

Chudzik Robert, Jarosz Katarzyna, Gołębiowska Maria, Gołębiowska Beata, Szafraniec Aneta. New opportunities in mesothelioma. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(8):64-69. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.842077>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4678>  
<https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/828450>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 01.07.2017. Revised: 02.08.2017. Accepted: 13.08.2017.

## **Nowe możliwości w mesoteliomie**

## **New opportunities in mesothelioma**

**Autorzy: Lek. Robert Chudzik<sup>1</sup>, Katarzyna Jarosz<sup>2</sup>, Maria Gołębiowska<sup>3</sup>,  
Dr n. med. Beata Gołębiowska<sup>4</sup>, Lek. Aneta Szafraniec<sup>5</sup>**

**Authors: Robert Chudzik MD<sup>1</sup>, Katarzyna Jarosz<sup>2</sup>, Maria Gołębiowska<sup>3</sup>,  
Beata Gołębiowska MD PhD<sup>4</sup>, Aneta Szafraniec MD<sup>5</sup>**

### **Afiliacja:**

- 1. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie**
- 2. Student, II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie**
- 3. Student, I Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie**
- 4. Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie**
- 5. Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie**

### **Affiliation:**

- 1. Independent Public Clinical Hospital No 4 in Lublin**
- 2. Student, II Faculty of Medicine, Medical University of Lublin**
- 3. Student, I Faculty of Medicine, Medical University of Lublin**
- 4. Pediatric Neurology Department, Medical University of Lublin**
- 5. Endocrinology Department, Medical University of Lublin**

**MeSH: Międzybłoniak opłucnej, leczenie, diagnostyka**  
**MeSH: Mesothelioma, treatment, diagnosis**

## **Abstrakt:**

Mesothelioma jest jednym z najbardziej złośliwych nowotworów wpływających na cienką podszewkę organów wewnętrznych narządu, znaną jako mesothelium. Azbest jest uważany za główny czynnik etiologiczny, ale inne substancje, takie jak naturalne włókna mineralne (nikiel, beryl, pył krzemionki), promieniowanie jonizujące, niektóre związki organiczne oraz wirus SV40 są również uznawane jako substancje rakotwórcze w tej chorobie. Szczytowa częstość występowania choroby przebiega po 60 roku życia, a częstość występowania wśród populacji mężczyzn jest wyższa niż u kobiet (około 9: 1). Celem pracy było pokazanie nowych możliwości diagnozowania i leczenia międzybłoniaka opłucnej. W tym celu autorzy analizowali najnowsze artykuły (2016-2017) z opublikowanej bazy danych.

Liczne prace badawcze ukazują rozwój możliwości leczenia, szczególnie w zakresie immunoterapii, ale także doskonalenia schematów leczenia zakresu radio i chemioterapii. W kierunku leczenia chirurgicznego ze względu na specyfikę choroby ciężko jest mówić o leczeniu radykalnym, stąd prace nad podgrzewaną chemioterapią śródoperacyjną. Ze względu na rokowania istotnym kierunkiem badań jest również leczenie paliatywne. Niepokojącym pozostaje jednak ilość azbestu, z którą nadal możemy mieć styczność, co może w dalszym ciągu zwiększać zachorowalność na międzybłoniaka. Obecna literatura pokazuje, że prowadzone są obiecujące prace nad nowymi możliwościami diagnostycznymi i terapeutycznymi w zakresie międzybłoniaka.

## **Abstract:**

Mesothelioma is one of the most malignant neoplasms affecting the thin lining of the body's internal organs, known as the mesothelium. Asbestos is considered as the main etiological factor, but other substances such as natural mineral fibers (nickel, beryllium, silica dust), ionizing radiation, some organic compounds and SV40 virus are also recognized as carcinogens in this disease. The peak incidence of mesothelioma falls after the age of 60 and the incidence among the male population is higher than in female (approximately 9:1). The aim of the study was to show to new possibilities in the diagnosis and treatment of pleural mesothelioma. For this purpose, the authors analyzed the latest articles (2016-2017) from the pubmed database. Numerous research studies show the development of treatment options, particularly in the field of immunotherapy, but also in the improvement of radiotherapy and chemotherapy. It is difficult to talk about radical surgery because of the specificity of the disease, so decided to work on intraoperative chemotherapy. Due to the poor prognosis of mesothelioma, palliative treatment is also important. However, the amount of asbestos remained among us, which we still have contact with, may influence to further increase the incidence of mesothelioma. Current literature shows us that promising works on new diagnostic and therapeutic options for mesothelioma are conducted.

Mesotelium to warstwa wyspecjalizowanych komórek znajdująca się wokół organów wewnętrznych, które poprzez wytwarzanie płynu mająca na celu ochronę i umożliwienie im ruchu względem siebie. Taki właśnie płyn możemy znaleźć w jamie opłucnej – umożliwia on wykonywanie ruchów oddechowych.

W różnych częściach organizmu nazywamy tę warstwę inaczej. W płucach – opłucna, w jamie brzusznej – otrzewna, wokół serca – osierdzie, wokół jąder – tunica vaginalis. Nowotwór może powstać w każdym z tych miejsc, jego rozrost może być łagodny lub złośliwy. [1]

Większość przypadków mesotheliomy dotyczy międzybłoniaka opłucnej. Jest to nowotwór rzadki (2,3-3,4/100 000) jednak jego zachorowalność wzrasta. [2] Szczyt zachorowalności przypada na 5 i 6 dekadę życia. Niestety rokowania w tym schorzeniu są dość niekorzystne: średni czas przeżycia od diagnozy wynosi 9-12 miesięcy. Częściej występuje u mężczyzn (w stosunku 9:1), głównym czynnikiem etiologicznym występowania jest narażenie na kontakt z azbestem. Przypuszcza się, że 80% lub więcej przypadków ma tę właśnie etiologię. Jednak okres jaki musi upłynąć od narażenia do wystąpienia choroby szacuje się na 30 lat. [3] Stąd dopiero rosnąca ilość przypadków.

Nie tylko narażenie na azbest predysponuje do zachorowania na złośliwego międzybłoniaka opłucnej, w literaturze możemy spotkać się z badaniami, które pokazują również inne czynniki. Możemy tutaj wskazać między innymi etiologię wirusową Simian Virus 40 (SV40), [4] w badaniu na zwierzętach wszystkie, którym podano w/w wirus zachorowały na mesotheliomę. [5] Nie bez znaczenia mogą być również czynniki genetyczne. [6] Również narażenie na erionit zwiększa zachorowalność na mesotheliomę, [4] prawdopodobnie nawet bardziej niż narażenie na azbest. [7] Narażenie na promieniowanie jonizujące, także może zwiększyć ryzyko zachorowania, szczególnie istotne są tu grupy pacjentów, u których stosowano promieniowanie w celach terapeutycznych. [8] Biorąc po uwagę ilość czynników zwiększających ryzyko zachorowania, a także niekorzystne rokowanie jest to zagadnienie istotne. Autorzy w niniejszym opracowaniu pragną zwrócić na nie uwagę, a także przybliżyć kwestie aktualnych możliwości diagnostyki i leczenia.

Diagnostyka złośliwego międzybłoniaka opłucnej opiera się na zdjęciu rtg, tomografii komputerowej, pet-CT czy też rezonansu magnetycznego. Jednak, aby potwierdzić diagnozę należy znaleźć nieprawidłowe komórki. Można tego dokonać poprzez badanie płynu z jamy opłucnej (torakocenteza) czy też dokonać biopsji opłucnej (igłowej, EBUS) czy też otwierając klatkę piersiową (torakoskopia, mediastinoskopia). [1]

Nowe dane literaturowe dostarczają nam informacji o zastosowaniu nowych mniej inwazyjnych metod diagnostyki. Możemy tutaj przytoczyć badanie MicroRNA (miRNA-16, miRNA-17, miRNA-126, and miRNA-486), które może mieć znaczenie zarówno diagnostyczne jak i prognostyczne. [9] Interesującym badaniem, które ze względu na swój nieinwazyjny charakter i łatwość wykonania byłaby dla pacjentów bardzo dobra to analiza wydychanego powietrza i poszukiwanie w nim lotnych związków organicznych. Badanie zarówno ukierunkowane na międzybłoniaka opłucnej jak i raka płuca. [10] Prowadzone są również badania w kierunku diagnostyki z próbki krwi obwodowej, za pomocą cytometri przepływowej poszukiwanie krążących komórek śródbłonna związanego z nowotworami. [11] Również poszukiwania calretininy w krwi mają szansę stać znaczącym markerem w diagnostyce międzybłoniaka opłucnej. [12] Ponadto badane jest użycie jako markerów: Osteopontiny, Fibuliny-3, rozpuszczalnych białek związanych z mesotheliomą. [13]

Podstawowymi metodami leczenia międzybłoniaka opłucnej jest zabieg operacyjny, chemioterapia lub radioterapia. Niestety leczenie jest utrudnione ze względu na brak

powstawania jednego zorganizowanego guza, lecz rozległe naciekanie tkanek i naczyń, utrudnia to w znaczny sposób skuteczne radykalne leczenie operacyjne lub radioterapię. [1] W celu uradykalnienia zabiegu operacyjnego trwają prace nad zastosowaniem podgrzewanej śródoperacyjnej chemioterapii, która pozwoliłaby na zniszczenie komórek nowotworowych niewidocznych dla operującego chirurga. [14] Trwają również obiecujące prace nad zastosowaniem inhibitorów: PARP1, [15] EGFR, proteasomu 20S, białek szoku termicznego. [16] Czy też nad inhibitorami szlaku mTOR/AKT/ERK – który reguluje między innymi proliferację, różnicowanie i przeżywalność komórek. [17] Badane jest także zastosowanie przeciwciał w leczeniu międzybłoniaka, uwaga w tym kierunku skupiona jest głównie na Anetumabie. [18]

W pogoni nad nowymi sposobami leczenia nie powinniśmy zapominać o starszych metodach, albowiem stosowanie naprzemiennie klasycznych metod – chemioterapii z nowymi immunologicznymi preparatami może mieć korzystny wpływ na leczenie, a także otworzyć nowe pole do badań. [19] Z zakresu radioterapii również trwają prace nad międzybłoniakiem ich efektem jest stwierdzenie, że niewielka dawka promieniowania fotonowego indukuje inwazyjność poprzez szlak SDF-1 $\alpha$  / CXCR4. [20]

Jak widać po ilości prowadzonych badań i charakterystyce samego międzybłoniaka opłucnej jest to istotne zagadnienie, które wymaga dalszych prac. Szczególnie jeśli bierzemy pod uwagę, że 30 letni czas od narażenia na azbest do zachorowania prawdopodobnie oznacza dla nas, że szczyt zachorowania na ten nowotwór dopiero przed nami. Warto zatem dopracować schematy leczenia, a także opieki paliatywnej. [21] Ilość badań klinicznych prowadzonych obecnie jednoznacznie potwierdza zdanie autorów niniejszego opracowania o wadze tego zagadnienia. [22,23] Niepokojącym w dalszym ciągu jest niewypełnianie zgodnie z harmonogramem Programu oczyszczania kraju z azbestu na lata 2009-2032 (raport Najwyższej Izby Kontroli) – co cały czas naraża mieszkańców na kontakt z azbestem i tworzy pole do dalszej zachorowalności na międzybłoniaka opłucnej.

#### References:

1. Amerykańskie Towarzystwo ds. Raka - <https://www.cancer.org>
2. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up P. Baas D. Fennell K. M. Kerr P. E. Van Schil R. L. HaasS. Peters on behalf of the ESMO Guidelines Committee *Annals of Oncology*, Volume 26, Issue suppl\_5, 1 September 2015, Pages v31–v39,
3. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le GV, Hara T, Sorahan T. *Bull World Health Organ.* 2011 Oct 1;89(10):716-24, 724A-724C. doi: 10.2471/BLT.11.086678. Epub 2011 Jun 13.
4. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, Gazdar AF, Pass HI, Yang H. *J Cell Physiol.* 2012 Jan;227(1):44-58. doi: 10.1002/jcp.22724. Review.
5. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. Cicala C, Pompetti F, Carbone M. *Am J Pathol.* 1993 May;142(5):1524-33.
6. Familial clustering of malignant mesothelioma. Risberg B, Nickels J, Wågermark J. *Cancer.* 1980 May 1;45(9):2422-7.

7. Erionite exposure and mesotheliomas in rats. Wagner JC, Skidmore JW, Hill RJ, Griffiths DM. *Br J Cancer*. 1985 May;51(5):727-30.
8. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. *Cancer Causes Control*. 2009 Oct;20(8):1237-54. doi: 10.1007/s10552-009-9357-4. Epub 2009 May 15. Review.
9. MicroRNA Expression in Malignant Pleural Mesothelioma and Asbestosis: A Pilot Study. Mozzoni P, Ampollini L, Goldoni M, Alinovi R, Tiseo M, Gnetti L, Carbognani P, Rusca M, Mutti A, Percesepe A, Corradi M. *Dis Markers*. 2017;2017:9645940. doi: 10.1155/2017/9645940. Epub 2017 Jul 3.
10. Biomarkers for early diagnosis of malignant mesothelioma: Do we need another moonshot? Lagniau S, Lamote K, van Meerbeeck JP, Vermaelen KY. *Oncotarget*. 2017 May 17. doi: 10.18632/oncotarget.17910. [Epub ahead of print] Review.
11. Improved diagnosis and prognostication of patients with pleural malignant mesothelioma using biomarkers in pleural effusions and peripheral blood samples - a short report. Beije N, Kraan J, den Bakker MA, Maat APWM, van der Leest C, Cornelissen R, Van NM, Martens JWM, Aerts JGJV, Sleijfer S. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017 Jun 2. doi: 10.1007/s13402-017-0327-7.
12. Calretinin as a blood-based biomarker for mesothelioma. Johnen G, Gawrych K, Raiko I, Casjens S, Pesch B, Weber DG, Taeger D, Lehnert M, Kollmeier J, Bauer T, Musk AW, Robinson BWS, Brüning T, Creaney J. *BMC Cancer*. 2017 May 30;17(1):386. doi: 10.1186/s12885-017-3375-5.
13. Diagnosis and prognosis-review of biomarkers for mesothelioma. Sun HH, Vaynblat A, Pass HI. *Ann Transl Med*. 2017 Jun;5(11):244. doi: 10.21037/atm.2017.06.60. Review.
14. Intraoperative adjuncts for malignant pleural mesothelioma. Chan WH, Sugarbaker DJ, Burt BM. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Jun;6(3):285-294. doi: 10.21037/tlcr.2017.05.04. Review.
15. Synthetic lethality in malignant pleural mesothelioma with PARP1 inhibition. Srinivasan G, Sidhu GS, Williamson EA, Jaiswal AS, Najmunnisa N, Wilcoxon K, Jones D, George TJ Jr, Hromas R. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Jul 29. doi: 10.1007/s00280-017-3401-y.
16. Novel systemic therapy against malignant pleural mesothelioma. Mancuso MR, Neal JW. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Jun;6(3):295-314. doi: 10.21037/tlcr.2017.06.01. Review.
17. Regulation of PI3K effector signalling in cancer by the phosphoinositide phosphatases. Rodgers SJ, Ferguson DT, Mitchell CA, Ooms LM. *Biosci Rep*. 2017 Feb 10;37(1). pii: BSR20160432. doi: 10.1042/BSR20160432. Print 2017 Feb 28. Review.
18. Anetumab ravtansine: a novel mesothelin-targeting antibody-drug conjugate cures tumors with heterogeneous target expression favored by bystander effect. Golfier S, Kopitz C, Kahnert A, Heisler I, Schatz CA, Stelte-Ludwig B, Mayer-Bartschmid A, Unterschemmann K, Bruder S, Linden L, Harrenga A, Hauff P, Scholle FD, Müller-Tiemann B, Kreft B, Ziegelbauer K. *Mol Cancer Ther*. 2014 Jun;13(6):1537-48. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0926. Epub 2014 Apr 8.
19. Radio-immunotherapy and chemo-immunotherapy as a novel treatment paradigm in malignant pleural mesothelioma. Wu L, de Perrot M. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Jun;6(3):325-334. doi: 10.21037/tlcr.2017.06.03. Review.

20. Low-dose photon irradiation induces invasiveness through the SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 pathway in malignant mesothelioma cells. Yamauchi Y, Safi S, Orschielt L, Gardyan A, Brons S, Rieber J, Nicolay NH, Huber PE, Eichhorn M, Dienemann H, Herth FJF, Weber KJ, Debus J, Hoffmann H, Rieken S. *Oncotarget*. 2017 Jul 10. doi: 10.18632/oncotarget.19134.
21. High-dose palliative radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. Foroudi F, Smith JG, Putt F, Wada M. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017 Jul 20. doi: 10.1111/1754-9485.12636.
22. Novel immunotherapy clinical trials in malignant pleural mesothelioma. Tano ZE, Chintala NK, Li X, Adusumilli PS. *Ann Transl Med*. 2017 Jun;5(11):245. doi: 10.21037/atm.2017.03.81.
23. Immunotherapy for malignant pleural mesothelioma: current status and future directions. Dozier J, Zheng H, Adusumilli PS. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Jun;6(3):315-324. doi: 10.21037/tlcr.2017.05.02. Review.
24. Najwyższa Izba Kontroli - Realizacja „Programu Oczyszczania Kraju z Azbestu na lata 2009-2032”