

*Originalni rad/
Original article*

KLINIČKO-PATOLOŠKE KARAKTERISTIKE
MALIGNOG PLEURALNOG
MEZOTELIOMA – NAŠE PETOGODIŠNJE
ISKUSTVO
CLINICAL AND PATHOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF MALIGNANT
PLEURAL MESOTHELIOMA – OUR FIVE
YEAR EXPERIENCE

Correspondence to:

Uroš Pupavac

Opšta bolnica dr Radivoj Simonović
Sombor, Vase Pelagića 49,
25000 Sombor
E-mail: uros.pupavac@gmail.com

Uroš Pupavac¹, Dragana Tegeltija^{2,3}, Aleksandra
Lovrenski^{2,3}, Vanesa Sekeruš^{2,3}, Siniša Maksimović³,
Milorad Bijelović^{2,3}, Dragana Oluški⁴

¹ Opšta bolnica dr Radivoj Simonović Sombor, Sombor, Srbija

² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

³ Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

⁴ Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Ključne reči

maligni pleuralni mezoteliom,
imunohistohemija

Key words

malignant pleural mesothelioma, immuno-
histochemistry

Sažetak

Uvod: Maligni pleuralni mezoteliom (MPM) je redak maligni tumor porekla mezotelinih ćelija, u preko 80% slučajeva je povezan sa ekspozicijom azbestu. Najčešće se javlja kod muškaraca u sedmoj deceniji. Dijagnoza se postavlja morfološkom i imunohistohemijskom analizom citoloških, biopsijskih ili hirurških uzoraka. **Cilj:** Cilj ovog istraživanja je bio da prikazemo kliničko-patološke karakteristike bolesnika sa MPM. **Materijal i metode:** Istraživanje je bilo retrospektivnog karaktera, uključeno je 44 bolesnika. Dijagnoza MPM postavljena je na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici od 2013. do 2018. godine. Analizirani podaci su preuzeti iz Zdravstvenog informacionog sistema naše ustanove. **Rezultati:** U istraživanje je bilo uključeno 84% muškaraca i 16% žena prosečne starosti od 67,4 +/- 6,2. Više od polovine obolelih (55%) se bavilo "rizičnim" zanimanjem. Najfrekventniji kliničko-patološki nalazi bili su: dispneja (75%), pleuralni izliv (82%), difuzne promene po pleuri (86%) i epiteloidni subtip (87%). Imunohistohemijska pozitivnost mezotelinih markera je bila evidentirana kod: D2-40 (21/21), kalretinin (40/41), WT1(36/37) i CK 5/6 (15/23). Svi od nemezotelni markeri (CEA, TTF-1, MOC31 i napsin A) su bili negativni. **Zaključak:** MPM svojim nespecifičnim kliničkim simptomima bolesti, radiološkim i makroskopskim nalazom imitira različita primarna i sekundarna oboljenja pleure. Dijagnoza MPM je veoma teška, uloga IHH markera je od ključalnog značaja.

UVOD

Maligni mezoteliom je redak tumor, nastaje od mezotelinih ćelija koje oblažu visceralne šupljine. Maligni pleuralni mezoteliom (MPM) se češće dijagnostikuje kod muškaraca i starijih od 60 godina. U 80% obolelih zabeležena je ekspozicija azbestom. Dispneja, kašalj i bolovi u grudnom košu su prisutni kod oko 70% bolesnika. Radiografija grudnog koša, CT, MRI i PET su pomoćne dijagnostičke metode u dijagnostikovanju MPM. Definitivna dijagnoza bolesti može da se postavi citološkom analizom sedimenta pleuralnog izliva (PI) i perkutanom biopsijom pleure u oko 30% slučajeva. Videoasistirana torakoskopija (VATS) je

najpouzdanija metoda kojom se obezbeđuje adekvatan uzorak za morfološku i imunohistohemijsku (IHH) analizu. Mikroskopski se na osnovu morfoloških karakteristika MPM deli na tri subtipa: epiteloidni, sarkomatoidni i bifazični. S obzirom na to da primarni karcinom brojnih organa (pluća, dojka, jajnik, kolon i bubreg) daje metastaze u pleuru kao i da morfološka slika drugih patoloških procesa u pleuri može da imitira MPM neophodna je primena širokog panela IHH markera^(1,2). Iako se poslednjih decenija koristi multimodalitetni pristup u lečenju bolesnika sa MPM ostvareni benefit u preživljavanju je i dalje ograničen, a bolesnici najčešće umiru od lokalnih komplikacija MPM.

Cilj ovog istraživanja je bio da prikazemo kliničko-patološke karakteristike 44 bolesnika sa MPM koji su lečeni u našoj ustanovi.

MATERIJAL I METODE

Ovo istraživanje je bilo retrospektivnog karaktera, uključena su 44 bolesnika kod kojih je dijagnoza MPM postavljena na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici u periodu od 2013. do 2018. godine. Dijagnoza MPM je postavljena nakon morfološke i IHH analize hirurških uzoraka, a na osnovu kriterijuma WHO iz 2015. Analizirani podaci: demografske karakteristike (pol, starost, profesionalna ekspozicija azbestu), pušačke navike, klinički simptomi bolesti, nalaz CT grudnog koša, vrsta hirurške intervencije, makroskopski izgled tumora, citološki nalaz pleuralnog izliva, histološki tip MPM i rezultat IHH analize su preuzeti iz Zdravstvenog informacionog sistema naše ustanove.

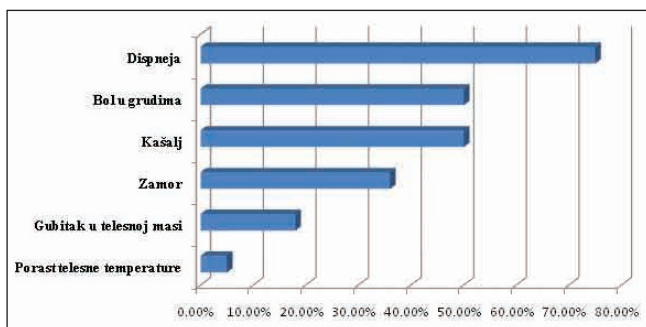
Prikupljeni podaci su statistički obrađeni, tabelarno i grafički prikazani korišćenjem softverskog paketa *Microsoft Office*.

REZULTATI

Od 44 bolesnika koji su bili uključeni u istraživanje muškaraca je bilo 37 (84%), žena 7 (16%), prosečne starosti od 67,4 +/- 6,2 (ranga od 39 do 83 godine). Više od polovine bolesnika (25/44) je konzumiralo duvanske proizvode do postavljanja dijagnoze MPM. Od 44 bolesnika podaci o profesiji nisu bili dostupni za njih 7 (16%), kod 17 (39%) nije evidentirana povezanosti sa azbestom. Od 20 bolesnika kod kojih je potvrđeno postojanje rizičnog zanimanja najviše je bilo mašin-bravara (4) i zemljoradnika (4).

Klinički simptomi bolesti su prikazani grafički (Grafikon 1). Najviše bolesnika se žalilo na dispneju (75%), dok je bol u grudnom košu i kašalj zabeležen kod oko polovine obolelih.

Grafikon 1. Distribucija kliničkih simptoma MPM.

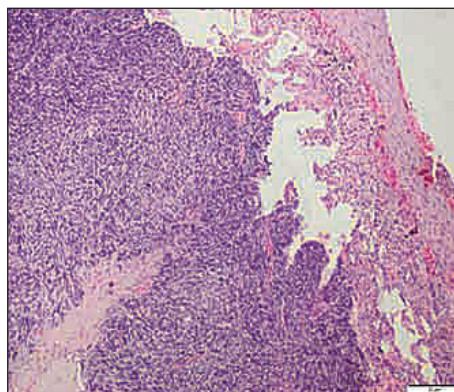


Nalaz CT grudnog koša je bio dostupan za sve bolesnike. Pleuralni izliv je bio evidentiran kod najvećeg broja obolelih (82%). Difuzno zadebljanje pleure je bilo prisutno kod više od polovine obolelih (52%) dok su solitarne promene bile retke (9%).

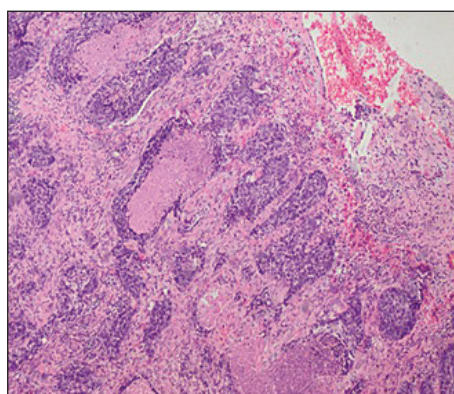
Kod svih bolesnika je bila urađena hirurška intervencija, najčešće je rađena VATS (95%). Makroskopskim pregledom su viđene solitarne (14%) i difuzne (86%) promene. Kod 38 (87%) bolesnika je dijagnostikovao epiteloidni subtip, sarkomatoidni kod 4 (9%) i bifazični kod 2 (4%) bolesnika (Slika 1 i 2).

U dijagnostikovanju MPM upotrebljena je široka paleta IHH mezotelnih i nemezotelnih markera. Od mezotelnih markera pozitivnost je evidentirana u velikom procentu pri

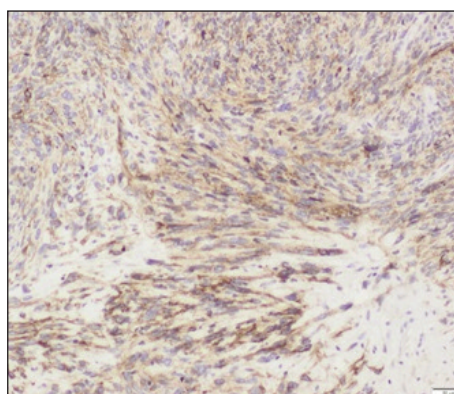
primeni: D2-40 (21/21) (Slika 3), kalretinin (40/41) (Slika 4), WT1 (36/37) i CK 5/6 (15/23) (Tabela 1). Od



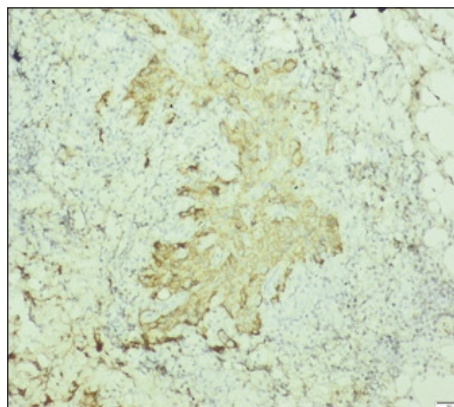
Slika 1: Sarkomatoidna komponenta bifazičnog subtipa mezotelioma (H&Ex4).



Slika 2: Epiteloidna komponenta bifazičnog subtipa mezotelioma (H&EX4).



Slika 3: Imunohistohemijska pozitivnost (D2-40x10).



Slika 4: Imunohistohemijska pozitivnost (Kalretinin x10).

nemezotelnih markera najčešće su korišćeni: CEA, TTF-1, C31 i napsin A koji su bili negativni.

Tabela 1: Paleta upotrebljenih mezotelnih IHH markera.

IMUNOHISTOHEMIJSKI MARKER	POZITIVAN NALAZ n/N (%)
D2-40	21/21 (100)
Kalretinin	40/41 (97.3)
WT-1	36/37 (97.3)
Vimentin	8/9 (88.9)
CK7	10/14 (71.4)
CK5/6	10/14 (71.4)

DISKUSIJA

Maligni mezoteliom je izuzetno agresivan tumor, nastaje na seroznim membranama koje oblažu telesne šupljine (pleura, peritoneum, perikard i tunika vaginalis testisa). MPM je retko oboljenje koje se najčešće dijagnostikuje kod muškaraca starijih od 60 godina. Odnos broja obolelih muškaraca u odnosu na žene se kreće od 4,6:1 do 10,3:1 u korist muške populacije (3,4,5). Taj stav potvrđuju i rezultati našeg istraživanja. Prosečna starost bolesnika uključenih u naše istraživanje je bila 67,4 +/- 6,2 godine 5,3:1 u korist muškaraca.

MPM predstavlja multifaktorijalno oboljenje u čijem nastanku ulogu imaju: azbest, Simijan virus 40 i radioterapija (3). Profesionalna ekspozicija azbestu je bila predmet brojnih studija. Kod bolesnika koji su bili izloženi dejstvu azbesta MPM se dijagnostikuje oko pet godina ranije u odnosu na druge što je najverovatnije posledica dugog latentnog perioda koji može da bude i do 40 godina (6,7,8). Rizične profesije su bile evidentirane kod 45% bolesnika uključenih u naše istraživanje, najviše je bilo mašin-bravara (20%) i zemljoradnika (20%). Ovakva povezanost MPM sa profesijom je najverovatnije posledica nesprovođenja mera zaštite na radu. Pušenje ne uzrokuje pojavu MPM, ali doprinosi njegovom nastanku (4,9,10). Od ukupno 44 bolesnika u našem istraživanju njih 23 je bilo u grupi bivših i aktuelnih pušača. Ovi podaci su posledica lošeg socijalno-epidemiološkog statusa populacije uključene u naše istraživanje kao i nepoštovanje postojećih zakonskih odredbi o zabrani pušenja.

Simptomi bolesti su nespecifični. Pored dispneje i bolova u grudnom košu koji su najfrekventniji mogu da se jave: kašalj, gubitak telesne težine i apetita, opšta slabost, groznica, znojenje i umor (4,5,8,11). Ovaj stav potvrđuju i rezultati našeg istraživanja u kome je dispneja sa udelom od 75% bila najzastupljenija, a bolovi u grudnom košu i kašalj kod oko polovine obolelih.

Standardna radiografija grudnog koša je inicijalna dijagnostička metoda koja se rutinski sprovodi kod bolesnika koji se javljaju zbog dispneje, bolova u grudnom košu i kašlja. Unilateralni, češće desnostrani, PI se manifestuje kod više od polovine bolesnika sa MPM. Pored PI može da se uoči: difuzno iregularno zadebljanje pleure, pleuralna masa, multilobulirano zadebljanje pleure sa fiksacijom zida grudnog koša (12). U našem istraživanju ovu dijagnostičku metodu nismo uzeli u razmatranje jer je kod svih bolesnika bio dostupan dijagnostički vredniji nalaz CT grudnog koša. CT grudnog koša je nezaobilazna dijagnostička procedura kod bolesnika sa simptomima bolesti raznih organa, pre svega grudnog koša, i pomaže u diferencijalnoj dijagnozi

različitih oboljenja pleure. Kod bolesnika sa MPM pokazuje zadebljanje pleure, zadebljanje interlobarnih fisura, pleuralni izliv, kalcifikacije pleure, invaziju zida grudnog koša, pomeranje medijastinuma ka zdravoj strani (12,13). MRI i PET su dodatne dijagnostičke metode koje se u pojedinim ustanovama koriste prilikom određivanja stepena proširenosti bolesti i preoperativnoj evaluaciji. Kako primena ovih metoda u rutinskom radu nije pokazala dodatni benefit ona se u našoj ustanovi ne sprovodi.

Najreprezentativniji uzorak za postavljanje konačne dijagnoze MPM može da se dobije VATS ili torakotomijom. Obe metode omogućavaju vizualizaciju pleure i adekvatno uzorkovanje. VATS se koristi češće jer je metoda jednostavnija za izvođenje, manji je broj komplikacija, manji je intenzitet bola nakon operacije i postoperativni oporavak je kraći (12,13). Ovakav stav su potvrdili i rezultati našeg istraživanja u kome je VATS urađena u 95% slučajeva.

MPM je kod više od polovine obolelih praćen pleuralnim izlivom (14). Citološka analiza razmaza sedimenta punkturnog pleuralnog izliva nema veliki dijagnostički značaj u dijagnostikovanju MPM. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze reaktivno izmenjene mezotelne ćelije i ćelije metastatskih karcinoma. Iako izrada ćelijskog bloka i primena IHH povećava značaj citološke analize pleuralnog punktata polovina bolesnika će imati negativan citološki nalaz (12,13). Ovakav stav potvrđuju i rezultati našeg istraživanja, maligne ćelije su u pleuralnom izlivu viđene kod 49% naših ispitanika.

MPM raste kao lokalizovana masa ili u vidu nodusa po parijetalnoj pleuri koji se sa progresijom oboljenja slivaju, dolazi do fuzije visceralne i parijetalne pleure i posledične atelektaze plućnog parenhima (15). Lokalizovani MPM je redak, raste kao jasno ograničena pedunkularna masa prečnika oko 10 cm koja je širokom bazom vezana za pleuru bez vidljive difuzne infiltracije pleure i prema nekim autorima predstavlja prvi stadijum bolesti (3,12). Većina autora smatra da obe makroskopske prezentacije tumora predstavljaju faze u razvoju tumora kao i da dobijeni rezultati zavise od momenta javljanja bolesnika lekaru (13,15). Da je lokalizovani MPM redak potvrđuju i rezultati našeg istraživanja. Mi smo u seriji od 44 bolesnika sa MPM solitarnu leziju imali samo kod njih šest.

Iako histološka subtipizacija MPM nema prognostički značaj preporučuje se razlikovanje tri subtipa: epiteloidni, sarkomatoidni i bifazični. Ćelije epiteloidnog izgleda aranžirane kao: tubulopapilarne, mikroglandularne i pločaste formacije su karakteristične za epiteloidni subtip. Papilarna varijanta sa blagom atipijom papilarno aranžiranih epiteloidnih ćelija odgovara dobro diferencijalnom papilarnom MPM koja je izuzetno retka, u literaturi je opisano svega 50 slučajeva (3,12). Sarkomatoidni subtip je sagrađen od snopova vretenastih, često pleomorfih, ćelija razdvojenih hijalinizovanim vezivom (16). Bifazični subtip mezotelioma se sastoji od epiteloidne i vretenastoćelijske komponente sa najmanje 10% svake komponente ukupnog uzorka. U ovom subtipu nekroze i intracitoplazmatske vakuole su česte dok su psamomska tela evidentirana u retkim slučajevima (3). Prema literarnim podacima epiteloidni subtip je najzastupljeniji (3,13). Takav stav potvrđuju i rezultati našeg istraživanja. Mi smo epiteloidni subtip dijagnostikovali kod 38 od 44 bolesnika sa MPM. Preostala dva subtipa su bili

značajno ređi i svi su dijagnostikovani kod muškaraca. Sarkomatoidni subtip smo imali kod 4 bolesnika, a bifazični samo u dva slučaja.

IHH ima ključnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi MPM od drugih primarnih ili sekundarnih tumora pleure. Ova analiza se sprovodi primenom standardnih protokola za upotrebljeno antitelo. Materijal za IHH analizu se dobija: izradom ćelijskog bloka od sedimenta punktiranog pleuralnog izliva, transtorakalnom biopsijom ili hirurškim uzorkovanjem uzoraka VATS-om ili torakotomijom. Uobičajena je praksa da se koriste najmanje dva pozitivna i dva negativna IHH antitela za mezoteliom^(1,2,3). Slično literarnim podacima u našem istraživanju kao pozitivni mezotelni markeri najčešće su korišteni: kalretinin, CK 5/6, WT-1, D2-40 i CK5/6. U grupi negativnih mezotelnih markera najčešće smo koristili TTF-1 i Napsin A.

U lečenju MPM se koristi: hirurška resekcija, radioterapija, hemioterapija ili njihova kombinacija, a u poslednje vreme imunoterapija i terapija inhibitorima kontrolnih tačaka. Prognoza bolesti je loša, zavisi od: starosti bolesnika, pola, broja belih krvnih zrnaca, broja trombocita, vrednosti laktat dehidrogenaze, gubitka telesne težine, stepena proširenosti bolesti i histološkog subtipa MPM. Petogodišnje preživljavanje se kreće od 5 meseci za sarkomatoidni tip do 36 meseci za lokalizovani epiteloidni tip. Preživljavanje kod bolesnika sa MPM nije bilo predmet istraživanja u našoj studiji.

ZAKLJUČAK

MPM svojim nespecifičnim kliničkim simptomima bolesti, radiološkim i torakoskopskim ili hirurškim nalazom imitira različita primarna i sekundarna oboljenja pleure. Dijagnoza MPM je veoma teška pri čemu je uloga IHH markera od ključnog značaja.

Abstract

Introduction: Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare malignant tumor of mesothelioma origin, in over 80% of cases it is associated with exposure to asbestos. It is most common in men in the seventh decade. Diagnosis is made by morphological and immunohistochemical analysis of cytological, biopsy or surgical samples. **Objective:** The aim of this study was to present the clinical and pathological characteristics of patients with MPM. **Material and methods:** The research was retrospective, 44 patients were included. Diagnosis of MPM set at the Institute for Lung Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica from 2013 to 2018. Analyzed data were taken from the Health Information System of our institution. **Results:** The survey included 84% of men and 16% of women with an average age of 67.4 +/- 6.2. More than half of the diseased (55%) were engaged in "risky" occupations. The most frequent clinical and pathological findings were: dyspnoea (75%), pleural effusion (82%), diffuse changes in pleura (86%) and epitheloid subtype (87%). The immunohistochemical positivity of mesothelium markers was recorded in: D2-40 (21/21), calretinin (40/41), WT1 (36/37) and CK 5/6 (15/23). All of the non-mesothelium markers (CEA, TTF-1, MOC31, and napsin A) were negative. **Conclusion:** MPM imitates different primary and secondary diseases of pleura with its non-specific clinical symptoms of the disease, radiological and macroscopic findings. The diagnosis of MPM is very difficult, the role of IHC markers is of crucial importance.

LITERATURA

1. Francoise GS, Andrew C, Victor R, William DT. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015; 11(2):142-154.
2. Ascoli V. Pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: chronological prospect and advent of recommendations and guidelines. *Ann Ist Super Sanità*. 2015; 51(1):52-59.
3. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004. p. 125-144.
4. Yip C, Koong HN, Loo CM, Fong KW. Malignant pleural mesothelioma in Singapore. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2011; 12:1155-1159.
5. Haber SE, Haber JM. Malignant mesothelioma: a clinical study of 238 cases. *Industrial Health*. 2011; 49:166-172.
6. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, Harlow BL, Benichou J. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med*. 1994; 51:804-811.
7. Ascoli V, Scalzo CC, Facciolo F, et al. Malignant mesothelioma in Rome, Italy 1980-1995. A retrospective study of 79 patients. *Tumori*. 1996; 82:526-32.
8. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, et al. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax*. 1997; 52:507-12.
9. King D. Asbestos.com [Internet]. Orlando: The Mesothelioma Center; 2017 [cited 19.02.2019.]. Available from: <https://www.asbestos.com/occupations.html>
10. Suzuki Y. Pathology of human malignant mesothelioma - preliminary analysis of 1517 mesothelioma cases. *Industrial Health*. 2001; 39:183-185.
11. Hasleton PS. Pleural disease. In: Hasleton PS. *Spencer's pathology of the lung*. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1996.
12. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J Thorac Oncol*. 2015; 10:1240-1242.
13. Chen WH, Zhang XL, Dai HP, Tong ZH, Zhang YH, Jin ML. Clinicopathological characteristics and prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013; 36(11):825-828.
14. Tegeltija D, Samardžija G, Lovrenski A, Eri Ž, Popović M. Tačnost citološke analize u dijagnostici malignih oboljenja pleure. *MD-Medical Data*. 2017;9(4):229-33.
15. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*. 1986; 58:1540-1551.
16. Attanoos RL, Dojcinov SD, Webb R, Gibbs AR. Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms. *Histopathology*. 2000; 37:224-231.