

Agata Sałek¹, Bożenna Karczmarek-Borowska²

Czynniki ryzyka zachorowania na międzybłoniaka opłucnej

Risk factors of morbidity of malignant pleural mesothelioma

¹ Z Oddziału Onkologii Klinicznej Podkarpackiego Centrum Onkologii
Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie

² Z Zakładu Onkologii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego

STRESZCZENIE

Międzybłoniak opłucnej należy do najczęściej występujących nowotworów opłucnej. Rozpoznaje się go przeważnie u mężczyzn od 50 do 74 roku życia. W Polsce w 2009 roku odnotowano 250 nowych zachorowań na międzybłoniaka. Najczęstszym i najlepiej poznany czynnik wpływającym na rozwój międzybłoniaka opłucnej są włókna azbestu, a w szczególności włókna krokidolitu. Azbest to grupa 6 minerałów, które były dość powszechnie stosowane w przemyśle z uwagi na ich właściwości fizyczne i chemiczne. Wykazano, iż na rozwój międzybłoniaka opłucnej ma wpływ czas oraz intensywność narażenia na włókna azbestu. Szacuje się, że czas ten wynosi od 20 do 40 lat. Po ukazaniu się dowodów na związek między ekspozycją na azbest a rozwojem międzybłoniaka opłucnej, Międzynarodowa Organizacja Pracy uchwaliła konwencję odnoszącą się do bezpieczeństwa przy stosowaniu i wykorzystywaniu wyrobów zawierających włókna azbestu. W Polsce od 2008 roku realizowane są programy dotyczące usuwania materiałów zawierających azbest, jak również profilaktykę oraz wczesne wykrywanie międzybłoniaka opłucnej u osób mających kontakt z azbestem. Innymi czynnikami o udowodnionym wpływie na rozwój międzybłoniaka opłucnej są infekcja *Simon Virus 40*, genetyczna podatność na szkodliwe działanie erionitu oraz narażenie na promieniowanie jonizujące. Międzybłoniak opłucnej charakteryzuje się stosunkowo niskim odsetkiem całkowitych wyleczeń. Radykalne leczenie chirurgiczne jest możliwe u około 10% pacjentów. Pozostali chorzy poddawani są leczeniu, które ma za zadanie przedłużyć i poprawić ich jakość życia.

Słowa kluczowe: czynniki ryzyka, azbest, złośliwy międzybłoniak opłucnej

ABSTRACT

Malignant pleural mesothelioma is the most frequently occurring type of pleural neoplasm. It is mainly diagnosed in men between 50 and 74 years of age. In Poland was recorded 250 new cases of this neoplasm in 2009. Asbestos fibre, especially crocidolite fibre, is the most common and the best known factor predisposing to the development of pleural mesothelioma. Asbestos is a set of 6 minerals, which due to its physical and chemical properties, used to be commonly implemented by industry. It has been proven, that the time and intensity of exposure to asbestos are what affect the formation of pleural mesothelioma. This exposure time ranges between 20 and 40 years. When the correlation between asbestos exposure and development of mesothelioma was first published, the International Labour Organization adopted a convention regulating safety in the use of products containing asbestos. As of year 2008, Poland implemented programs on asbestos removal as well as prevention and early mesothelioma diagnosis for individuals exposed to asbestos. Other provable factors, that predispose to the development of pleural mesothelioma are infection with *Simon Virus 40*, genetic susceptibility to erionite and exposure to ionizing radiation. The malignant pleural mesothelioma is characterized by relative low percentage of full recovery. Radical surgical treatment is possible in about 10% cases. Other patients are subjected to treatment aiming to prolong and improve the quality of life.

Key words: risk factors, asbestos, malignant pleural mesothelioma

Wstęp

W Polsce w 2009 roku międzybłoniaka opłucnej rozpoznano u około 250 osób. Chorują głównie mężczyźni, najczęściej w przedziale wieku 50–74 lat. Najwięcej zachorowań odnotowuje się w województwach: śląskim i małopolskim. W Polsce w 1999 roku z powodu tego nowotworu zmarło 58 osób, natomiast w 2009 roku 169 osób [1]. W USA rocznie stwierdza się około 2000–3000 nowych zachorowań na międzybłoniaka opłucnej. Szacuje się, że liczba ta wzrośnie do 70 tys. na przestrzeni najbliższych 20 lat [2].

W większości przypadków międzybłoniak umiejscawia się w opłucnej (90%), wobec czego należy do najczęściej występujących nowotworów tego narządu. Występuje również w otrzewnej (ok. 7% przypadków) oraz bardzo rzadko obserwuje się zmiany na osierdziu i osłonce pochwowej jądra [3, 4].

Czynniki ryzyka zachorowania

Głównym czynnikiem mającym wpływ na rozwój międzybłoniaka opłucnej jest azbest. Zależność pomiędzy ekspozycją na azbest a powstawaniem międzybłoniaka opłucnej opisał w 1960 roku Wagner i w 1964 roku Selikoff [5]. Chryzotyl, krokidolit, amosyt, termolit, aktynolit, antofyllit to grupa 6 minerałów o strukturze włóknistej, nosząca wspólną nazwę – azbest. Chryzotol należy do grupy mineralogicznej serpentynitów, natomiast pozostałe minerały to grupa amfiboli [6]. W przemyśle swoje zastosowanie mają: chryzotyl, krokidolit, amosyt (tab. 1).

Włóknista budowa tych minerałów jest uwarunkowana obecnością długich łańcuchów krzemowo-tlenowych. Natomiast na ich właściwości fizyczne wpływa obecność w łańcuchach Ca, Mg, Fe, Na [6]. W przypadku rozdzielania włókien chryzolitowych uzyskuje się pojedyncze włókna o kształcie rurek, a ich średnica wynosi od 15 do 42 nm. Azbesty amfibolowe tworzą kryształy o kształcie pręcika o średnicy od 100 do 300 nm. Dla porównania średnica włosa ludzkiego wynosi około 38 000 nm. Sposób rozdrabniania włókien azbestu pod względem

cząstek, powierzchni właściwej kryształów, ma wpływ na ich działanie biologiczne [6, 7].

Karcynogenne działanie azbestu uzależnione jest od kształtu cząstek azbestu i trwałości ich w środowisku biologicznym. Za szkodliwe dla organizmu ludzkiego uważa się włókna o długości mniejszej niż 5 μm i średnicy mniejszej niż 3 μm oraz te nierozpuszczalne w płynach fizjologicznych. Niebezpieczne są również włókna dłuższe niż 8 μm i o średnicy mniejszej niż 1 μm [6]. Włókna o średnicy mniejszej niż 3 μm przedostają się do dolnej części układu oddechowego i powodują uszkodzenie płuc. Ryzyko powstania nowotworu zależy od czasu i intensywności narażenia na azbest, a także od czasu, jaki minął od początku tej ekspozycji [2, 7]. Czas od ekspozycji na azbest do rozwoju międzybłoniaka szacuje się na około 20–40 lat. Występowanie międzybłoniaka opłucnej w poszczególnych regionach świata ma związek z wykorzystaniem azbestu w przemyśle w danym okresie czasu. Szczyt zachorowań na międzybłoniaka w USA spodziewany jest w ciągu najbliższych 10–20 lat, natomiast w Europie, Japonii i Australii w ciągu 15–20 lat [2, 8].

Patomechanizm powstawania międzybłoniaka opłucnej pod wpływem działania włókien azbestu nie jest do końca poznany. Uważa się, że polega on na indukowaniu mutacji w DNA komórek śródbłonna. Przyczyną uszkodzenia DNA jest aktywacja regulatorowego czynnika transkrypcyjnego NF-kB (*nuclear factor kB*). Zostaje on pobudzony przez czynnik martwicy guza alfa (TNF α), który jest wydzielany przez makrofagi fagocytykujące włókna azbestu, a także przez komórki śródbłonna. DNA komórek zostaje uszkodzone również poprzez działanie wolnych rodników tlenowych, azotowych, interleukiny 6, interleukiny 8, a także poprzez inne czynniki wzrostu, np. insulinopodobny czynniki wzrostu (IGF), transformujący czynnik wzrostu beta (TNF β). Pomimo licznych badań nad poszczególnymi grupami azbestu i ich wpływu na powstawanie międzybłoniaka opłucnej, nie udało się jednoznacznie stwierdzić, która grupa minerałów ma największy wpływ na powstanie tego nowotworu [2].

Tabela 1. Charakterystyka włóknistych minerałów, najczęściej spotykanych w przemyśle [6, 7]

Table 1. The characterization of fibrous minerals most frequently encountered in the industry [6, 7]

NAZWA CHEMICZNA	Chryzotol	Krokidolit	Amosyt
GRUPA MINERALOGICZNA	Serpentyny	Amfibole	Amfibole
WZÓR CHEMICZNY	$\text{Mg}_6[(\text{OH})_8\text{Si}_4\text{O}_{10}]$	$\text{Na}_2\text{Fe}_3\text{Fe}_2[(\text{OH})\text{Si}_4\text{O}_{11}]_2$	$(\text{Fe},\text{Mg})_7[(\text{OH})\text{Si}_4\text{O}_{11}]_2$
NAZWA ZWYCZAJOWA	Azbest biały	Azbest niebieski	Azbest brązowy, Mysorit
SKŁAD CHEMICZNY	Uwodniony krzemian magnezu	Krzemian sodowo-żelazowy	Krzemian żelazowo-magnezowy
ZASTOSOWANIE	Wyroby azbestowo-cementowe, włókiennicze, izolacyjne	Rury kanalizacyjne, wodociągowe	Termoizolacja
WYSTĘPOWANIE	Brazylia, Kanada, Chiny, Kazachstan, Rosja	RPA, Kanada, Rosja	RPA, Indie
PODATNOŚĆ NA ŚRODOWISKO BIOLOGICZNE	Rozpuszczalne	Nierozpuszczalne	Średnio rozpuszczalne

Narażenie na materiały zawierające azbest może być również przyczyną pylicy azbestowej oraz łagodnych zmian opłucnowych. Obecnie są to choroby wykazywane jako choroby zawodowe [7, 9]. Azbest może mieć też związek z zachorowalnością na raka krtani, płuca, żołądka, trzustki [7].

Innym czynnikiem wpływającym na rozwój międzybłoniaka opłucnej może być onkogenny wirus polio komórek ludzkich (*Simon Virus SV40*) [10]. Przypuszcza się, że szczepionki przeciw polio produkowane w latach 1955–1978 mogły zostać skażone odmianą SV40 [11]. Podczas badań nad międzybłoniakiem stwierdzono ich obecność w komórkach nowotworu. Mechanizm działania polega na pobudzaniu przez SV40 produkcji 2 białek onkogennych: duży antygen T – Tag oraz mały antygen T – tag. Tag łączy się z białkiem p53 oraz z białkiem pRb (białko retinoblastoma), przez co hamuje supresorowe działanie tych białek oraz pobudza onkogenny szlak IGF1/IGF1R. Natomiast tag pośrednio aktywuje AP-1 (*activator protein-1*). Wiele badań pokazuje, że SV40 w połączeniu z azbestem działa jako kokarcynogen [2, 10, 12].

Analizując epidemiologię międzybłoniaka opłucnej zwrócono uwagę na fakt, że w Kapadocji w ciągu roku średnio nowotwór opłucnej jest stwierdzany u 1/100 osób, podczas gdy w krajach Europy Zachodniej rocznie rozpoznaje się 1-20 przypadków/1 milion osób. Zauważono także, że śmiertelność z powodu międzybłoniaka opłucnej w tym rejonie świata wynosi 50% [13]. Podczas badania stwierdzono w tkance płucnej obecność włóknistej skały wulkanicznej – erionitu. Minerale ten wykorzystuje się do budowy domów w Turcji. Po przebadaniu profilu genetycznego mieszkańców Kapadocji, wykazano, że posiadają oni dominująco, autosomalnie dziedziczone predyspozycje genetyczne, które przy narażeniu na erionit prowadzą do rozwinięcia się u tych osób międzybłoniaka opłucnej [2, 13].

W literaturze znajduje się wiele doniesień o występowaniu międzybłoniaka opłucnej wskutek działania promieniowania jonizującego. Nowotwór ten stwierdzono u osób, które były uprzednio napromieniane na klatkę piersiową lub jamę brzuszną. Ocenia się, że zmiana rozwija się około 21 lat po zakończeniu leczenia napromienianiem. Istnieją też dowody, że przyczyną powstawania międzybłoniaka opłucnej może być długotrwały stan zapalny opłucnej, środki chemiczne [2].

Regulacje prawne odnośnie do szkodliwości azbestu

Po uzyskaniu dowodów na temat szkodliwego działania azbestu, w 1986 roku Międzynarodowa Organizacja Pracy uchwaliła konwencję nr 162 oraz zalecenie nr 172 odnoszącą się do bezpieczeństwa przy stosowaniu azbestu. Nakazano w niej, aby firmy, które zajmują się usuwaniem materiałów zawierających azbest, posiadały odpowiednie kwalifikacje oraz zapewniały niezbędną ochronę swoim

pracownikom przed ekspozycją na azbest. W 2003 roku Rada Europejskiej Wspólnoty Gospodarczej wydała znowelizowaną dyrektywę 2003/18/WE dotyczącą ochrony osób pracujących przy usuwaniu materiałów zawierających azbest [5]. W Polsce za rakotwórcze uznano wszystkie rodzaje azbestu. W czerwcu 1997 roku w Polsce uchwalono ustawę zakazującą stosowania wyrobów zawierających azbest [14]. W latach 2000–2001 opracowano „Program usuwania azbestu i wyrobów zawierających azbest, stosowanych na terytorium Polski”. Został on przyjęty przez Radę Ministrów RP w maju 2002 roku, a jego realizację rozłożono na lata 2003–2032, z uwagi na znaczną ilość materiałów zawierających azbest, które znajdują się na terenie kraju. Wyliczono, że w roku 2000 na terenie Polski znajdowało się około 15 milionów ton wyrobów zawierających azbest – z czego 85% stanowiły materiały budowlane. Program ten zawiera wytyczne dotyczące sposobu usuwania z terenu Polski wyrobów zawierających azbest oraz likwidowanie niekorzystnych działań na środowisko. W marcu 2008 roku Rada Ministrów RP zatwierdziła „Program usuwania azbestu i wyrobów zawierających azbest, stosowanych na terytorium Polski” oraz projekt „Programu Oczyszczania Kraju z Azbestu”. Jest to kontynuacja poprzedniego Programu z 2002 roku, ale jego zasady zostały dostosowane do prawa Unii Europejskiej i czas jego trwania ogłoszono na lata 2008–2032 [15]. Ustawowo są również regulowane sposoby bezpiecznego użytkowania oraz usuwania azbestu, zasady bezpieczeństwa, higieny pracy przy zabezpieczaniu i jego usuwaniu oraz program szkolenia w zakresie bezpiecznego użytkowania wyrobów z azbestu [16, 17, 18]. Artykuł 229 Kodeksu Pracy nakłada na pracodawców, prowadzących działalność związaną z usuwaniem azbestu, obowiązek zapewnienia robotnikom odpowiedniego sprzętu oraz odzieży ochronnej. Przestrzeganie zasad ochrony pracowników nadzoruje Państwowa Inspekcja Pracy [7]. Osoby pracujące przy usuwaniu azbestu objęte są specjalną opieką medyczną regulowaną przez Ustawę z dnia 19 czerwca 1997 roku [14].

Charakterystyka międzybłoniaka opłucnej

Makroskopowo międzybłoniak opłucnej dopasowuje swój kształt do wewnętrznej powierzchni klatki piersiowej oraz tworzy grubą otoczkę pokrywającą płuca. Rozprzestrzenia się wzdłuż szczelin w obrębie przepony i osierdzia. Często stwierdza się obecność przestrzeni płynowych wypełnionych wysiękiem surowiczym lub krwistym, otoczonych pogrubiałą opłucną [19]. Mikroskopowo komórki międzybłoniaka opłucnej prawie zawsze są wielojądrowe. Jądro komórkowe jest hiperchromatyczne, a komórka ma zwiększony stosunek jądro/cytoplazma [20]. Histopatologicznie wyróżniamy 3 typy międzybłoniaka: nabłonkowaty – około 55% przypadków, mieszaný – 30%, mięsakowaty – 15% [2, 21].

Objawy międzybłoniaka opłucnej mogą mieć charakter bólu w klatce piersiowej, duszności wysiłkowej,

skrócenia oddechu, nieproporcjonalnego rozprężania klatki piersiowej. Często w tej grupie chorych stwierdza się obecność płynu w jamie opłucnowej [19, 21].

Diagnostyka powinna opierać się na ocenie materiału tkankowego oraz ocenie naciekania podścieliska. Ważnym elementem diagnostyki jest oznaczenie ekspresji przynajmniej 2 markerów charakterystycznych dla międzybłoniaka [22]. W tym celu wykonuje się oznaczenie cytokeratyny 5/6 (CK 5/6), kalretyniny, antygeny guza Wilmsa (WT-1) [21].

Do oceny stopnia zaawansowania wykorzystuje się tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny, w których można stwierdzić obecność wysięku, naciekanie ściany klatki piersiowej oraz przepony. Badanie PET pozwalające na ewentualne wykrycie zmian przerzutowych jest rzadko wykorzystywane [23].

Jako korzystne czynniki pod względem rokowniczym uważa się: wiek poniżej 55 rż, stopień sprawności wg ECOG 0-1, płeć żeńską, ubytek masy ciała mniejszy niż 10%, prawidłowe wartości leukocytów, trombocytów, niski stopień zaawansowania nowotworu, typ histopatologiczny nowotworu – nabłonkowy, nieobecność komórek międzybłoniaka w płynie opłucnowym [21]. Natomiast za niekorzystne czynniki uważa się: typ mięsakowaty nowotworu, obecność dolegliwości bólowych, niedokrwistość, wysoka aktywność LDH [12].

Leczenie i rokowanie

Międybłoniak opłucnej charakteryzuje się niskim odsetkiem całkowitych wyleczeń. Radykalne leczenie chirurgiczne jest możliwe tylko u około 10% chorych i tylko w I stopniu zaawansowania choroby [21]. Pod uwagę bierze się 2 typy radykalnych zabiegów operacyjnych: zewnątrzpłucnową pneumonektomię [24], z następową rekonstrukcją osierdzia i przepony przy użyciu materiału Gortex [19] oraz pleurektomię (usunięcie całej zajętej przez nowotwór opłucnej od szczytu płuca do przepony i osierdzia w przypadku podejrzenia jego naciekania) [24]. Aktualnie przedstawiono wyniki badania klinicznego MARS. Zasadą jego było podanie chemioterapii, a następnie u części chorych wykonano zewnątrzpłucnową pneumonektomię. W badaniu wzięło udział 50 osób, z których 24 poddano zewnątrzpłucnowej pneumonektomii. Mediana przeżycia w grupie, w której wykonano zabieg operacyjny, wyniosła 14,4 m-ce, a w grupie chorych, których nie operowano, mediana przeżycia wyniosła 19,5 m-ca. Obserwowana jakość życia jest porównywalna w obu grupach pacjentów [25]. W Wielkiej Brytanii trwa obecnie rekrutacja do badania MesoVATS. Jego założeniem jest analiza jednorocznego przeżycia, kontrola wysięku w jamie opłucnowej oraz jakość życia chorych. Jedna grupa chorych jest poddawana chemicznej pleurodezie, natomiast druga grupa – pleurektomii przy użyciu videotorakoskopii [26].

U pacjentów z rozpoznaniem międzybłoniakiem opłucnej w przypadku wystąpienia duszności związanej z wysiękiem płynu w jamie opłucnowej rozpatruje się

paliatywne leczenie chirurgiczne. Leczenie to polega na wykonaniu drogą wideotorakoskopii pleurodezy chemicznej przy użyciu talku. Warunkiem tego zabiegu jest zachowana ruchomość płuca. Jeśli płuco jest nieruchome w wyniku naciekania przez nowotwór opłucnej płucnej stosuje się drenaż opłucnowo-otrzewnowy [21].

Skuteczność leczenia systemowego w zaawansowanym międzybłoniaku opłucnej jest ograniczona. Odpowiedź na leczenie obserwuje się u około 20% chorych, a mediana całkowitego czasu przeżycia utrzymuje się w granicach 6–9 m-cy. W 2003 roku opublikowano badanie kliniczne III fazy, w którym porównano zastosowanie u pacjentów z rozpoznaniem międzybłoniakiem leczenie pemetreksetem w skojarzeniu z cisplatyną vs stosowanie cisplatyny w monoterapii. Badanie to wykazało, że schemat pemetrekset + cisplatyna wykazuje większy odsetek remisji, czas wolny od progresji, czas całkowitego przeżycia oraz wyższy wskaźnik jakości życia [27]. Aktualne zalecenia nakazują zastosowanie chemioterapii: pemetrexed w skojarzeniu z cisplatyną. Alternatywą może być stosowanie: w monoterapii cisplatyny lub doxorubicyny. Przy kwalifikacji do leczenia chemioterapią należy wziąć pod uwagę stan ogólny chorego i możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie [22].

Międybłoniak opłucnej wykazuje wysoką oporność na napromienianie. Zastosowanie radioterapii wymaga użycia dużych dawek promieniowania, a także napromieniania znacznej części klatki piersiowej. To może wiązać się ze znacznymi działaniami niepożądanymi. Wykazano też, że stosowanie radioterapii jako głównej metody leczenia nie wpływa na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [28]. Zaleca się wykorzystywanie radioterapii w celu leczenia bólu w klatce piersiowej, powstałego w wyniku naciekania ściany przez nowotwór. Radioterapię można również stosować jako profilaktykę rozsiewu nowotworu wzdłuż kanałów po cewnikach doopłucnowych lub igłach biopsyjnych [21].

Aktualnie trwają również badania nad wykorzystaniem w leczeniu międzybłoniaka opłucnej leków celowanych np.: inhibitorów EGFR, takich jak gefitynibu, erlotynibu, inhibitora PDGFR- imatynibu [29, 30]. Na etapie badań klinicznych są również inhibitory angiogenezy [31]. W przypadku leczenia II rzutu dotychczas nie opracowano żadnego schematu.

Profilaktyka

Badania profilaktyczne dotyczą osób, które w przeszłości pracowały lub pracują przy materiałach zawierających azbest. Przed rozpoczęciem pracy wszyscy robotnicy, mający pracować przy usuwaniu azbestu, winni być przebadani. Badania okresowe przeprowadzane są zgodnie z zaleceniami Kodeksu Pracy. Pierwsze badanie po zakończeniu pracy przy azbecie przeprowadza się po około 3 latach, następne po kolejnych dwóch latach. Po 10 latach od zakończenia pracy przy azbecie osoby te są badane co 1 rok. W trakcie tych kontroli wykonuje się rtg płuc, spirometrię [7].

Piśmiennictwo / References

1. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://www.onkologia.org.pl/>.
2. Yang H, Testa J, Carbone M. *Mesothelioma Epidemiology, Carcinogenesis and Pathogenesis*. *Curr Treat Options Oncol*. 2008; 9 (2-3): 147 -157.
3. Robinson B, Musk A, Lake R. *Malignant mesothelioma*. *Lancet* 2005;366:397–408.
4. Hai B, Yang Y, Xiao Y, et al. *Diagnosis and prognosis of malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis*. *Can Urol Assoc J*. 2011; 8:1-4.
5. Foltyn M. *Azbest – kłopotliwa spuścizna. Bezpieczeństwo Pracy. Nauka i Praktyka*. Centralny Instytut Ochrony Pracy–Państwowy Instytut Badawczy 4/2007: 16-19.
6. Szeszenia-Dąbrowska N, Sobala W. *Zanieczyszczenie środowiska azbestem. Skutki zdrowotne. Raport z badań*, wydanie II poprawione i uzupełnione IMP, Łódź 2010.
7. Dyczka J (red.). *Bezpieczne postępowanie z azbestem i materiałami zawierającymi azbest*. Wyd. Naukowe „Akapit”, Kraków 2007.
8. Bianchi C, Bianchi T. *Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos*. *Ind Health*. 2007;45(3):379-87.
9. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 30 lipca 2002r. (Dz. U. Nr 132, 2002, poz. 115).
10. Restrepo C, Chen M, Martinez-Jimenez S at al. *Chest neoplasms with infectious etiologies*. *World J Radiol*. 2011; 28; 3(12): 279–288.
11. Cutrone R, Lednicki J, Dunn G et al. *Some oral poliovirus vaccines were contaminated with infectious SV40 after 1961*. *Cancer Res*. 2005;6:10273–10279.
12. Boylan A. *Mesothelioma: new concepts in diagnosis and management*. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 157.
13. Carbone M, Emri S, Dogan A et al. *A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes*. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:147–154.
14. Ustawa z dnia 19 czerwca 1997r. o zakazie stosowania wyrobów zawierających azbest (tj. Dz.U. 101, poz. 628 ze zmianami, Dz.U. z 1998r., Nr 156, poz. 1018).
15. Deja L, Dyczek J, Mastalski J. *Poradnik dla użytkowników wyrobów azbestowych*. Ministerstwo Gospodarki, Warszawa 2008.
16. Ustawa z dnia 19 czerwca 1997 r. o zakazie stosowania wyrobów zawierających azbest (tj. Dz.U. 2004 nr 3, poz. 20).
17. Rozporządzenie Ministra Gospodarki, Pracy, Polityki Społecznej z dnia 2 kwietnia 2004r. w sprawie sposobów i warunków bezpiecznego użytkowania i usuwania wyrobów zawierających azbest (tj. Dz.U. 2004 nr 71 poz. 649).
18. Rozporządzenie Ministra Gospodarki i Pracy z dnia 14 października 2005 r. w sprawie zasad bezpieczeństwa i higieny pracy przy zabezpieczaniu i usuwaniu wyrobów zawierających azbest oraz programu szkolenia w zakresie bezpiecznego użytkowania takich wyrobów (Dz. U. z dnia 31 października 2005 r.).
19. Markman M (red.). *Atlas chorób nowotworowych*. Tom 1. Wyd.Via Medica, Gdańsk 2009.
20. Domagała- Kulawik J, Olszewski W. *Atlas cytopatologii układu oddechowego*. Wyd. α-medica press, 2009.
21. Krzakowski M. *Postępy w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej*. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005; 1: 132-140.
22. Jassem J, Biernat W, Drosik K i wsp. *Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej*. *Nowotwory* 2010; Nr 3: 258-270.
23. Z. Wang, G. Reddy, M. Gotway, at al. *Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET*. *Radiographics*. 2004; 24(1):105-19
24. Maziak D, Gagliardi A, Haynes A at al. *Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary*. *Lung Cancer* 2005; 48: 157–169.
25. Treasure T, Lang-Lazdunskib L, Wallerd D, at all, and for the MARS trial list. *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; 12(8): 763–772.
26. Mesothelioma UK. *MesoVATS Trial*. <http://cancerhelp.cancerresearchuk.org/trials/a-trial-looking-at-treatment-for-fluid-around-the-lung-caused-by-mesothelioma> (25.01.2012).
27. Vogelzang N, Rusthoven J, Symanowski J, at al. *Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma*. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636- 44.
28. Ball D, Cruickshank D. *The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy*. *Am J Clin Oncol* 1990; 13:4-9.
29. Govindan R, Kratzke R, Herndon J, at al. *Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B*. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 2300-2304.
30. Mathy A, Baas P, Dalesio O at al. *Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma : a phase II trial*. *Lung Cancer* 2005; 50: 83-86.
31. Dowell J, Kindler H. *Antiangiogenic therapies for mesothelioma*. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005; 19: 1137-1145.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Agata Sałek
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Podkarpackie Centrum Onkologii
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
 im. F. Chopina w Rzeszowie
 email: agatasalek@gmail.com; tel.: 693442228