profili genowych, wykazujących znaczenie prognostyczne w odniesieniu do czasu przeżycia i czasu do progresji choroby (84,85). W badaniach tych zidentyfikowano m.in. zależności rokownicze związane ze specyficznym mikroRNA jak również z podwyższoną ekspresją kinaz Aurora A i B w

przypadkach ZMO o bardziej agresywnym przebiegu (85,86). Osobną grupę czynników rokowniczych stanowią parametry niezwiązane bezpośrednio z cechami nowotworu czy też chorego na ZMO, a do których zaliczamy m.in. narażenie na azbest, zastosowane leczenie czy też w szerszym kontekście warunki opieki medycznej dostępnej w danej populacji chorych na ZMO (72).

1.8. Podsumowanie

U większości chorych na międzybłoniaka w wywiadzie odnotowuje się zawodowe narażenie na azbest. Zarówno w Polsce jak i na świecie obserwuje się znaczny wzrost zachorowalności i umieralności z powodu tego nowotworu. Jednocześnie nie stwierdza się istotnego postępu w leczeniu, pomimo prowadzenia wielu prospektywnych badań klinicznych. Zidentyfikowanie i potwierdzenie rokowniczego znaczenia poszczególnych parametrów charakteryzujących chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej pozwoli na lepszą kwalifikację chorych do odpowiedniego leczenia. Uzyskane dane pomogą również w opracowaniu odpowiednich zaleceń dotyczących właściwego postępowania u chorych na ZMO (5,29,34,35,47,59,87–89). Niniejsza rozprawa stanowi próbę oceny reprezentatywnego dla Polski materiału pochodzącego z trzech dużych ośrodków onkologicznych.

CEL PRACY

2. CEL PRACY

Celem pracy jest:

- analiza wybranych czynników rokowniczych u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej

- weryfikacja przydatności systemów rokowniczych EORTC i CALGB w materiale z polskich ośrodków onkologicznych

MATERIAŁ I METODY

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Grupa badana

Materiał badawczy stanowi grupa 218 chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej leczonych w latach 1999-2012 w trzech ośrodkach onkologicznych, w tym 121 chorych w Klinice Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, 61 chorych w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie oraz 36 chorych w Oddziale Onkologii Klinicznej Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu. Chorzy leczeni byli różnymi schematami leczenia 1. linii. Dalsze leczenie było indywidualizowane i obejmowało chemioterapię 2. i 3. linii, radioterapię lub leczenie chirurgiczne. Dane uzyskano na podstawie dokumentacji medycznej prowadzonej w powyższych ośrodkach, przy czym od roku 2006 dane były zbierane w sposób prospektywny. W niewielkiej liczbie przypadków dane dotyczące zgonów uzyskane zostały z Biura Ewidencji Ludności.

3.2. Charakterystyka kliniczna chorych

W grupie 218 chorych z rozpoznanym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej na podstawie badania histopatologicznego bądź cytologicznego, 159 stanowili mężczyzni (72,9%) oraz 59 kobiety (27,1%). Mediana wieku wynosiła 59,7 lat (zakres: 27 – 80,5 lat). W dalszej części pracy wiek analizowano jako zmienną ciągłą lub kategoryzowaną (tab. 3.1).

Tabela 3.1 Charakterystyka chorych (płeć, wiek)

Cecha		N	%
Płeć	Kobiety	59	27,1
	Mężczyźni	159	72,9
Wiek	< 50	37	17,0
	50 - 59	71	32,6
	60 - 69	79	36,2
	70 +	31	14,2
	Średnia	59,3	
	Mediana	59,7	
	Zakres	27,0 – 80,5	

Stan sprawności (PS) wg ECOG 0 lub 1 odnotowano odpowiednio u 33 i 160 chorych (łącznie 88,5% ogółu chorych). U pozostałych 25 (11,5%) stwierdzono 2 stopień sprawności (tab. 3.2).

Tabela 3.2 Charakterystyka chorych (stopień sprawności)

Cecha		N	%
PS	0	33	15,1
	1	160	73,4
	2	25	11,5

Mediana okresu od początku wystąpienia objawów do ustalenia rozpoznania wynosiła 3 miesiące (zakres od 0 do 45 miesięcy).
Wśród najczęściej występujących objawów zaobserwowano duszność oraz ból u odpowiednio 127 (58,3%) i 112 (51,4%) chorych. Ponadto 92 (42,3%) chorych skarżyło się na osłabienie a u 89 (40,8%) wystąpił kaszel. U 51 (23,4%) pacjentów stwierdzono utratę masy ciała (tab. 3.3).

Tabela 3.3 Charakterystyka chorych (objawy choroby)

Cecha		N	%
Czas trwania objawów (m-ce)	< 3	74	33,9
	3 - 6	107	49,1
	> 6	37	17,0
	Średnia	4,9	
	Mediana	3	
	Zakres	0 - 45	
Objawy	Duszność	127	58,3
	Ból	112	51,4
	Osłabienie	92	42,3
	Kaszel	89	40,8
	Utrata masy ciała	51	23,4

Narażenie na azbest podało w wywiadzie 102 (46,8%) chorych, u 24 (11%) chorych nie uzyskano informacji na ten temat. Zachorowania na nowotwory w rodzinie podało 35 (16,1%) chorych, ale w aż 82 (37,6%) przypadkach odnotowano brak informacji dotyczącej tego parametru. Palenie tytoniu zgłosiło 130 (59,6%) chorych (tab. 3.4).

Tabela 3.4 Charakterystyka chorych (narażenie na azbest, wywiad rodzinny, palenie tytoniu)

Cecha		N	%
Narażenie na azbest		102	46,8
	Brak informacji	24	11,0
Wywiad rodzinny		35	16,1
	Brak informacji	82	37,6
Palenie tytoniu		130	59,6
	Brak informacji	18	8,3

Zaawansowanie kliniczne ustalono na podstawie badania przedmiotowego, diagnostyki inwazyjnej oraz badań obrazowych, w tym przede wszystkim tomografii komputerowej, którą wykonano u wszystkich chorych (tab. 3.5).

Tabela 3.5 Charakterystyka chorych (diagnostyka)

Cecha		N	%
RTG klatki piersiowej	Płyn	134	61,5
	Guz	19	8,7
	Płyn + guz	55	25,2
TK klatki piersiowej	Płyn	9	4,1
	Guz	16	7,3
	Płyn + guz	183	83,9
Bronchoskopia	Wykonano	141	64,7
	Zmiany patologiczne	13	6,0
Punkcja jamy opłucnowej	Wykonano	163	74,8
Liczba punkcji jamy opłucnowej	Mediana	1	
	Zakres	0 - 20	

Stopień zaawansowania klinicznego określono wg systemu TNM w modyfikacji dla ZMO.
U większości chorych (N=150; 68,8%) stwierdzono III lub IV stopień zaawansowania klinicznego, wynikające z masywnego nacieku miejscowego, zajęcia regionalnych węzłów chłonnych bądź obecności przerzutów odległych. Jedynie w 68 (31,2%) przypadkach zmiany były stosunkowo wczesne (I lub II stopień zaawansowania klinicznego), ograniczające się do miejscowego zajęcia opłucnej. Jedynie u kilku chorych wykazano jednoczesne zajęcie nowotworem otrzewnej lub osierdzia w zestawieniu z dominującą lokalizacją opłucnową. Nieco częściej zmiany pierwotne wykrywano w prawej opłucnej w porównaniu do strony lewej, [odpowiednio 113 (51,8%) i 103 (47,2%) chorych], a tylko w 1 przypadku stwierdzono obustronne zajęcie opłucnej (tab.3.6).

Tabela 3.6 Charakterystyka chorych (zaawansowanie choroby)

Cecha		N	%
Stopień zaawansowania	I	15	6,9
	II	53	24,3
	III	88	40,4
	IV	62	28,4
Zajęcie	Opłucnej	217	99,5
	Otrzewnej	10	4,6
	Osierdzia	8	3,7
Strona	Prawa	113	51,8
	Lewa	103	47,2
	Obustronnie	1	0,5

Każdy przypadek został przyporządkowany do odpowiedniej grupy ryzyka niskiego bądź wysokiego w ramach systemu rokowniczego EORTC na podstawie określonych parametrów klinicznych. Na podobnej zasadzie utworzono 6 podgrup rokowniczych zgodnie z wytycznymi CALGB (tab. 3.7).

Tabela 3.7 Charakterystyka chorych (grupy rokownicze wg EORTC i CALGB)

Cecha		N	%
EORTC	Niskie ryzyko	141	64,7
	Wysokie ryzyko	77	35,3
CALGB	Grupa 1	17	7,8
	Grupa 2	45	20,6
	Grupa 3	67	30,7
	Grupa 4	34	15,6
	Grupa 5	46	21,1
	Grupa 6	9	4,1

3.2.1. Diagnostyka histopatologiczna

U niemal wszystkich chorych (N=208; 95,4%) rozpoznanie ZMO ustalono na podstawie badania histopatologicznego pobranych wycinków w trakcie torakoskopii bądź torakotomii. U 2 chorych rozpoznanie międzybłoniaka uzyskano na drodze biopsji otrzewnej. Jedynie u 6 chorych (2,7%) rozpoznanie ZMO ustalono na podstawie badania cytologicznego (BAC) a w 4 przypadkach (1,8%) nie uzyskano informacji dotyczącej metody ustalenia rozpoznania (tab. 3.8).

Tabela 3.8 Charakterystyka chorych (diagnostyka histopatologiczna)

Cecha		N	%
Metody uzyskania materiału	Torakoskopia	135	61,9
	Torakotomia	73	33,5
	BAC	6	2,7
	Brak informacji	4	1,8

W ramach przeprowadzonej diagnostyki określono typ histologiczny ZMO w 168 (77,1%) badanych próbek nowotworu. Przeważającym typem utkania histologicznego był typ nabłonkowaty, który stwierdzono w 130 przypadkach

(59,6%), typ mięsakowaty i mieszany określono odpowiednio u 18 (8,3%) i 20 (9,2%) chorych (tab.3.9).

Tabela 3.9 Charakterystyka chorych (typ histologiczny)

Cecha		N	%
Typ histologiczny	Nabłonkowaty	130	59,6
	Mięsakowaty	18	8,3
	Mieszany	20	9,2
	Nieokreślony	50	22,9

W procesie badania histopatologicznego diagnostykę różnicową, określenie typu histologicznego i ustalenie ostatecznego rozpoznania umożliwiło zastosowanie badań immunohistochemicznych z użyciem szeregu markerów rekomendowanych do diagnostyki różnicowej ZMO w 173 przypadkach (79,4%). Najczęściej stosowanymi markerami były kalretynina, CEA, cytokeratyna, mezotelina, wimentyna, AE1/3, HBME-1 oraz EMA (tab. 3.10).

Tabela 3.10 Charakterystyka chorych (diagnostyka immunohistochemiczna)

Cecha		N	%
Markery immunohistochemiczne	Kalretynina	127	58,3
	CEA	93	42,7
	Cytokeratyna	84	38,5
	Mezotelina	60	27,5
	Wimentyna	59	27,0
	AE 1/3	48	22,1
	HBME-1	40	18,3
	EMA	33	15,2
	CD 15	31	14,2
	Trombomodulina	31	14,2
	Mucykarmina	14	6,4
	S100	10	4,6
	Cam 5.2	6	2,8
	CD 31	3	1,4
	B 72.3	3	1,4

3.2.2. Metody leczenia

3.2.2.1. Leczenie pierwszorazowe

Pierwszorazowa chemioterapia (monoterapia lub schematy dwu- oraz trójlekowe) została zastosowane u 217 chorych (99,5%). Jeden chory nie otrzymał żadnego leczenia przeciwnowotworowego (0,5%). Mediana liczby podanych cykli chemioterapii wynosiła 5 (zakres: 1 – 10). Podstawowym lekiem zastosowanym w chemioterapii 1. linii była cisplatyna, użyta w 44 przypadkach (20,2%) w monoterapii lub u 94 chorych (43,3%) w kombinacji z innym cytostatykiem. Drugim pod względem częstości zastosowanym cytostatykiem była doksorubicyna (75 chorych, 34,4%). Pozostałe cytostatyki stanowiły głównie składową kombinacji dwulekowych z cisplatyną lub doksorubicyną a schemat trójlekowy zastosowano tylko w jednym przypadku (tab. 3.11).

Tabela 3.11 Charakterystyka chorych (schematy terapii 1. linii)

Schemat	N	%
Cisplatyna + Pemetreksed	69	31,7
Doksorubicyna	63	28,9
Cisplatyna	44	20,2
Doksorubicyna + Ranpirnaza*	11	5,0
Cisplatyna + Raltytreksed	10	4,6
Cisplatyna + Gemcytabina	8	3,7
Cisplatyna + Winorelbina	6	2,8
Karboplatyna + Pemetreksed	4	1,8
Cisplatyna + Adriablastyna	1	0,5
Karboplatyna + Metotreksat + Winblastyna	1	0,5

*Ranpirnaza – leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego

3.2.2.2. Leczenie nawrotów

U niemal wszystkich chorych stwierdzono progresję choroby po leczeniu pierwszorazowym, najczęściej pod postacią progresji miejscowej (123 chorych,

56,4%), rozsiewu (N=46, 21,1%) lub wznowy regionalnej (N=33, 15,1%) (tab.3.12).

Tabela 3.12 Charakterystyka chorych (lokalizacja progresji po leczeniu pierwszorazowym)

Cecha		N	%
Lokalizacja progresji	Progresja miejscowa	123	56,4
	Progresja regionalna	33	15,1
	Rozsiew	46	21,1

Leczenie 2. linii obejmowało chemioterapię, którą zastosowano u 98 chorych (45,0%), leczenie objawowe u 79 (36,3%), radioterapię u 18 (8,3%), obserwację u 16 chorych (7,3%) oraz chirurgię u 1 chorego (0,5%) (tab.3.13).

Tabela 3.13 Charakterystyka chorych (metody leczenia nawrotów)

Cecha		N	%
Metody leczenia nawrotów	Chemioterapia	98	45,0
	Leczenie objawowe	79	36,3
	Radioterapia	18	8,3
	Obserwacja	16	7,3
	Chirurgia	1	0,5

Chemioterapię 2. linii zastosowano u 115 chorych (52,7%). U większości chorych (78,3%) zastosowano monoterapię z wykorzystaniem doksorubicyny, gemcytabiny, pemetreksedu lub cisplatyny. U 25 chorych (21,7%) zastosowano schematy dwulekowe (tab.3.14).

Tabela 3.14 Charakterystyka chorych (schematy chemioterapii 2. linii)

Schemat	N	%
Doksorubicyna	33	15,1
Gemcytabina	27	12,4
Pemetreksed	15	6,9
Cisplatyna	12	5,5
Cisplatyna + Gemcytabina	10	4,6
Doksorubicyna + Ranpirnaza*	6	2,8
Cisplatyna + Pemetreksed	6	2,8
Winorelbina	2	0,9
Karboplatyna + Gemcytabina	1	0,5
Cisplatyna + Etopozyd	1	0,5
Cisplatyna + Paklitaksel + Doksorubicyna	1	0,5

*Ranpirnaza – leczenie eksperymentalne w ramach badania klinicznego

Leczenie 3. linii podjęto u 26 chorych (12%), bedących w dobrym stanie ogólnym, stosując najbardziej aktywne w miedzybłoniaku leki cytotoksyczne w monoterapii. U czterech chorych zastosowano schematy dwulekowe (tab. 3.15).

Tabela 3.15 Charakterystyka chorych (schematy chemioterapii 3. linii)

Schemat	N	%
Doksorubicyna	11	5,0
Gemcytabina	5	2,3
Pemetreksed	3	1,4
Cisplatyna + Pemetreksed	2	0,9
Cisplatyna + Gemcytabina	2	0,9
Cisplatyna	1	0,5
Winorelbina	1	0.5
Ifosfamid	1	0,5

Chorzy otrzymali w ramach 2. linii leczenia od 1 do 10 cykli chemioterapii w porównaniu do 1 - 7 cykli chemioterapii 3. linii przy medianie liczby cykli odpowiednio 4 i 3 (tab. 3.16).

Tabela 3.16 Charakterystyka chorych (liczba cykli chemioterapii poszczególnych linii)

	Liczba cykli chemioterapii		
	1. linia	2. linia	3. linia
Zakres	1 - 10	1 - 10	1 - 7
Mediana	5	4	3

3.2.2.3. Leczenie miejscowe

Jedynie w 4 przypadkach chorych we wczesnym stadium zaawansowania leczonych z intencją radykalną wykonano resekcję chirurgiczną jako leczenie pierwszorazowe, pod postacią pleurektomii z dekortykacją uzupełnioną następnie napromienianiem loży pooperacyjnej. U pozostałych 22 chorych (10%), u których wykonywano częściową resekcję chirurgiczną bądź pleurektomię z dekortykacją na różnych etapach leczenia intencją przeprowadzanych zabiegów była paliatywna cytoredukcja bądź leczenie objawowych nawrotów.
Radioterapię, jako postępowanie paliatywne związane z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej, zastosowano u 39 chorych (17,9%) w ramach leczenia kolejnych nawrotów choroby. Wyjątek stanowiła wspomniana wyżej grupa 4 chorych (1,8%) napromienianych radykalnie jako leczenie uzupełniające zabieg operacyjny (tab. 3.17).

Tabela 3.17 Charakterystyka chorych (radioterapia)

Cecha		N	%
Radioterapia	Paliatywna	39	17,9
	Radykalna	4	1,8

Zastosowano różne schematy radioterapii pod względem dawki całkowitej jak i sposobu jej frakcjonowania. W przypadku radioterapii paliatywnej, dawki całkowite wynosiły od 8 do 50 Gy, dawki frakcyjne zawierały się w zakresie od 2 do 8 Gy. U chorych poddanych radioterapii z intencją radykalną zastosowano dawki całkowite w zakresie od 54 do 60 Gy we frakcjonowaniu standardowym 1,8 – 2 Gy.

Tabela 3.18 Charakterystyka chorych (dawki radioterapii)

Dawka całkowita radioterapii (Gy)	N	%
8	3	1,4
15	2	0,9
20	19	8,7
24	1	0,5
28	1	0,5
30	9	0,5
40	3	1,4
50	1	0,5
54	1	0,5
56	2	0,9
60	1	0,5

3.3. Metody statystyczne

Analiza statystyczna uzyskanych danych obejmowała ocenę opisową zmiennych ciągłych, dla których podano średnią, medianę oraz zakres. Zmienne kategoryzowane opisano za pomocą liczebności i odsetka w podgrupach. W obliczeniu mediany czasu obserwacji chorych zastosowano metodę „odwrotnego cenzurowania".

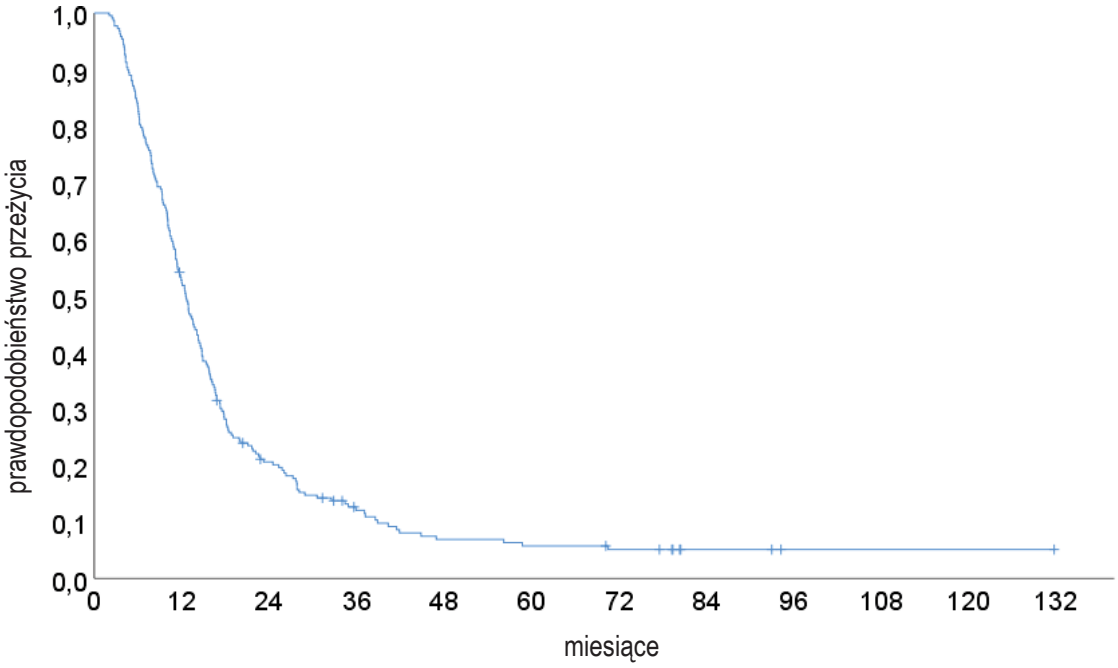
Ocenę krzywych przeżycia przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera. Znaczenie rokownicze poszczególnych parametrów oceniono z zastosowaniem jedno- i wieloczynnikowej analizy Cox'a oraz testu log-rank. Wieloczynnikową analizę Cox'a przeprowadzono z wykorzystaniem eliminacji wstecznej zmiennych na podstawie testu ilorazu wiarygodności, przyjmując próg eliminacji zmiennych w modelu dla wartości $p<0,10$. W modelach wieloczynnikowych zastosowano testy interakcji pomiędzy zmiennymi. Modele wieloczynnikowe porównano za pomocą kryterium BIC (Bayesian Information Criterion). Poziom istotności statystycznej założony we wnioskowaniu statystycznym wynosił $\alpha=0,05$. Nie stosowano poprawek dla wielokrotnego testowania. Obliczenia statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programu SPSS 20.0 oraz SPSS 25.0 (IBM Corporation) w wersji dla Windows oraz programów Broadside i Tackle Zakładu Analizy Eksploracyjnej Danych Instytutu Automatyki Politechniki Śląskiej (Dr. Franciszek Bińczyk, Prof. Joanna Polańska; http://zaed.aei.polsl.pl/index.php/pl/oprogramowanie-zaed).

WYNIKI

4. WYNIKI

4.1. Czas przeżycia chorych

Mediana czasu przeżycia w całej grupie wynosiła 12,6 miesięcy [95-procentowy zakres ufności (95% ZU): 11,1 – 14,0 miesięcy] (ryc. 4.1). Prawdopodobieństwo przeżycia jednorocznego i dwuletniego wynosiło odpowiednio 52% (95% ZU: 46 – 59%) i 21% (95% ZU: 15 – 26%). Mediana czasu obserwacji w całej grupie wynosiła 6 lat i 7 miesiący (95% ZU: 76 – 81 miesięcy).



Rycina 4.1 Prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie

4.2. Czynniki rokownicze dla całkowitego czasu przeżycia – analiza jednoczynnikowa i wieloczynnikowa

Rokownicze znaczenie wybranych czynników klinicznych w odniesieniu do całkowitego przeżycia poddano analizie jedno- i wieloczynnikowej wg cech demograficznych i klinicznych uwzględnionych w analizie CALGB. Analiza obejmowała następujące parametry: płeć, wiek, stopień sprawności, typ histologiczny, obecność bólu, obecność duszności, czas trwania objawów, utratę wagi, narażenie na azbest, palenie tytoniu, poziom płytek krwi, poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH), poziom hemoglobiny, poziom leukocytów (WBC), zajęcie opłucnej, otrzewnej i osierdzia oraz zaawansowanie choroby. Spośród analizowanych zmiennych, związek z krótszym czasem przeżycia

stwierdzono w przypadku następujących cech: starszy wiek, gorszy stan sprawności, obecność bólu, dłuższy czas trwania objawów, wysoki poziom płytek krwi, wysoki poziom LDH, wysoki poziom leukocytów oraz wyższe zaawansowanie choroby. Pozostałe czynniki nie były znamiennie statystycznie związane z czasem przeżycia w modelu jednoczynnikowym. Współczynniki ryzyka (WR; ang. *hazard ratio*), odpowiadające im 95-procentowe zakresy ufności (ZU) oraz współczynniki istotności statystycznej podano w tabeli 4.1.

Tabela 4.1 Czynniki rokownicze dla czasu przeżycia – analiza jednoczynnikowa wg modelu Cox'a

Cecha		N	WR	95% ZU	P
Płeć	Mężczyźni	159	1,00	-	-
	Kobiety	59	0,756	0,551-1,039	0,084
Wiek	< 50	37	1,00	-	-
	50 - 59	71	1,491	0,968-2,296	0,070
	60 - 69	79	1,741	1,142-2,654	0,010
	70+	31	1,842	1,110-3,059	0,018
PS	0	33	1,00	-	-
	1	160	1,910	1,277-2,858	0,002
	2	25	4,751	2,730-8,267	0,000
Typ nabłonkowaty	Nie	43	1,00	-	-
	Tak	175	0,76	0,54 – 1,08	0,123
Ból	Nie	102	1,00	-	-
	Tak	112	1,71	1,29 – 2,26	0,000
Duszność	Nie	89	1,00	-	-
	Tak	127	1,27	0,96 – 1,67	0,095
Czas trwania objawów (m-ce)	< 3	74	1,00	-	-
	3 - 6	107	1,571	1,147-2,151	0,005
	> 6	37	1,221	0,805-1,853	0,348
Utrata wagi	Nie	166	1,00	-	-
	Tak	51	1,60	1,16	2,20
Narażenie na azbest	Nie	93	1,00	-	-
	Tak	101	1,116	0,830-1,500	0,467
	Nieznane	24	1,009	0,631-1,614	0,969
Papierosy	Nie	70	1,00	-	-
	Tak	130	1,101	0,811-1,493	0,538
	Nieznane	18	1,138	0,665-1,945	0,638
Płytki > 400 tys.	Nie	131	1,00	-	-
	Tak	87	1,78	1,34 – 2,36	0,000
LDH >500 IU/L	Nie	196	1,00	-	-
	Tak	19	2,049	1,272-3,302	0,003

Tabela 4.1 (kontynuacja)

Cecha		N	WR	95% ZU	P
Hemoglobina /uL	< 14,6	184	1.00	-	-
	> 14,6	34	0,80	0,54	1,18
WBC /uL	< 8,7	127	1,00	-	-
	> 8,7	91	2,01	1,52 – 2,67	0,000
Zajęcie opłucnej	Nie	2	1,00	-	-
	Tak	216	0,88	0,22 – 3,56	0,858
Zajęcie otrzewnej	Nie	208	1,00	-	-
	Tak	10	1,48	0,78 – 2,81	0,227
Zajęcie osierdzia	Nie	210	1,00	-	-
	Tak	8	2,05	0,96 – 4,40	0,064
Zaawansowanie choroby	Miejscowe	138	1,00	-	-
	Regionalne/ Odległe	80	1,35	1,01 – 1,80	0,041

Powyższe zmienne poddano następnie analizie wieloczynnikowej wg modelu Cox'a. W modelu wieloczynnikowym znamienny statystycznie związek z krótszym czasem przeżycia zachowany został w przypadku następujących cech: gorszy stan sprawności, obecność bólu, wysoki poziom LDH, wysoki poziom leukocytów oraz wyższe zaawansowanie choroby. W tabeli 4.2 przedstawiono wyniki ostatecznego modelu analizy wieloczynnikowej wraz z współczynnikami ryzyka (WR; ang. *hazard ratio*), odpowiadającymi im 95-procentowymi zakresami ufności (ZU) oraz współczynnikami istotności statystycznej.

Tabela 4.2 Czynniki rokownicze dla czasu przeżycia – analiza wieloczynnikowa wg modelu Cox'a (model ostateczny).

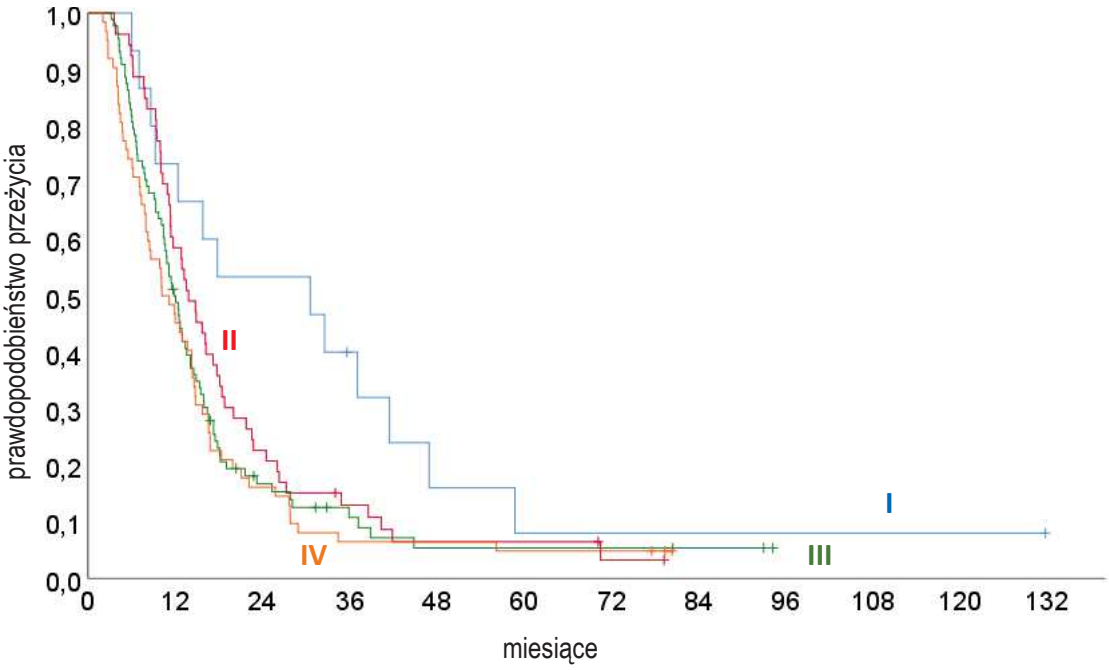
Cecha		N	WR	95% ZU	P
PS	0	33	1,00	-	-
	1	160	1,578	1,048-2,377	0,029
	2	25	3,690	2,089-6,519	<0,001
Ból	Nie	102	1,00	-	-
	Tak	112	1,622	1,219–2,158	0,001
LDH>500 IU/L	Nie	196	1,00	-	-
	Tak	19	1,642	1,010-2,671	0,046

Tabela 4.2 (kontynuacja)

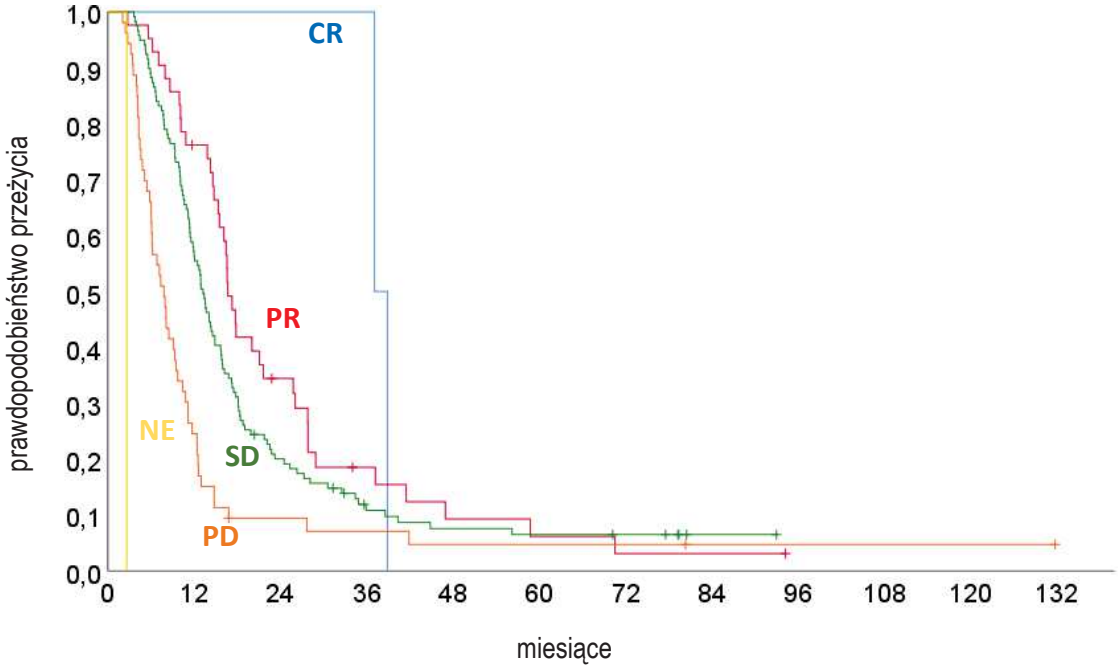
Cecha		N	WR	95% ZU	P
WBC /uL	< 8,7	127	1,00	-	-
	> 8,7	91	1,764	1,306–2,381	<0,001
Zaawansowanie choroby	Miejscowe	138	1,00	-	-
	Regionalne/ Odległe	80	1,35	1,01 – 1,80	0,041

Większość zmiennych analizowanych w modelu CALGB pokrywa się ze zmiennymi w grupie chorych analizowanych przez EORTC. Ponadto, niektóre z powyższych cech różnią się jedynie punktem odcięcia (np. poziom płytek krwi – 400 tys./mL w grupie CALGB lub 350 tys./mL w grupie EORTC). Z powyższych powodów, zrezygnowano z analogicznej analizy jednoczynnikowej i wieloczynnikowej cech rokowniczych wg modelu EORTC.

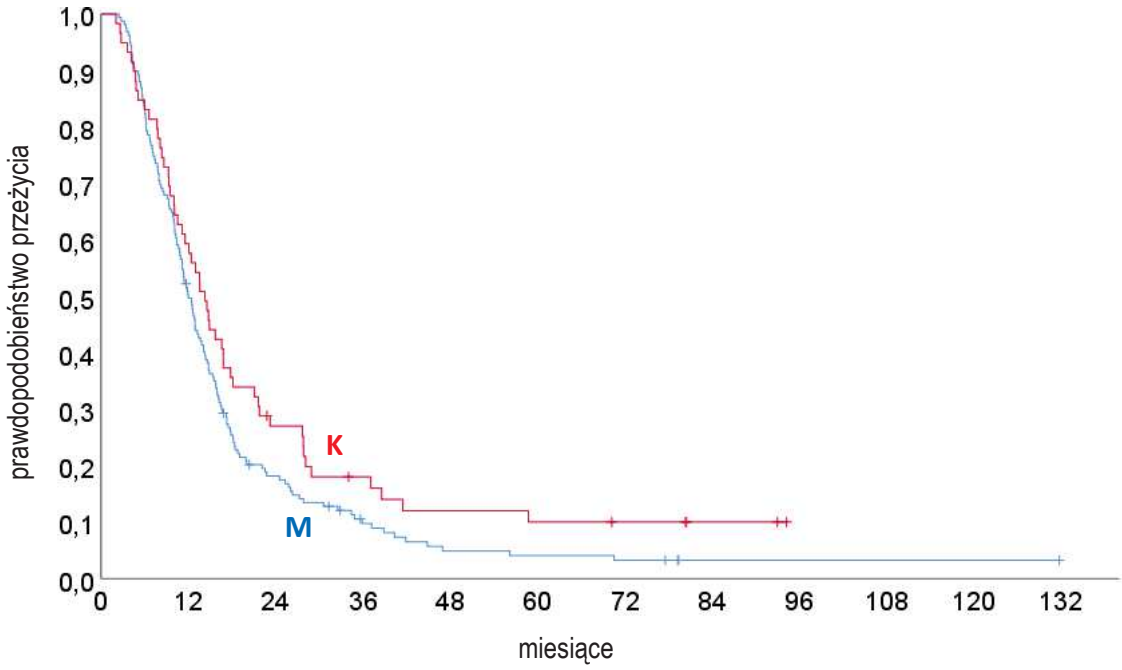
Dla wybranych zmiennych, poddanych analizie jednoczynnikowej oraz istotnych z perspektywy klinicznej, przedstawiono krzywe prawdopodobieństwa przeżycia (Ryc. 4.2 – 4.7).



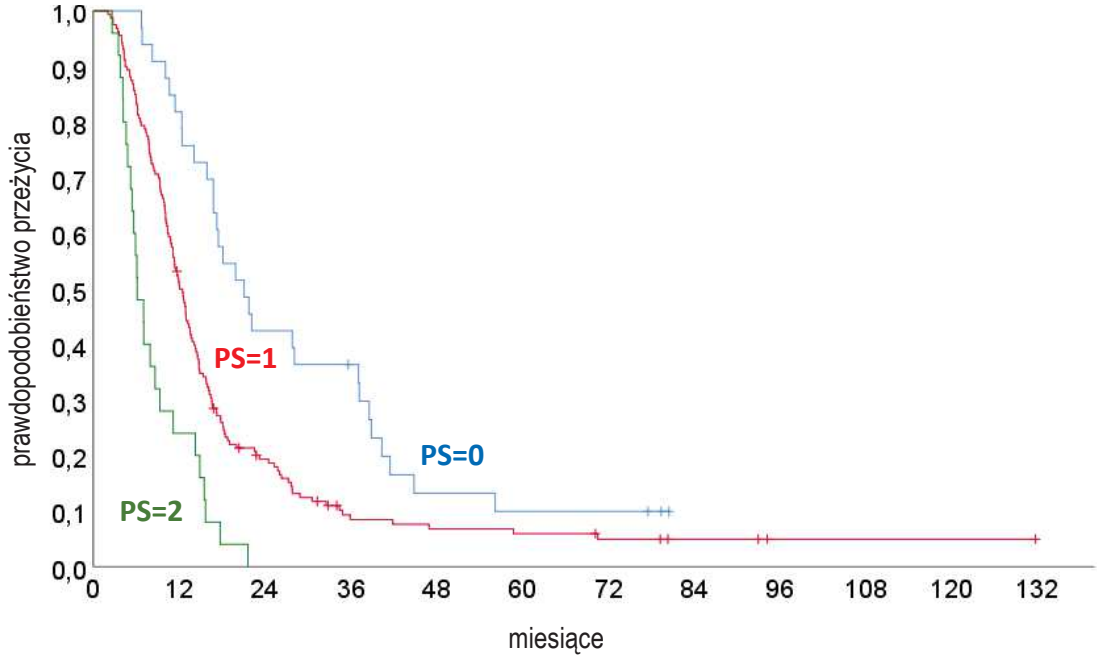
Rycina 4.2 Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania (P=0,054)



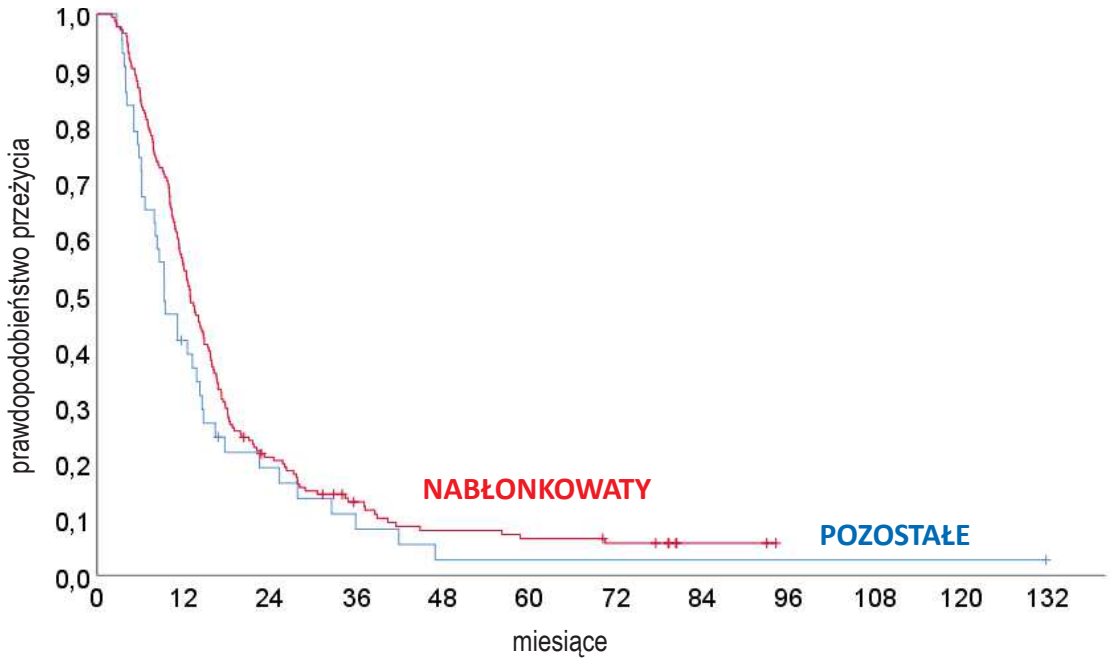
Rycina 4.3 Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od odpowiedzi na chemioterapię 1. linii (P<0,001). CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, NE – brak oceny odpowiedzi



Rycina 4.4 Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od płci.



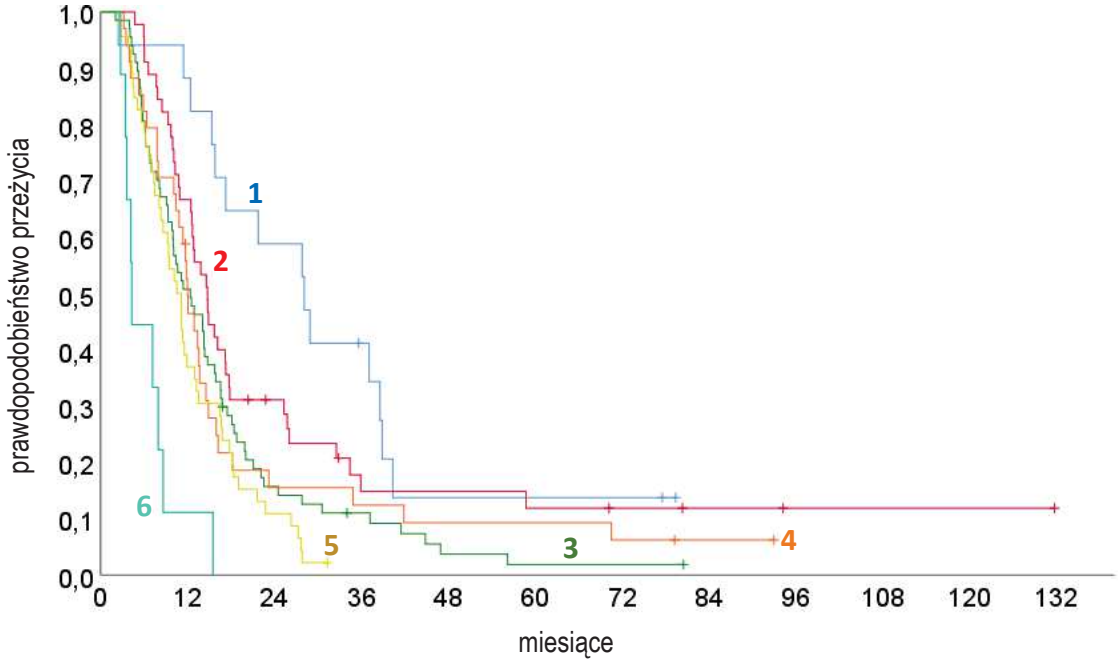
Rycina 4.5 Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stanu sprawności; Log-rank P<0,001; PS – stan sprawności



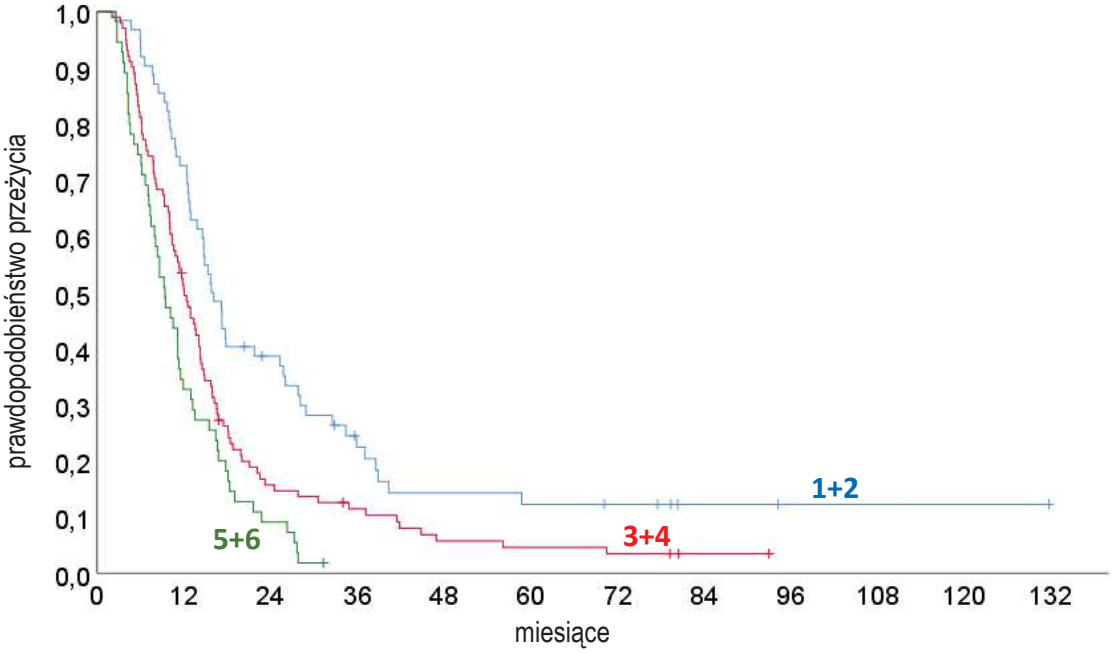
Rycina 4.6 Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od typu histologicznego; Log-rank P=0,122

4.3. Analiza opisowa wskaźników przeżycia wg modelu CALGB oraz EORTC.

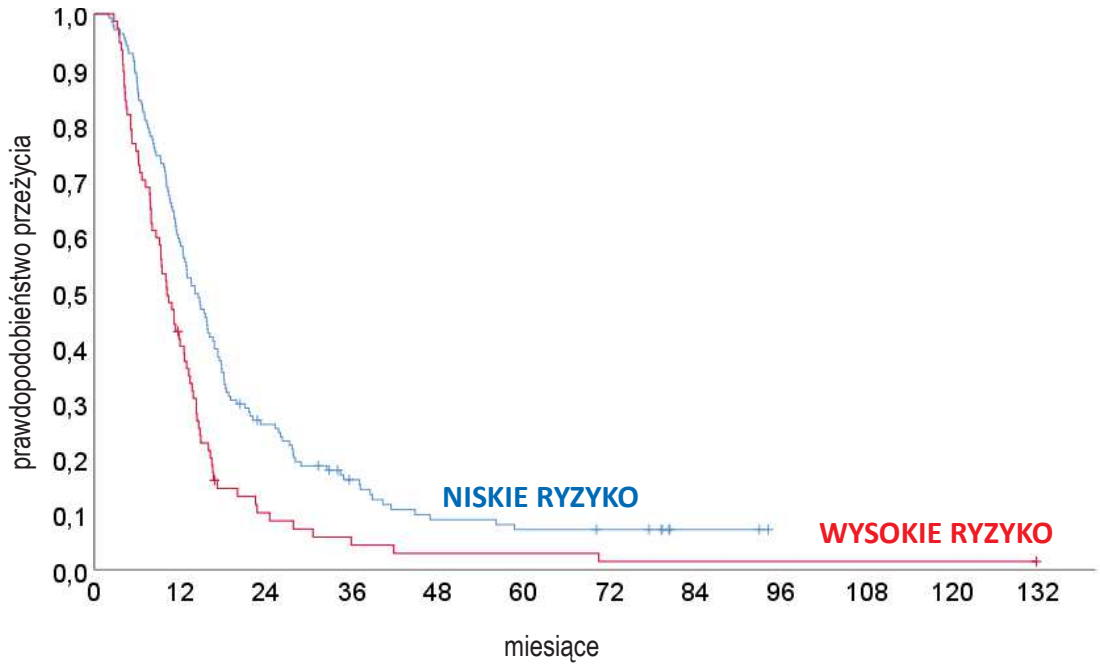
Po przeprowadzeniu oceny znaczenia rokowniczego analizowanych cech demograficznych i klinicznych, przyporządkowano chorych z grupy badanej do odpowiednich grup ryzyka wg CALGB oraz EORTC. Krzywe przeżycia wg grupy ryzyka przestawiono na wykresach 4.7, 4.8 oraz 4.9.



Rycina 4.7 Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od grupy ryzyka wg CALGB; Log-rank P<0,001



Rycina 4.8 Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od grupy ryzyka wg CALGB (1+2 vs. 3+4 vs. 5+6); Log-rank P<0,001



Rycina 4.9 Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od grupy ryzyka EORTC; Log-rank P<0,001

W tabeli 4.3 (tabela zamieszczona na kolejnej stronie) zestawiono liczebności poszczególnych kategorii oraz wskaźniki przeżycia (mediana, prawdopodobieństwo przeżycia roku i dwóch lat) dla grupy badanej, grupy analizowanej w Leicester oraz grupy CALGB wg poszczególnych kategorii ryzyka systemu rokowniczego CALGB.

Tabela 4.3 Porównanie liczebności i wskaźników przeżycia badanej grupy z seriami chorych z Leicester i z CALGB przy użyciu systemu rokowniczego CALGB

	Grupy chorych	**Grupy rokownicze wg CALGB**					
		1 **95%ZU**	**2** **95%ZU**	**3** **95%ZU**	**4** **95%ZU**	**5** **95%ZU**	**6** **95%ZU**
Liczba chorych	Grupa badana	17	45	67	34	46	9
	Grupa Leicester	22	2	55	5	30	9
	Grupa CALGB	36	36	146	33	73	13
Mediana czasu przeżycia (m-ce)	Grupa badana	28,1 18,5-37,8	14,8 12,2-17,3	12,4 8,7-16,1	12,0 10,4-13,6	10,5 8,5-12,5	4,3 3,9-4,7
	Grupa Leicester	14,8 8,5-21,2	6,4	6,6 3,0-10,1	8,1 3,7-12,5	3,4 2,5-4,2	1,1 0,4-1,8
	Grupa CALGB	13,9 11,1-31,4	9,5 6,9-14,7	9,2 7,5-10,5	6,5 3,7-9,4	4,4 3,4-5,1	1,4 0,5-3,6
Prawdopodobieństwo przeżycia 1-rocznego (%)	Grupa badana	88,2 72,9-100	66,7 53,0-80,4	50,7 38,7-62,7	49,5 32,6-66,4	37,0 23,1-50,9	11,1 0-31,7
	Grupa Leicester	55,9 33-78,8	0	29,0 16,1-41,9	40 0-82,9	3,5 0-10,2	0
	Grupa CALGB	63 46-77	41 26-57	30 23-37	25 14-42	7 3-15	0
Prawdopodobieństwo przeżycia 2-letniego (%)	Grupa badana	58,8 35,5-82,1	31,1 17,6-44,6	15,7 6,9-24,5	15,5 3,2-27,8	10,9 1,9-19,9	0
	Grupa Leicester	16,8 0-36,5	0	5,3 0-14,6	0	0	0
	Grupa CALGB	38 23-55	21 10-37	10 6-16	6 2-17	0	0

W tabeli 4.4 dokonano szczegółowego zestawienia liczebności oraz wskaźników przeżycia (mediana, prawdopodobieństwo przeżycia roku i dwóch lat) dla grupy badanej, grupy analizowanej w Leicester oraz grupy EORTC wg poszczególnych kategorii ryzyka wg wskaźnika rokowniczego EORTC.

Tablela 4.4. Porównanie liczebności i wskaźników przeżycia badanej grupy z seriami chorych z EORTC i Leicester przy użyciu systemu rokowniczego EORTC

	Grupy chorych	Grupy rokownicze wg EORTC			
		Niskie ryzyko	95%ZU	Wysokie ryzyko	95%ZU
Liczba chorych	Grupa badana	141	-	77	-
	Grupa Leicester	49	-	75	-
	Grupa EORTC	105	-	76	-
Mediana czasu przeżycia (m-ce)	Grupa badana	14,1	11,8-16,4	10,2	8,4-11,9
	Grupa Leicester	9,4	5,9-12,9	3,8	3,2-4,4
	Grupa EORTC	10,8	-	5,5	-
Przeżycie 1-roczne (%)	Grupa badana	58,9	50,9-66,9	40,2	29,2-51,2
	Grupa Leicester	40,6	25,6-55,7	14,1	6,0-22,2
	Grupa EORTC	40	30-50	12	4-20
Przeżycie 2-letnie (%)	Grupa badana	26,1	18,8-33,4	10,2	0-17,3
	Grupa Leicester	9,9	0-21,3	3,5	0-9,2
	Grupa EORTC	14	6-22	0	-

4.4. Analiza porównawcza modeli rokowniczych CALGB oraz EORTC w grupie badanej

Do oceny porównawczej modeli rokowniczych CALGB oraz EORTC wykorzystano oprogramowanie *Broadside* oraz *Tackle*, opracowane przez Zakład Analizy Eksploracyjnej Danych Politechniki Śląskiej, umożliwiające tworzenie modeli

wieloczynnikowych zawierających poszczególne zmienne oraz interakcje pomiędzy nimi (http://zaed.aei.polsl.pl/index.php/pl/oprogramowanie-zaed). Osobno stworzono modele jednowyjściowe zawierające wskaźnik CALGB lub wskaźnik EORTC. Kryterium BIC porównujące model CALGB oraz model EORTC było prawie identyczne (odpowiednio 1828,6 i 1826,9). Zestawienie obu modeli wskazuje jednak na przewagę dla klasyfikatora zawierającego skalę CALGB w porównaniu do klasyfikatora zawierającego skalę EORTC (odpowiednio p=6,35E-07 i p=4,53E-04); kategorie modelu CALGB przyjęto w analizie jako zmienne pomiarowe (liczby 1-6). Po zbudowaniu modeli wielowyjściowych zawierających interakcje pomiędzy zmiennymi, w przypadku analizy z uwzględnieniem CALGB w modelu końcowym wskaźnik ten pozostaje, natomiast dla analizy ze wskaźnikiem EORTC – jest on pomijany, jako wtórny do pozostałych cech. Powyższe analizy wskazują na silniejszy związek modelu rokowniczego CALGB z czasem przeżycia chorych pochodzących z ośrodków polskich w porównaniu do modelu EORTC. Ze względu na niskie liczebności w podgrupach oraz podobne wskaźniki przeżycia, proponowane jest połączenie kategorii 1+2, 3+4 oraz 5+6 (Ryc. 4.8).

4.5. Analiza odpowiedzi na leczenie oraz czasu przeżycia w zależności od rodzaju leczenia

Podstawowe pierwszorazowe leczenie badanej grupy stanowiła chemioterapia, zastosowana u niemal wszystkich chorych. W grupie 217 przypadków (99,5% ogółu chorych), u 2 chorych (1%) stwierdzono całkowitą remisję zmian, przy czym jeden chory był uprzednio poddany zabiegowi operacyjnemu a drugi otrzymał wyłączną chemioterapię. W przypadku 42 chorych (19%) uzyskano częściową remisję zmian. W grupie 119 chorych (55%) stwierdzono stabilizację choroby, a u pozostałych 53 chorych (24%) progresję zmian nowotworowych. Brak oceny odpowiedzi na leczenie pierwszorazowe dotyczył 1 chorego (0,5%). Chemioterapię 2. linii zastosowano u 113 chorych (52%) i przy zastosowaniu tej terapii uzyskano odpowiednio 10 (9%) częściowych remisji oraz 51 (45%) stabilizacji choroby. Progresję choroby stwierdzono u 48 chorych (43%) a u 4 chorych (4%) nie oceniono odpowiedzi na leczenie. U 26 chorych (12%) zastosowano chemioterapię w ramach 3 linii leczenia, uzyskując częściową remisję zmian nowotworowych u 3 chorych (12%) oraz stabilizację i progresję odpowiednio u 10 (39%) i 12 (46%) chorych. Nie uzyskano oceny odpowiedzi na leczenie u jednego chorego (4%). W tabeli 4.5. zestawiono dane dotyczące odpowiedzi klinicznej u chorych leczonych z wykorzystaniem kolejnych linii chemioterapii. Dla chorych otrzymujących chemioterapię 1. linii, podano medianę czasu przeżycia w zależności od uzyskanej odpowiedzi.

Tabela 4.5. Odpowiedź kliniczna chorych leczonych z wykorzystaniem kolejnych linii chemioterapii

Linia leczenia (N)	Odpowiedź kliniczna			
	Całkowita lub Częściowa N (%)	Stabilizacja N (%)	Progresja N (%)	Brak oceny N (%)
Chemioterapia 1. linii (217)	44 (20%) [1,4*]	119 (55%) [1,1*]	53 (24%) [0,6*]	1 (0,5%)
Chemioterapia 2. linii (113)	10 (9%)	51 (45%)	48 (43%)	4 (4%)
Chemioterapia 3. linii (26)	3 (12%)	10 (39%)	12 (46%)	1 (4%)

*mediana czasu przeżycia; lata

Radioterapię zastosowano jako postępowanie paliatywne na kolejnych etapach leczenia u 39 chorych (18%), u których wyczerpano inne metody leczenia. Wyjątek w badanej grupie stanowili 4 chorzy (1,8%) leczeni operacyjnie z intencją radykalną, u których radioterapia stanowiła element leczenia uzupełniającego.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW

5.1. Omówienie wyników leczenia w grupie badanej w stosunku do grup CALGB, EORTC i Leceister

W ramach pierwszorazowej chemioterapii zastosowanej w badanej grupie stwierdzono całkowitą lub częściową remisję zmian u 44 chorych (20%). W grupie 119 chorych (55%) stwierdzono stabilizację choroby, a u pozostałych 53 chorych (24%) progresję zmian nowotworowych. W porównaniu z tymi danymi, w grupie CALGB odnotowano odsetek odpowiedzi na chemioterapię w zakresie od 7% do 26% a w grupie EORTC od 2% do 13%. Należy zauważyć, iż odpowiedź na pierwszorazową chemioterapię w grupie badanej pod postacią całkowitej lub częściowej remisji wiązała się z dłuższą medianą całkowitego przeżycia wynoszącą 1,4 lata, podczas gdy u chorych ze stwierdzoną stabilizacją bądź progresją choroby mediany całkowitego przeżycia wyniosły odpowiednio 1,1 i 0,6 roku.

5.2. Omówienie analizy porównawczej modeli rokowniczych CALGB oraz EORTC w grupie badanej

Zastosowana w pracy klasyfikacja rokownicza zaproponowana przez amerykańską grupę badawczą *Cancer and Leukemia Group B* opiera się o przyporządkowanie chorych do jednej z 6 grup rokowniczych. Grupa 1 charakteryzuje się najlepszymi wskaźnikami przeżycia a kolejne grupy gromadzą chorych o coraz gorszym rokowaniu. Klasyfikacja bierze pod uwagę następujące parametry kliniczne: stopień sprawności, wiek, poziom hemoglobiny i leukocytów oraz utratę masy ciała i występowanie bólu (75). W poniższej tabeli przedstawiono powyższe cechy kliniczne i ich wartości decydujące o przyporządkowaniu do poszczególnych grup rokowniczych wraz z odpowiednimi wartościami mediany czasu przeżycia uzyskanymi w publikacji CALGB.

Tabela 5.1 Grupy rokownicze skali CALGB wraz cechami klinicznymi i odpowiednimi medianami czasu przeżycia.

Grupa rokownicza wg CALGB	Cechy kliniczne	Mediana czasu przeżycia m-ce
1	PS=0, wiek < 49 lat	13,9
	PS=0, wiek ≥ 49 lat, HGB ≥ 14,6	
2	PS=1/2, WBC < 8,7, bez bólu w kl. piers.	9,5
3	PS=0, wiek ≥ 49 lat, HGB < 14,6	9,2
	PS=1/2, WBC < 15,6, ból w kl. piers., bez utraty masy ciała, HGB ≥ 12,3	
	PS=1/2, 9,8 ≤ WBC < 15,6, ból w kl. piers., utrata masy ciała, HGB ≥ 12,3	
4	PS=1/2, 8,7≤WBC< 15,6, bez bólu w kl. piers.	6,5
5	PS=1/2, WBC < 15,6, ból w kl. piers., bez utraty masy ciała, HGB < 12,3	4,4
	PS=1/2, 9,8 ≤ WBC < 15,6, ból w kl. piers., utrata masy ciała, HGB < 11,2	
	PS=1/2, WBC < 9,8, ból w kl. piers., utrata masy ciała	
6	PS=1/2, WBC ≥ 15,6	1,4

Porównanie liczby chorych i wskaźników przeżycia według klasyfikacji CALGB dla kohorty chorych będącej przedmiotem niniejszej rozprawy oraz serii chorych z Leicester i z CALGB (tabela 4.3) wskazuje na istotne różnice. Zauważalny jest wyższy odsetek chorych przyporządkowanych do grup o najgorszym rokowaniu (grupy 5 i 6) w serii z Leicester w porównaniu do grupy badanej i CALGB, podczas gdy w odniesieniu do grup o najlepszym rokowaniu (grupy 1 i 2) najwyższy odsetek chorych odnotowany jest w grupie badanej. Wskaźniki przeżycia w grupie badanej i grupie Leicester były porównywalne w poszczególnych podgrupach chorych ze wskaźnikami przeżycia w kohorcie CALGB, chociaż zwracają uwagę lepsze wyniki leczenia chorych leczonych w Polsce (tab. 4.3). Separacja poszczególnych podgrup chorych grupy

badanej wg skali CALGB jest klinicznie istotna i odpowiada separacji chorych z grup Leicester i CALGB. Wyraźnie widoczny w grupie badanej jest również właściwy kierunek zależności pomiędzy wskaźnikami przeżycia a grupą ryzyka wg skali CALGB, czego ilustracją są mediany czasu przeżycia całkowitego oraz odsetki przeżyć jednorocznych i dwuletnich w tabeli 4.3. W grupie 1. wg CALGB o najlepszym rokowaniu uzyskano medianę całkowitego czasu przeżycia 28,1 miesiąca a przeżycia jednoroczne i dwuletnie wyniosły odpowiednio 88,2% i 58,8%. W kolejnych grupach 2, 3, 4, 5 i 6 o coraz gorszym rokowaniu odnotowano odpowiednio mediany całkowitego czasu przeżycia 14,8, 12,4, 12,0 , 10,5, i 4,3 miesiąca. W podobny sposób przedstawia się rozkład zależności w przypadku odsetek przeżyć jednorocznych i dwuletnich. Mając na uwadze powyższe podsumowanie, skala CALGB posiada wartość rokowniczą i przydatność kliniczną do oceny rokowania chorych na ZMO leczonych w naszym kraju.

Badacze europejscy działający w ramach Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC*) opracowali własną skalę rokowniczą przyporządkowującą chorych do jednej z dwóch grup: o niskim i wysokim ryzyku. Skala ta została opracowana na podstawie własnych badań klinicznych prowadzonych przez Grupę Raka Płuca EORTC. Parametrami klinicznymi zastosowanymi w zaproponowanej klasyfikacji rokowniczej są: stopień sprawności, płeć, stopień pewności rozpoznania ZMO, typ histologiczny oraz poziom leukocytów we krwi obwodowej.

W poniższej tabeli przedstawiono zaproponowane przez EORTC parametry i wartość wskaźnika rokowniczego decydującego o przyporządkowaniu do odpowiedniej grupy rokowniczej wraz z odnośnymi wartościami median czasu przeżycia.

Tabela 5.2 Grupy rokownicze skali EORTC wraz z klinicznymi czynnikami ryzyka i odpowiednimi medianami czasu przeżycia

Grupa rokownicza wg EORTC	Liczba czynników ryzyka	Mediana czasu przeżycia m-ce	Czynniki ryzyka
Niskie ryzyko	0	10,8	WBC > 8,3 x 10^9/L
	1		PS = 1/2
	2		Rozpoznanie histologiczne prawdopodobne/możliwe
Wysokie ryzyko	3	5,5	
	4		Typ mięsakowaty
	5		Płeć męska

Analogicznie do wyżej przedstawionego porównania dla skali rokowniczej CALGB, w niniejszej rozprawie przeprowadzono analizę porównania liczebności i wskaźnikow przeżycia badanej grupy z seriami chorych z EORTC i Leicester przy użyciu skali rokowniczej EORTC (tab. 4.4). Porównanie liczebności chorych w grupach niskiego i wysokiego ryzyka dla poszczególnych serii chorych wskazuje, iż chorzy z grupy Leicester w większości (ok. 60% chorych) przyporządkowani byli do grupy wysokiego ryzyka, podczas gdy w przypadku chorych z grupy badanej i EORTC odsetek ten był niższy i wynosił ok. 40%.

Wskaźniki czasu przeżycia chorych na ZMO w grupie badanej zależały znamiennie statystycznie od grupy ryzyka, gdzie mediana czasu przeżycia wynosiła 14,1 miesiąca w grupie niskiego ryzyka w porównaniu do 10,2 miesiąca w grupie wysokiego ryzyka. Odsetki przeżyć 1- i 2-letnich wykazały podobną zależność, odpowiednio 58,8% i 40,2% chorych oraz 26,1% i 10,2% chorych w grupach niskiego i wysokiego ryzyka. Podobne zależności stwierdzono w analizach serii chorych z Leicester i EORTC (tab. 4.4).

Zestawienie wskaźników czasu przeżycia porównywanych grup chorych (tab. 4.3) wskazuje na znacząco lepsze wyniki leczenia w grupie badanej w porównaniu z referencyjnymi grupami chorych CALGB, i w szczególności z grupą z Leicester. Należy zauważyć, iż porównywane grupy chorych nie różniły się znacząco pod względem charakterystyki cech klinicznych chorych włączonych do analizy w ramach poszczególnych grup. Wszystkie grupy zawierały chorych z potwierdzonym rozpoznaniem ZMO, uprzednio nie leczonych, z podobnymi odsetkami takich cech klinicznych jak stan sprawności, wiek, płeć czy objawy kliniczne. W grupie badanej mediana czasu przeżycia wyniosła 12,6 miesiaca, co odpowiada dokładnie medianie czasu przeżycia w grupie chorych EORTC (18). W populacjach chorych z grup CALGB i Leicester odnotowano znacznie niższe mediany czasu przeżycia, odpowiednio 7,2 i 5,9 miesiąca (23,75). Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia jednorocznego i dwuletniego w wymienionych grupach potwierdza ponownie, iż w grupie badanej (52% i 21%) oraz w grupie EORTC (55% i 20%) uzyskano lepsze wyniki niż w grupach CALGB (27% - przeżycie jednoroczne) oraz Leicester (21,3% i 3,5%) (18,23,75). Przedstawione różnice szczególnie w odniesieniu do grupy z Leicester wynikają prawdopodobnie z obserwowanego w Wielkiej Brytani w czasie przeprowadzania tego badania i przytoczonego przez badaczy z Leicester pewnego „nihilizmu terapetycznego" w odniesieniu do postępowania z chorymi na ZMO. Na postawę taką wskazuje spadek liczby podejmowanych prób leczenia chirurgicznego chorych na ZMO oraz brak przeko-

nania do skuteczności chemioterapii w leczeniu ZMO, co powodowało, iż tego rodzaju leczenie w Wielkiej Brytani nie było powszechne (23). Potwierdzeniem tych obserwacji jest znacząca różnica w medianach czasu przeżycia pacjentów z serii brytyjskich (7-10 miesięcy) w porównaniu do chorych leczonych w innych ośrodkach europejskich czy północnoamerykańskich (12-19 miesięcy) (18,19). Ponadto w kohorcie z Leicester odsetek chorych o gorszym rokowaniu w skalach rokowniczych CALGB i EORTC jest wyższy w porównaniu do pozostałych grup (23,75). Z kolei lepsze wyniki leczenia u chorych z grupy badanej można częściowo tłumaczyć faktem, iż ta populacja chorych leczona była co najmniej kilka lat później w porównaniu do grup CALGB, EORTC i Leicester. Skutkowało to najpewniej większą dostępnością leczenia 2-ej linii i kolejnych a także możliwością zastosowania w leczeniu pierwszorazowym obecnego „złotego standardu" czyli chemioterapii z użyciem pemetreksedu w kombinacji z pochodnymi platyny bądź drugiego cytostatyku z grupy antyfolianów czyli raltytreksedu (13,46,48). Należy jednak zauważyć, iż w grupie badanej odsetek chorych leczonych pierwszorazowo z zastosowaniem pemetreksedu lub raltytreksedu wynosił około 38%, więc większość chorych otrzymała chemioterapię opartą o cytostatyki sprzed „ery" pemetreksedu czyli charakteryzujące się podobną aktywnością jak cytostatyki zastosowane w leczeniu chorych z grup CALGB, EORTC oraz Leicester.

Obydwie skale rokownicze, CALGB i EORTC, okazały się znamiennie związane z wynikami leczenia w grupie polskiej, co potwierdza ich przydatność kliniczną. Silniejszy związek z czasem przeżycia w analizie wieloczynnikowej posiada skala CALGB, wydaje się ona również lepiej różnicować czas przeżycia niż skala EORTC (większe różnice pomiędzy wskaźnikami przeżycia w poszczególnych kategoriach). Z punktu widzenia zastosowania omawianych skal rokowniczych w codziennej praktyce klinicznej skala EORTC jest zdecydownie prostsza, co ułatwia jej powszechne zastosowanie. Dane uzyskane w niniejszej rozprawie wskazują jednak na przewagę rokowniczej skali CALGB, co uzasadnia zastosowanie tej klasyfikacji rokowniczej chorych na ZMO. Analizując dane uzyskane w badanej grupie wydaje się, iż wyższa wartość rokownicza skali CALGB w porównaniu ze skalą EORTC może wynikać z większej „złożoności" skali CALGB oraz faktu, iż aż 3 z niezależnych czynników rokowniczych w grupie badanej (stan sprawności, obecność bólu, poziom leukocytów), potwierdzonych w modelu wieloczynnikowym stanowi elementy skali CALGB, decydujące o przyporządkowaniu danych przypadków do poszczególnych grup rokowniczych według skali CALGB. W przypadku skali EORTC 2 niezależne czynniki rokownicze z grupy badanej tj. stan sprawności oraz poziom leukocytów mają znaczenie w kwalifikacji do grupy niskiego

bądź wysokiego ryzyka według niniejszej skali. Z uwagi na ową złożoność skali CALGB oraz fakt, iż w wielu grupach chorych wartości wskaźników przeżycia w następujących po sobie kategoriach rokowniczych są dość zbliżone, celowym wydaje się propozycja połączenia sąsiednich grup rokowniczych, aby uprościć skalę i uzyskać większe różnice pomiędzy wskaźnikami przeżycia. Ten sposób uproszczenia celem lepszego wykazania różnic rokowniczych pomiędzy poszczególnymi grupami skali CALGB przeprowadzono na potrzeby publikacji wyników badania z Leicester, gdzie połączono sąsiednie grupy i przedstawiono wskaźniki przeżycia w 3 „nowych" grupach: 1+2, 3+4 i 5+6 (23). Takie rozwiązanie jest również uzasadnione na podstawie wyników niniejszej rozprawy. Przyporządkowywanie do poszczególnych „nowych" grup odbywałoby się stosując łącznie kryteria kwalifikacji do oryginalnych grup skali CALGB (tabela 5.1)

5.3. Omówienie analizy porównawczej skal rokowniczych CALGB oraz EORTC w innych współcześnie leczonych grupach chorych

Kliniczną wartość i przydatność skal rokowniczych CALGB i EORTC oraz parametrów klinicznych, na których są one oparte potwierdzono w ostatnio opublikowanych doniesieniach odnoszących się do współcześnie leczonych populacji chorych na ZMO. W pracy dotyczącej grupy 166 chorych leczonych w ośrodku włoskim w latach 2007-2013 potwierdzono wartość skali rokowniczej EORTC jako niezależnego czynnika rokowniczego (80). Istotnym wkładem do dyskusji na temat skal rokowniczych chorych na ZMO leczonych w ostatnich 2 dekadach jest doniesienie z ośrodka w Stanach Zjednoczonych dotyczące grupy 191 chorych leczonych zachowawczo z użyciem chemioterapii. Leczenie pierwszorazowe przeprowadzono w latach 2000 – 2013 w oparciu o chemioterapię z użyciem pemetreksedu z pochodnymi platyny (ok. 90% chorych). Badanie potwierdziło znaczenie rokownicze elementów skal rokowniczych CALGB i EORTC w grupie chorych na ZMO, leczonych zgodnie z aktualnymi wytycznymi (79). W tym przypadku przy zbliżonej do grupy badanej medianie przeżycia całkowitego wynoszącej 13,4 miesiąca potwierdzono niezależną wartość rokowniczą następujących cech klinicznych: typ histologiczny, poziom płytek krwi oraz stopień sprawności (79).

5.4. Omówienie czynników rokowniczych i innych skal rokowniczych badanych we współcześnie leczonych grupach chorych

Pomimo upływu dwóch dekad od opracowania omawianych skal rokowniczych, nie podejmowano zbyt wielu prób stworzenia alternatywnych systemów rokowniczych. Identyfikacja nowych czynników rokowniczych, określenie i potwierdzenie ich znaczenia rokowniczego oraz przydatności klinicznej w odpowiednio licznej i reprezentatywnej grupie chorych na ZMO jest trudne ze względu na rzadkość tego nowotworu i konieczność współpracy wielooośrodkowej. Tym bardziej cenna jest opracowana współcześnie skala rokownicza w ośrodku austalijskim, która jest oparta o badanie z najliczniejszą populacją chorych, jak również przedstawia parametry rokownicze w niewyselekcjonowanej grupie chorych leczonych w dużym ośrodku onkologicznym w Zachodniej Australii, pozwalając na zestawienie z grupą badaną w niniejszej pracy (81). W grupie 482 chorych na ZMO leczonych w latach 2005-2014 prawie wyłącznie za pomocą chemioterapii, mediana czasu przeżycia wyniosła 12,6 miesiąca, co odpowiada dokładnie medianie czasu przeżycia w polskiej grupie badanej. Przy zastosowaniu zidentyfikowanych w badaniu czynników rokowniczych takich jak: utrata masy ciała, poziom hemoglobiny, stopień sprawności, poziom albuminy oraz typ histologiczny wyodrębniono 4 grupy rokownicze, w ramach których stwierdzono najdłuższą medianę czasu przeżycia 34 miesiące w grupie 1 a najkrótszą z 7,4 miesiąca w grupie 4. Pozostałe grupy 2 i 3 charakteryzowały się pośrednimi medianami czasu przeżycia, odpowiednio 17,7 i 12 miesięcy (81). Zestawiając dane kliniczne i uzyskane wyniki w badaniu australijskim oraz w polskiej grupie badanej należy podkreślić podobieństwo obu grup pod względem charakterystyki klinicznej jak i uzyskanych wyników. W zbliżonej do niniejszej rozprawy populacji 283 chorych na ZMO w Japoni, otrzymujących w większości chemioterapię, z medianą całkowitego czasu przeżycia wynoszącą 11,3 miesiąca, opracowano skalę rokowniczą zawierającą następujące czynniki rokownicze: zastosowanie chemioterapii z wykorzystaniem pemetreksedu, stopień sprawności, typ histologiczny oraz stopień zaawansowania, uzyskując przyporządkowanie poszczególnych chorych do 4 grup rokowniczych (90).

Zidentyfikowane w ramach analizy jednoczynnikowej kliniczne czynniki prognostyczne w grupie badanej odpowiadają cechom klinicznym z licznej grupy parametrów, których zależność z przeżyciem w modelu jednoczynnikowym potwierdzono w szeregu badań prowadzonych na przestrzeni ostatnich dekad.

Porównując z kolei czynniki prognostyczne, które w grupie badanej okazały się istotne rokowniczo w analizie wieloczynnikowej czyli stopień sprawności, obecność bólu, zaawansowanie choroby oraz poziom leukocytów i LDH, należy zauważyć, iż oprócz nich w innych badaniach jako niezależne rokowni-

czo ustalono także takie cechy jak typ histologiczny, wiek, płeć, utratę masy ciała, poziom albuminy, hemoglobiny czy płytek krwi (18,23,83,66–69,79–82).

5.5. Omówienie znaczenia biomarkerów molekularnych

Zastosowane w niniejszej pracy skale rokownicze CALGB i EORTC, jak i omawiane powyżej skale rokownicze innych grup badawczych oparte zostały o stosunkowo szeroki zakres typowych czynników klinicznych i nie zawierały molekularnych biomarkerów, których znaczenie rokownicze w ZMO badane było w szeregu prac w ciągu ostatnich dekad (91,92). Tak jak w przypadku wielu innych nowotworów, podejmowane są próby identyfikacji i walidacji biomarkerów molekularnych mogących dostarczyć dodatkowych informacji rokowniczych u chorych na ZMO (92). Warto przy tym zaznaczyć iż, rola biomarkerów molekularnych nie ogranicza się tylko do ich potencjalnej wartości rokowniczej. Niemniej istotna jest ich potencjalna przydatność w badanich przesiewowych, diagnostyce oraz w monitorowaniu wyników leczenia ZMO. Do najlepiej poznanych biomarkerów molekularnych zaliczamy mezotelinę, osteopontynę, fibulinę-3, kwas hialuronowy, HMGB1, akwaporynę-1 oraz VEGF (91,92). W przypadku mezoteliny, która jest glikoproteiną charakteryzującą się nadekspresją w komórkach nabłonkowatego typu ZMO, wskazuje się na jej wartość rokowniczą, zastosowanie w skryningu oraz ocenie wyników leczenia, co zaowocowało zatwierdzeniem oznaczania poziomu mezoteliny jako testu monitorującego skuteczność leczenia przez FDA (*Food and Drug Administration*). W piśmiennictwie podnosi się ograniczenia związane z typem mięsakowatym ZMO oraz standaryzacją oznaczeń mezoteliny (93). Wysoki poziom osteopontyny w surowicy krwi wykazuje związek z krótszym czasem przeżycia chorych przy braku korelacji w odniesieniu do monitorowania wyników leczenia (94). Wykazano również znaczenie rokownicze związku z tej samej grupy glikoprotein – fibuliny-3 (95). Związek wysokiego stężenia kwasu hialuronowego w płynie wysiękowym z opłucnej z krótszym czasem przeżycia został odnotowany w kilku badaniach (96). Z kolei HMGB1 (ang. *High Mobility Group Box 1*) jest białkiem, którego stężenie w surowicy negatywnie koreluje z czasem przeżycia chorych na ZMO (97). Akwaporyna-1 jako jedno z białek błonowych odpowiedzialnych m.in. za transport wody wskazuje dłuższy czas przeżycia chorych proporcjonalnie do jego ekspresji w komórkach ZMO (92). Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) oprócz przypisywanej mu roli w patogenezie ZMO wykazuje związek stężenia w surowicy krwi z zaawansowaniem choroby jak i krótszym czasem przeżycia, szczególnie w odniesieniu do typu nabłonkowatego ZMO (98). W związku z uzyskaniem w dużym badaniu klinicznym III fazy poprawy wyni-

ków leczenia ZMO po dodaniu bewacyzumabu do standardowej chemioterapii 1. linii, wydaje się to mieć szczególne znaczenie w kontekście wartości predykcyjnej, choć dotychczas nie udało się opracować testu selekcjonującego potencjalnych kandydatów do leczenia z użyciem tego leku (52,91). Podejmowane są dalsze próby potwierdzenia wartości klinicznej szeregu dotychczas odkrytych biomarkerów molekularnych oraz identyfikacji nowych czynników w tkance guza, surowicy oraz płynie wysiękowym z opłucnej (91). Ponadto przeprowadzana jest weryfikacja przydatności klinicznej testów z zastosowaniem kombinacji dotychczasowych biomarkerów, na przykład mezoteliny z kwasem hialuronowym albo mezoteliny z mikroRNA miR-103a-3p (99). Obiecującym zestawem wielu markerów okazał się panel 13 białek wraz z fibuliną-3 (91,100). Niemniej jednak wyniki aktualnie przeprowadzanych badań nie pozwalają na rutynowe zastosowanie wymienionych biomarkerów molekularnych w praktyce klinicznej i w dalszym ciągu główną rolę rokowniczą pełnią omawiane w niniejszej pracy czynniki kliniczne.

Na podstawie przedstawionych danych wydaje się, iż zaproponowana modyfikacja skali rokowniczej wg CALGB mogłaby sprawdzić się nie tylko jako narzędzie stratyfikacji zastosowane w kolejnych badaniach klinicznych, ale również jako narzędzie przydatne do kwalifikacji chorych na ZMO do leczenia w ramach standardowej praktyki klinicznej.

WNIOSKI

6. WNIOSKI

1. Mediana czasu przeżycia w grupie badanej wyniosła 12,6 miesięcy a prawdopodobieństwo przeżycia jednorocznego i dwuletniego wynosiło odpowiednio 52% i 21%.

2. W analizie jednoczynnikowej związek z krótszym czasem przeżycia stwierdzono dla następujących cech: starszy wiek, gorszy stan sprawności, obecność bólu, dłuższy czas trwania objawów, wysoki poziom płytek krwi, wysoki poziom LDH, wysoki poziom leukocytów oraz wyższy stopień zaawansowania choroby.

3. W analizie wieloczynnikowej związek z krótszym czasem przeżycia stwierdzono w przypadku następujących cech: gorszy stan sprawności, obecność bólu, wysoki poziom LDH, wysoki poziom leukocytów oraz wyższy stopień zaawansowania choroby.

4. Obydwie skale rokownicze, CALGB i EORTC, okazały się znamiennie związane z wynikami leczenia w grupie polskiej, co potwierdza ich przydatność kliniczną.

5. Silniejszy związek z czasem przeżycia w analizie wieloczynnikowej posiada skala CALGB, wydaje się ona również lepiej różnicować czas przeżycia niż skala EORTC.

6. Zaproponowano modyfikację skali rokowniczej wg CALGB, która mogłaby zostać wykorzystana nie tylko jako narzędzie stratyfikacji zastosowane w kolejnych badaniach klinicznych, ale również jako narzędzie przydatne do kwalifikacji chorych na ZMO do leczenia w ramach standardowej praktyki klinicznej.

STRESZCZENIA

7. STRESZCZENIE

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ZMO) jest coraz częściej występującym nowotworem, charakteryzującym się złym rokowaniem pomimo postępów skojarzonego leczenia. Kluczowym czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za powstawanie ZMO jest azbest.
Na całym świecie obserwuje się stały wzrost zachorowalności i umieralności z powodu tego nowotworu. W warunkach polskich liczba zachorowań na ZMO na podstawie danych zebranych w Krajowym Rejestrze Nowotworów wynosiła w 2010 roku 266, w tym 175 u mężczyzn i 91 u kobiet, co stanowiło odpowiednio 0,2% i 0,1% ogółu zachorowań na nowotwory. Jednocześnie zanotowano 190 zgonów spowodowanych ZMO, z czego 127 u mężczyzn i 63 u kobiet. Tendencja wzrostowa występuje w innych krajach Europy i świata, choć wskaźniki zachorowalności i umieralności pozostają bardzo zróżnicowane.

Międzybłoniak rozwija się z komórek międzybłonka wyściełających jamy surowicze z dominującym umiejscowieniem w opłucnej. ZMO jest nowotworem stosunkowo opornym na klasyczne metody leczenia - chirurgię, radioterapię oraz chemioterapię. Wyniki leczenia pozostają wysoce niezadawalające – odsetek obiektywnych odpowiedzi na chemioterapię nie przekracza 40%, mediana czasu przeżycia wynosi ok. 8 – 16 miesięcy.

Identyfikacja czynników rokowniczych u pacjentów z rozpoznanym ZMO jest klinicznie istotna, gdyż umożliwia stratyfikację chorych w badaniach klinicznych oraz świadomą decyzję dotyczącą agresywnych metod leczenia, w tym chirurgii i radioterapii. Celem pracy była analiza wybranych czynników rokowniczych u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej oraz weryfikacja przydatności systemów rokowniczych EORTC i CALGB w materiale z polskich ośrodków onkologicznych.

Materiał badawczy stanowi grupa 218 chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej leczonych w latach 1999-2012 w trzech ośrodkach onkologicznych, w tym 121 chorych w Klinice Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, 61 chorych w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie oraz 36 chorych w Oddziale Onkologii Klinicznej Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu. Chorzy leczeni byli różnymi schematami leczenia systemowego 1. linii. Dalsze leczenie było indywidualizowane i obejmowało chemioterapię 2. i 3. linii, radioterapię lub leczenie chirurgiczne.

Pierwszorazowe leczenie badanej grupy stanowiła chemioterapia, zastosowana w 217 przypadkach (99,5% ogółu chorych). U 2 chorych (1%) stwierdzono całkowitą remisję zmian, u 42 chorych (19%) uzyskano częściową remisję zmian a w grupie 119 chorych (55%) stwierdzono stabilizację choroby. U pozostałych 53 chorych (24%) wykazano progresję zmian nowotworowych. Kolejne linie leczenia, w tym chemioterapię 2. i 3. linii oraz radioterapię paliatywną zastosowano odpowiednio u 52%, 12% i 18% ogółu chorych, uzyskując znacząco gorsze wyniki leczenia w porównaniu do leczenia pierwszorazowego.

Przed analizą wyników leczenia, każdy chory został przyporządkowany do odpowiedniej grupy ryzyka niskiego bądź wysokiego w ramach systemu rokowniczego EORTC na podstawie określonych parametrów klinicznych. Na podobnej zasadzie utworzono 6 podgrup rokowniczych zgodnie z klasyfikacją rokowniczą CALGB. Mediana czasu przeżycia w całej grupie wynosiła 12,6 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia jednorocznego i dwuletniego wynosiło odpowiednio 52% i 21%.
Rokownicze znaczenie wybranych czynników klinicznych w odniesieniu do całkowitego przeżycia poddano analizie jedno- i wieloczynnikowej wg cech demograficznych i klinicznych. Spośród analizowanych zmiennych w modelu jednoczynnikowym, związek z krótszym czasem przeżycia stwierdzono dla następujących cech: starszy wiek, gorszy stan sprawności, obecność bólu, dłuższy czas trwania objawów, wysoki poziom płytek krwi, wysoki poziom LDH, wysoki poziom leukocytów oraz wyższy stopień zaawansowania choroby. Z kolei znamiennie statystyczny związek z krótszym czasem przeżycia w modelu wieloczynnikowym stwierdzono w przypadku gorszego stanu sprawności, obecności bólu, wysokiego poziomu LDH i leukocytów we krwi obwodowej oraz wyższego stopnia zaawansowania choroby. Obydwie skale rokownicze, CALGB i EORTC, okazały się znamiennie związane z wynikami leczenia w grupie polskiej, w związku z czym potwierdzono ich przydatność kliniczną u chorych leczonych w Polsce. Skala CALGB wydaje się lepiej różnicować czas przeżycia niż skala EORTC, posiada ona silniejszy związek z czasem przeżycia w modelach wieloczynnikowych uwzględniających interakcje pomiędzy zmiennymi.

W oparciu o przedstawione dane zaproponowano zmodyfikowaną wersję skali rokowniczej wg CALGB, która mogłaby sprawdzić się nie tylko jako narzędzie stratyfikacji zastosowane w kolejnych badaniach klinicznych w ZMO, ale również jako pomoc przy kwalifikacji chorych na ZMO do leczenia w ramach standardowej praktyki klinicznej.

8. SUMMARY

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is as a rare malignancy characterized by increasing incidence and poor prognosis despite of some progress in diagnostic work-up and combined treatment modalities. Asbestos exposure is recognized as a main factor related to formation of MPM.

Polish National Cancer Registry reported 266 new cases of MPM in 2010 including 175 male and 91 female patients, respectively, representing 0,2% and 0,1 % of overall cancer morbidity nationwide. In 2010, 190 deaths caused by MPM were recorded including 127 male and 63 female patients. The increasing incidence and mortality is reported in many European countries and worldwide although morbidity and mortality rates vary depending on asbestos exposure.

MPM arises from mesothelial cells lining serous cavities with predominantly pleural location. MPM is considered as relatively resistant to conventional methods of treatment, including surgery, radiotherapy and chemotherapy, as demonstrated by low level of objective responses to chemotherapy (below 40%) and median survival of aproximately 8 – 16 months.
The identification of prognostic factors in MPM patients appears to be clinically important because it enables stratification patients to clinical studies and assists informed decision referring to aggressive methods of treatment, particularly surgery and radiotherapy. The aim of this study was to analyze selected clinical prognostic factors in the study group and verify clinical usefulness of the prognostic systems created by CALGB and EORTC in a well characterized large cohort of Polish MPM patients.

Between 1999 and 2012, 218 MPM patients were treated in 3 Polish oncological centres, including 121 patients in Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdańsk, 61 patients in Department of Thoracic Malignancies, Maria Sklodowska-Curie Institute – Oncology Centre in Warsaw and 36 patients in Department of Clinical Oncology, Great Poland Centre of Pulmonology and Thoracic Surgery in Poznań.
Almost all patients were treated with 1. line chemotherapy using various regimens. Further treatment was individualized and included 2. and 3. line chemotherapy, radiotherapy and surgery. First line chemotherapy was administered in 217 patients (99,5%) and in 2 patients complete remission was confirmed (1%). In 42 cases (19%) partial remission was observed and 119 patients (55%) had stable disease. Progression was revealed in 53 cases (24%). Further

treatment lines, including 2., 3. line chemotherapy and palliative radiotherapy were used in 52%, 12% and 18% of patients, respectively. The results of these further treatments were significantly worse compared to the first line chemotherapy. Prognostic importance of selected demographic and clinical features in relation to overall survival was evaluated in univariate and multivariate analyses. All patients were assigned to appropriate low or high risk groups of the EORTC prognostic system. Similarly, 6 prognostic groups were created according to the CALGB prognostic system. The median survival in the study group was 12,6 months. One-year and two-year survival rates were 52% and 21% respectively.

In the univariate analysis, the following factors were significantly related to shorter survival: older age, worse performance status, presence of pain, longer lasting symptoms, thrombocytosis, high level of LDH, leukocytosis, higher stage of MPM. The multivariate analysis results revealed association of significantly shorter survival with worse performance status, presence of pain, high level of LDH, leukocytosis and higher stage of MPM. Both prognostic systems, CALGB and EORTC were found significantly associated to the treatment results in the present MPM cohort, so clinical usefulness of the prognostic systems was confirmed in the patients treated in Poland.

The CALGB prognostic system seems to differentiate survival better then the EORTC system and indicates stronger relation to survival in multivariate models assessing interactions between the variables.

A modified version of the CALGB system was proposed based on the presented data. This modified CALGB system could be used not only as a tool for stratification of patients in clinical studies but could also facilitate treatment decisions of MPM patients in daily clinical practice.

PIŚMIENNICTWO

9. PIŚMIENNICTWO

1. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma Epidemiology, Carcinogenesis, and Pathogenesis. Curr Treat Options Oncol. 2008 Jun 15;9:147–57.
2. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind Med. 1960;17:260–71.
3. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011. Warszawa: Centrum Onkologii Instytut; 2013.
4. Mesothelioma in Australia Incidence 1982 to 2007 Mortality 1997 to 2007 [Internet]. 2011. Available from: https://www.safeworkaustralia.gov.au/doc/mesothelioma-australia incidence-1982-2007-mortality-1997-2007
5. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis. 2013;5:E254–307.
6. Price B, Ware A. Mesothelioma trends in the United States: an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003. Am J Epidemiol. 2004/01/14. 2004;159:107–12.
7. Akl Y, Kaddah S, Abdelhafeez A, Salah R, Lotayef M. Epidemiology of mesothelioma in Egypt. A ten-year (1998-2007) multicentre study. Arch Med Sci. 2010;6:926–31.
8. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, Flores RM. Women With Malignant Pleural Mesothelioma Have a Threefold Better Survival Rate Than Men. Ann Thorac Surg. 2014 Sep;98:1020–4.
9. Pass HI, Carbone M, Krug LM, Rosenzweig KE, DeVita VT, Hellman S, et al. Benign and malignant mesothelioma. In: Cancer Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1738–60.
10. Weiner SJ, Neragi-Miandoab S. Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of environmental and genetic factors. J Cancer Res Clin Oncol. 2009 Jan 12;135:15–27.
11. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. J Occup Med. 1992;34:718–21.
12. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. 2018 Jan;142:89–108.
13. Vogelzang NJ. Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21:2636–44.

14. Truong MT, Viswanathan C, Godoy MBC, Carter BW, Marom EM. Malignant Pleural Mesothelioma: Role of CT, MRI, and PET/CT in Staging Evaluation and Treatment Considerations. Semin Roentgenol. 2013 Oct;48:323–34.

15. Nowak AK, Francis RJ, Phillips MJ, Millward MJ, van der Schaaf AA, Boucek J, et al. A novel prognostic model for malignant mesothelioma incorporating quantitative FDG-PET imaging with clinical parameters. Clin Cancer Res. 2010;16:2409–17.

16. Sharif S, Zahid I, Routledge T, Scarci M. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011 May 1;12:806–11.

17. Ceresoli GL, Locati LD, Ferreri AJ, Cozzarini C, Passoni P, Melloni G, et al. Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2001;34:279–87.

18. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. J Clin Oncol. 1998;16:145–52.

19. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. 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;117:54–5.

20. Rusch VW. A Proposed New International TNM Staging System for Malignant Pleural Mesothelioma. Chest. 1995 Oct;108:1122–8.

21. Mineo TC, Ambrogi V. Malignant pleural mesothelioma: factors influencing the prognosis. Oncol Williston Park. 2012;26:1164–75.

22. Pasello G, Ceresoli GL, Favaretto A. An overview of neoadjuvant chemotherapy in the multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. Cancer Treat Rev. 2013 Feb;39:10–7.

23. Edwards JG. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. Thorax. 2000 Sep 1;55:731–5.

24. Haas AR, Sterman DH. Malignant Pleural Mesothelioma. Clin Chest Med. 2013 Mar;34:99–111.

25. MacLeod N, Price A, O'Rourke N, Fallon M, Laird B. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. Lung Cancer. 2014 Feb;83:133–8.

26. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura—a single-institution experience with 189 patients. Int J Radiat Oncol. 1999 Feb;43:511–6.

27. Gomez D, Tsao AS. Local and Systemic Therapies for Malignant Pleural Mesothelioma. Curr Treat Options Oncol. 2014 Dec 30;15:683–99.

28. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, Harpole DH, Healy-Baldini E, DeCamp MM, et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. Ann Surg. 1996 Sep;224:288-94; discussion 294-6.

29. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest. J Thorac Oncol. 2011;6:1304–12.

30. Cao C, Tian DH, Pataky KA, Yan TD. Systematic review of pleurectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2013 Sep;81:319–27.

31. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Mar;135:620–626.e3.

32. Sugarbaker DJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma: introduction. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2009;21:95–6.

33. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2014 Feb;83:240–5.

34. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018 May;36:1343–73.

35. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Malignant Pleural Mesothelioma, Version 3.2016. J Natl Compr Cancer Netw. 2016 Jul;14:825–36.

36. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol. 2011 Aug;12:763–72.

37. Treasure T, Dusmet M, Fiorentino F, Lim E, Waller D, Lees B. Surgery for malignant pleural mesothelioma: why we need controlled trials. Eur J Cardio-Thoracic Surg. 2014 Apr 1;45:591–2.

38. Krayenbuehl J, Dimmerling P, Ciernik IF, Riesterer O. Clinical outcome of postoperative highly conformal versus 3D conformal radiotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. Radiat Oncol. 2014;9:32.

39. Rosenzweig KE. Current Readings: Improvements in Intensity-Modulated Radiation Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Sep;25:245–50.

40. Krayenbuehl J, Riesterer O, Graydon S, Dimmerling P, Kloeck S, Ciernik IF. Intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy for malignant pleural mesothelioma after extrapleural pleuropneumonectomy. J Appl Clin Med Phys. 2013 Jul 8;14:4130.

41. Krayenbuehl J, Hartmann M, Lomax AJ, Kloeck S, Hug EB, Ciernik IF. Proton Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma After Extrapleural Pleuropneumonectomy. Int J Radiat Oncol. 2010 Oct 1;78:628–34.

42. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Howe C, Gomez D, Jang SY, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy After Extrapleural Pneumonectomy in the Combined-Modality Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol. 2011 Jun;6:1132–41.

43. 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.

44. Halford P, Clive AO. Is there a role for prophylactic radiotherapy to intervention tract sites in patients with malignant pleural mesothelioma? Transl Lung Cancer Res. 2018 Oct;7:584–92.

45. Nowak AK. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a review of current management and a look to the future. Ann Cardiothorac Surg. 2012 Nov;1:508–15.

46. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute. J Clin Oncol. 2005;23:6881–9.

47. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, et al. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. Pneumonol Alergol Pol. 2014 Mar 4;82:133–49.

48. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2008;26:1698–704.

49. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, Tiseo M, Ceresoli GL, Collovà E, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. Lung Cancer. 2012;75:360–7.

50. Christoph DC, Eberhardt WEE. Systemic treatment of malignant pleural mesothelioma. Curr Opin Oncol. 2014 Mar;26:171–81.

51. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3,

double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Apr;16:447–56.

52. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016 Apr;387:1405–14.

53. Reck M, Krzakowski M, Jassem J, Eschbach C, Kozielski J, Costanzi JJ, et al. Randomized, multicenter phase III study of ranpirnase plus doxorubicin (DOX) versus DOX in patients with unresectable malignant mesothelioma (MM). J Clin Oncol. 2009;

54. Tsao AS, Miao J, Wistuba II, Vogelzang NJ, Heymach J, Fossella F V., et al. SWOG S0905: A randomized phase II study of cediranib versus placebo in combination with cisplatin and pemetrexed in chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2018 May 20;36:8514–8514.

55. Narwal R, DiPietro A, Ibrahim R, Calabrò L, Maio M, Robbins PB, et al. Tremelimumab, a fully human anti-CTLA-4 monoclonal antibody, optimal dosing regimen for patients with unresectable malignant mesothelioma (MM). J Clin Oncol. 2015 May 20;33:3042–3042.

56. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb;20:239–53.

57. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, Monkhorst K, de Vries JF, van der Noort V, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2019 Mar;7:260–70.

58. Nowak A, Kok P, Lesterhuis W, Hughes B, Brown C, Kao S, et al. OA08.02 DREAM - A Phase 2 Trial of Durvalumab with First Line Chemotherapy in Mesothelioma: Final Result. J Thorac Oncol. 2018 Oct;13:S338–9.

59. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2010 Mar;35:479–95.

60. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2009 Jun 20;27:3007–13.

61. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. Eur Respir J. 2010 Dec 1;36:1362–9.

62. de Perrot M, Feld R, Cho BCJ, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality Therapy With Induction Chemotherapy Followed by Extrapleural

Pneumonectomy and Adjuvant High-Dose Hemithoracic Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. J Clin Oncol. 2009 Mar 20;27:1413–8.

63. Cho BCJ, Feld R, Leighl N, Opitz I, Anraku M, Tsao M-S, et al. A Feasibility Study Evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: The "SMART" Approach for Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol. 2014 Mar;9:397–402.

64. Ceresoli G, Aerts J, Madrzak J, Dziadziuszko R, Ramlau R, Cedres S, et al. Tumor Treating Fields plus chemotherapy for first-line treatment of malignant pleural mesothelioma: Final Results of the STELLAR Trial. Int J Radiat Oncol. 2019 May;104:230–1.

65. Steele JP. Prognostic factors in mesothelioma. Semin Oncol. 2002;29:36–40.

66. Burgers JA, Damhuis RA. Prognostic factors in malignant mesothelioma. Lung Cancer. 2004 Aug;45:S49–54.

67. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, de Lajartre M, de Lajartre AY, Rembeaux A, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. A study of 167 patients. Chest. 1988 Jan;93:159–62.

68. Ruffie P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Laroze A, Ginsberg R, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. J Clin Oncol. 1989 Aug;7:1157–68.

69. Boutin C, Rey F, Gouvernet J. [Malignant mesothelioma: prognostic factors in a series of 125 patients studied from 1973 to 1987]. Bull Acad Natl Med. 1992 Jan;176:105-14; discussion 115-7.

70. Fusco V, Ardizzoni A, Merlo F, Cinquegrana A, Faravelli B, De Palma M, et al. Malignant pleural mesothelioma. Multivariate analysis of prognostic factors on 113 patients. Anticancer Res. 1993;13:683–9.

71. Van Gelder T, Damhuis RA, Hoogsteden HC. Prognostic factors and survival in malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 1994 Jun;7:1035–8.

72. van der Bij S, Koffijberg H, Burgers JA, Baas P, van de Vijver MJ, de Mol BAJM, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with mesothelioma: a population-based study. Br J Cancer. 2012 Jun 26;107:161–4.

73. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, Krug L, Rosenzweig K, Dycoco J, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. J Thorac Oncol. 2007;2:957–65.

74. Kao SC, Vardy J, Chatfield M, Corte P, Pavlakis N, Clarke C, et al. Validation of Prognostic Factors in Malignant Pleural Mesothelioma: A Retrospective Analysis of Data from Patients Seeking Compensation from the New South Wales Dust Diseases Board. Clin Lung Cancer. 2013 Jan;14:70–7.

75. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors Predictive of Survival Among 337 Patients With Mesothelioma Treated Between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. Chest. 1998 Mar 1;113:723–31.

76. Baud M, Strano S, Dechartres A, Jouni R, Triponez F, Chouaid C, et al. Outcome and prognostic factors of pleural mesothelioma after surgical diagnosis and/or pleurodesis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 May;145:1305–11.

77. Flores RM, Routledge T, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Hirth Y, et al. The impact of lymph node station on survival in 348 patients with surgically resected malignant pleural mesothelioma: implications for revision of the American Joint Committee on Cancer staging system. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Sep;136:605–10.

78. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23:184–9.

79. Billé A, Krug LM, Woo KM, Rusch VW, Zauderer MG. Contemporary Analysis of Prognostic Factors in Patients with Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol. 2016 Feb;11:249–55.

80. Sandri A, Guerrera F, Roffinella M, Olivetti S, Costardi L, Oliaro A, et al. Validation of EORTC and CALGB prognostic models in surgical patients submitted to diagnostic, palliative or curative surgery for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis. 2016 Aug 13;8:2121–7.

81. Brims FJH, Meniawy TM, Duffus I, de Fonseka D, Segal A, Creaney J, et al. A Novel Clinical Prediction Model for Prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma Using Decision Tree Analysis. J Thorac Oncol. 2016 Apr;11:573–82.

82. Legrand C, Gafaar R, Manegold C, van Klaveren R, Vincent M, Passioukov A, et al. Prognostic factor analysis of EORTC 08983: A randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM). Lung Cancer. 2005;49:S224–S224.

83. Bottomley A, Coens C, Efficace F, Gaafar R, Manegold C, Burgers S, et al. Symptoms and patient-reported well-being: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTC-NCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural . J Clin Oncol. 2007 Dec 20;25:5770–6.

84. Davidson B. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. Hum Pathol. 2015 Jun;46:789–804.

85. Zucali PA, Ceresoli GL, De Vincenzo F, Simonelli M, Lorenzi E, Gianoncelli L, et al. Advances in the biology of malignant pleural mesothelioma. Cancer Treat Rev. 2011;37:543–58.

86. Pass HI, Goparaju C, Ivanov S, Donington J, Carbone M, Hoshen M, et al. hsa-miR-29c* is linked to the prognosis of malignant pleural mesothelioma. Cancer Res. 2010 Mar 1;70:1916–24.

87. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E, Group EGW. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and

follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v126-8.

88. Novello S, Pinto C, Torri V, Porcu L, Di Maio M, Tiseo M, et al. The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Aug;104:9–20.

89. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseka D, Edey A, Edwards J, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018 Mar;73:i1–30.

90. Kataoka Y, Yamamoto Y, Otsuki T, Shinomiya M, Terada T, Fukuma S, et al. A new prognostic index for overall survival in malignant pleural mesothelioma: the rPHS (regimen, PS, histology or stage) index. Jpn J Clin Oncol. 2015 Jun;45:562–8.

91. Arnold DT, Maskell NA. Biomarkers in mesothelioma. Ann Clin Biochem Int J Lab Med. 2018 Jan 13;55:49–58.

92. Ledda C, Senia P, Rapisarda V. Biomarkers for Early Diagnosis and Prognosis of Malignant Pleural Mesothelioma: The Quest Goes on. Cancers (Basel). 2018 Jun 15;10:203.

93. Cui A, Jin X-G, Zhai K, Tong Z-H, Shi H-Z. Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis. BMJ Open. 2014 Feb;4:e004145.

94. Hollevoet K, Nackaerts K, Gosselin R, De Wever W, Bosquée L, De Vuyst P, et al. Soluble Mesothelin, Megakaryocyte Potentiating Factor, and Osteopontin as Markers of Patient Response and Outcome in Mesothelioma. J Thorac Oncol. 2011 Nov;6:1930–7.

95. Ren R, Yin P, Zhang Y, Zhou J, Zhou Y, Xu R, et al. Diagnostic value of fibulin-3 for malignant pleural mesothelioma: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016 Dec 20;7.

96. Creaney J, Dick IM, Segal A, Musk AW, Robinson BWS. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. Lung Cancer. 2013 Dec;82:491–8.

97. Napolitano A, Antoine DJ, Pellegrini L, Baumann F, Pagano I, Pastorino S, et al. HMGB1 and Its Hyperacetylated Isoform are Sensitive and Specific Serum Biomarkers to Detect Asbestos Exposure and to Identify Mesothelioma Patients. Clin Cancer Res. 2016 Jun 15;22:3087–96.

98. Yasumitsu A, Tabata C, Tabata R, Hirayama N, Murakami A, Yamada S, et al. Clinical Significance of Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Malignant Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol. 2010 Apr;5:479–83.

99. Weber DG, Casjens S, Johnen G, Bryk O, Raiko I, Pesch B, et al. Combination of MiR-103a-3p and Mesothelin Improves the Biomarker Performance of Malignant Mesothelioma Diagnosis. Altomare DA, editor. PLoS One. 2014 Dec 3;9:e114483.

100. Ostroff RM, Mehan MR, Stewart A, Ayers D, Brody EN, Williams SA, et al. Early Detection of Malignant Pleural Mesothelioma in Asbestos-Exposed Individuals with a Noninvasive Proteomics-Based Surveillance Tool. Behrens T, editor. PLoS One. 2012 Oct 3;7:e46091.

10. SPIS TABEL

Tabela 3.1 ..... **s.23**
Charakterystyka chorych (płeć, wiek)

Tabela 3.2 ..... **s.24**
Charakterystyka chorych (stopień sprawności)

Tabela 3.3 ..... **s.24**
Charakterystyka chorych (objawy choroby)

Tabela 3.4 ..... **s.25**
Charakterystyka chorych
(narażenie na azbest, wywiad rodzinny, palenie tytoniu)

Tabela 3.5 ..... **s.25**
Charakterystyka chorych (diagnostyka)

Tabela 3.6 ..... **s.26**
Charakterystyka chorych (zaawansowanie choroby)

Tabela 3.7 ..... **s.27**
Charakterystyka chorych (grupy rokownicze wg EORTC i CALGB)

Tabela 3.8 ..... **s.27**
Charakterystyka chorych (diagnostyka histopatologiczna)

Tabela 3.9 ..... **s.28**
Charakterystyka chorych (typ histologiczny)

Tabela 3.10 ..... **s.28**
Charakterystyka chorych (diagnostyka Immunohistochemiczna)

Tabela 3.11 ..... **s.29**
Charakterystyka chorych (schematy terapii 1. linii)

Tabela 3.12 ..... **s.30**
Charakterystyka chorych
(lokalizacja progresji po leczeniu pierwszorazowym)

Tabela 3.13..... **s.30**
Charakterystyka chorych (metody leczenia nawrotów)

Tabela 3.14 ..... **s.31**
Charakterystyka chorych (schematy chemioterapii 2. linii)

Tabela 3.15 ..... **s.31**
Charakterystyka chorych (schematy chemioterapii 3. linii)

Tabela 3.16..... **s.32**
Charakterystyka chorych (liczba cykli chemioterapii poszczególnych linii)

Tabela 3.17 ..... **s.32**
Charakterystyka chorych (radioterapia)

Tabela 3.18 ..... **s.33**
Charakterystyka chorych (dawki radioterapii)

Tabela 4.1 ..... **s.36**
Czynniki rokownicze dla czasu przeżycia,
analiza jednoczynnikowa wg modelu Cox'a

Tabela 4.2 ..... **s.37**
Czynniki rokownicze dla czasu przeżycia,
analiza wieloczynnikowa wg modelu Cox'a (model ostateczny)

Tablela 4.3 ..... **s.44**
Porównanie liczebności i wskaźników przeżycia badanej grupy z seriami chorych z Leicester i z CALGB przy użyciu systemu rokowniczego CALGB

Tablela 4.4 ..... **s.45**
Porównanie liczebności i wskaźników przeżycia badanej grupy z seriami chorych z EORTC i Leicester przy użyciu systemu rokowniczego EORTC

Tabela 4.5 ..... **s.47**
Odpowiedź kliniczna chorych leczonych z wykorzystaniem kolejnych linii chemioterapii

Tabela 5.1 ..... **s.50**
Grupy rokownicze skali CALGB wraz cechami klinicznymi
i odpowiednimi medianami czasu przeżycia (ref)

Tabela 5.2 ..... **s.51**
Grupy rokownicze skali EORTC wraz z klinicznymi czynnikami
ryzyka i odpowiednimi medianami czasu przeżycia (ref)

11. SPIS RYCIN

Rycina 4.1 ..... **s.35**
Prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie

Rycina 4.2 ..... **s.38**
Prawdopodobieństwo przeżycia
w zależności od stopnia zaawansowania

Rycina 4.3 ..... **s.39**
Prawdopodobieństwo przeżycia
w zależności od odpowiedzi na chemioterapię 1. linii

Rycina 4.4 ..... **s.39**
Prawdopodobieństwo przeżycia
w zależności od płci

Rycina 4.5 ..... **s.40**
Prawdopodobieństwo przeżycia
w zależności od stanu sprawności

Rycina 4.6 ..... **s.40**
Prawdopodobieństwo przeżycia
w zależności od typu histologicznego

Rycina 4.7 ..... **s.41**
Prawdopodobieństwo przeżycia
w zależności od wskaźnika CALGB

Rycina 4.8 ..... **s.42**
Prawdopodobieństwo przeżycia
w zależności od grupy ryzyka wg CALGB (1+2 vs. 3+4 vs. 5+6)

Rycina 4.9 ..... **s.42**
Prawdopodobieństwo przeżycia
w zależności od grupy ryzyka EORTC

12. PODZIĘKOWANIE

Chciałbym serdecznie podziękować p. Prof. Joannie Polańskiej oraz p. dr Franciszkowi Bińczykowi z Zakładu Analizy Eksploracyjnej Danych Instytutu Automatyki Politechniki Śląskiej za przeprowadzenie porównania wieloczynnikowych modeli czasu przeżycia.