

UDK 616.25-006.32
615.9:666.961
COBISS.SR-ID 179648265

MALIGNI PLEURALNI MEZOTELIOM - PRIKAZ SLUČAJA

Martina Marjanović Nikolić, Sanela Živić

ZDRAVSTVENI CENTAR KNJAŽEVAC

Sažetak: Uvod. Maligni pleuralni mezoteliom (MPM) je redak i vrlo agresivan tumor. Njegova pojava je uzročno povezana sa ekspozicijom azbestu kao vodećem etiološkom faktoru koji doprinosi nastanku bolesti u više od 80% slučajeva. Javlja se nakon inhalacije mikroskopskih azbestnih mineralnih vlakana, posle dugog latentnog perioda. Vreme koje protekne od ekspozicije azbestu do pojave tumora je nekoliko decenija. Veću učestalost ima kod muškaraca. Terapijski pristup se zasniva na multimodalnom principu, kombinaciji hirurgije, hemioterapije i radioterapije. Bez obzira na primenjenu terapiju, prognoza je uvek jako loša. **Cilj** rada je prikaz osnovnih karakteristika MPM i povećanja bazičnog znanja o štetnosti azbesta u nastanku bolesti. **Prikaz bolesnika:** Opisan je slučaj malignog mezotelioma pleure kod pacijenta muškog pola starosti 64 godine. Glavne tegobe su otežano disanje, kašalj, zamor na manji napor. Fizikalni nalaz nad plućima levo nečujandisajni šum. Inicijalna radiografija grudnog koša ukazuje na prisustvo masivnog pleuralnog izliva levo. Nakon načinjene drenaže levog pleuralnog prostora evakuisano 3000 ml tečnog sadržaja. Kasnije obavljena video asistirana torakoskopija (VATS), parcijalna dekortikacija pleure i biopsija gde jedijagnostifikovan MPM, epiteloidna varijanta. Najverovatniji kontakt sa azbestom se desio 30 do 35 godina ranije. **Zaključak:** Opisan slučaj MPM prikazuje pacijenta koji je imao tipične nespecifične simptome na početku, karakterističan jednostrani pleuralni izliv, a kasnije bolove jakog intenziteta u predelu grudnog koša i brzu progresiju bolesti. Bolest se najčešće otkriva u odmaklom stadijumu. Anamnestički podaci o mogućem kontaktu sa azbestom u toku života mogu pobuditi sumnju, doprineti nešto ranijoj dijagnozi, kada su terapijske mogućnosti nešto veće.

Ključne reči: muški pol, maligni mezoteliom, mineralna vlakna, pleura, azbest, prognoza.

UVOD

Maligni mezoteliom je relativno redak, ali vrlo agresivan tumor. Predstavlja multifaktorijalno oboljenje u čijem nastanku ulogu imaju: azbest, Simijan virus 40 i radioterapija [1]. Nije dokazano da pušenje uzrokuje pojavu MPM, ali doprinosi njegovom nastanku. Prema podacima iz literature njegova pojava je uzročno povezana sa ekspozicijom azbestu kao vodećem etiološkom faktoru koji doprinosi nastanku bolesti u više od 80% slučajeva. Javlja se nakon inhalacije mikroskopskih azbestnih mineralnih vlakana suspendovanih u vazduhu, posle dugog latentnog perioda od nekoliko decenija. Daleko veću učestalost ima kod muškaraca, što se objašnjava činjenicom da se muškarci češće bave zanimanjima koja su „rizična“ u smislu kontakta sa azbestom. Profesionalna ekspozicija azbestu bila je predmet brojnih studija. Ovakva povezanost MPM sa profesijom je najverovatnije posledica nesprovođenja mera zaštite na radu. Posebno je zabrinjavajuća činjenica da

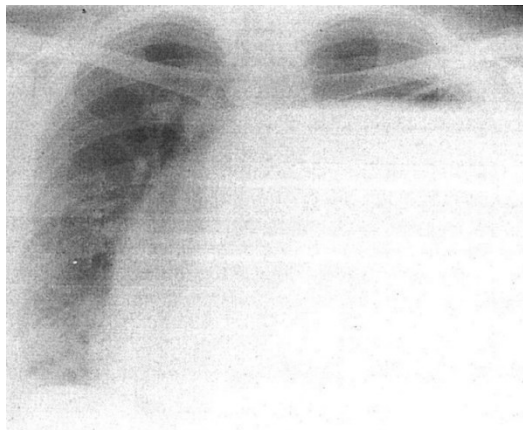
dolazi do pojave mezotelioma kod članova porodice ovih radnika. Bolest se češće javlja i u mestima gde se nalaze rudnici ove materije, jer usled eksploatacije dolazi do kontaminacije životne sredine (vazduha) i izlaganja stanovništva azbestu (endemska područja) [2]. Kao karcinogeni materijal, azbest je zabranjen u svim zemljama članicama Evropske unije 2005. godine, dok je Srbija 2011. godine donela zabranu korišćenja azbesta u svim proizvodima, a propisan je i Pravilnik o postupanju sa otpadom koji sadrži azbest [3].

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent muškog pola starosti 64 godine. Mašin-bravar u penziji. Pušač, preko 40 godina, po 20 cigareta dnevno, retko konzumira alkohol. U ličnoj anamnezi prethodno zdrav, bez drugih komorbiditeta. Pacijent navodi da je prve tegobe osetio početkom juna 2018. god. Glavne tegobe su otežano disanje, osećaj gušenja i zamor na manji napor. Kašalj je prisutan nekoliko meseci pre toga, od marta 2018. Povišen krvni pritisak

dve nedelje unazad TA 160/100 mmHg, pre toga normalan krvni pritisak. Sagledan od strane interniste, dobio antihipertenzivnu terapiju i dalje upućen pneumofiziologu. Auskultatorno nad plućima levo potpunonečujno disanje, bez propratnih zvukova, a nalaz nad ostalim delovima pluća je normalan disajni šum. Saturacija kiseonika u krvi je 97%.

Slika 1. Inicijalna radiografija grudnog koša

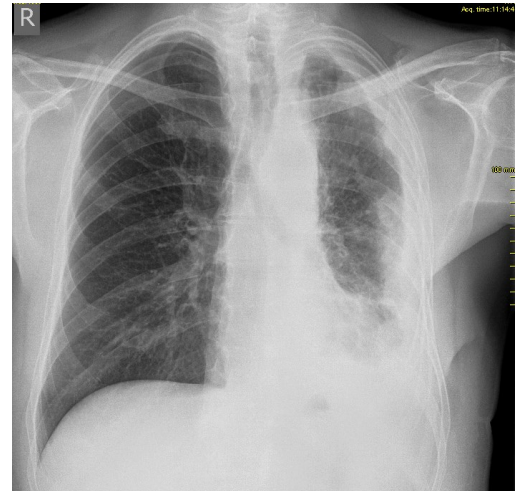


Radiografija grudnog koša (Slika1) ukazuje na hidropneumotoraks levo, sa infraklavikularno prisutnim hidroaeričnim nivoom. Srčana senka potisnuta put desno. Sve laboratorijske i biohemijske analize su u referentnim vrednostima. Nakon obavljenih osnovnih laboratorijskih i dijagnostičkih pretraga u Zdravstvenom Centru Knjaževac, pacijent je dalje upućen SB za Plućne bolesti Ozren 26.06.2018. godine. Dalje biva preveden na Kliniku za grudnu hirurgiju UKC Niš dva dana kasnije, radi daljeg lečenja, gde je u narednom periodu u više navrata hospitalizovan. Pri prvoj hospitalizaciji na ovoj klinici inicijalno je načinjena drenaža levog pleuralnog prostora, pri tom evakuisano oko 3000 ml tečnog sadržaja. Citološka i bakteriološka analize nisu ukazivale na prisustvo tumorskih ćelija, kao ni infekcije.

Prilikom sledeće hospitalizacije operisan je 24.07.2018. godine, urađena je videoasistirana torakoskopija (VATS), parcijalna dekortikacija pleure i biopsija, materijal poslat na patohistološki pregled. U patohistološkom nalazu od 11.09.2018. godine, dijagnostifikovan je maligni mezoteliom pleure, epitelioidna varijanta. Na kontrolnoj PA radiografiji grudnog koša od 16.09.2018. godine (Slika 2) Leva hemidijafagma i levi KF sinus zasenjeni senkom

laterouzlaznog toka-prisutna pleuralna efuzija. Ostali deo plućnog parenhima levo smanjene transparentije.

Slika 2. Kontrolna radiografija grudnog koša



U zaključku MSCT pluća od 24.09.2018. godine: u pleuralnoj duplji, levo prisutna heterodenzna promena difuzno sa gušćim tečnim sadržajem, sa kompresivnom atelektazom i mekotkivnom komponentom, opisana promena u prvom redu odgovara neoplastičnoj promeni sa empirijom. U ostalom plućnom parenhimu su prisutne mikronodularne promene i mediastinalna limfadenomegalija. Na koštanim strukturama, osim degenerativnih, nema drugih MSCT promena.

Po odluci Konzilijuma za pulmološku onkologiju od 25.09.2018. godine planirano lečenje prvom linijom hemioterapije po režimu pemetreksedcisplatin. U međuvremenu dolazi do daljeg napredovanja bolesti. Prisutni su slab apetit i progresivni gubitak težine. Suspektna je pojava centralne simptomatologije u vidu otežane komunikativnosti, povremene dezorijentisanosti u vremenu, nestabilnosti, periodičnog gubitka kontrole sfinktera (povremeno umokranje). Bolovi stalno prisutni. Od analgetske terapije primenjeni Ibuprofen tbl 600mg 2x1, Tramadol tbl 50mg 2-3x1, ali zbog nedovoljnog analgetskog efekta ubrzo zatim započeta upotreba Fentaniltransdermalnog flastera 25 mikrograma/h. Pacijent je hospitalizovan na Klinici za onkologiju UKC Niš 15.10.2018. godine. U laboratorijskim i biohemijskim

analizama registruju se azotemija i hiperkalcemija (urea 16,4 mmol/L, creat 179,4 umol/L, Ca 4,26 mmol/L). Zbog kliničkog pogoršanja, slabijeg performans statusa nije indikovana primena hemioterapije. Usled povišenih vrednosti serumskog kalcijuma donešena odluka o primeni bifosfonata i urgentno započeta terapija. Primenjena terapija Zolendronska kiselina amp 4mg protekla je uredno. Međutim, dolazi do produbljivanja centralne simptomatologije i pacijent egzistira pre prvog ciklusa planirane sistemske terapije.

Zbog specifične prirode i raznovrsnosti poslova kojim se bavio ekspozicija azbestu je verovatno bila prisutna u više navrata u toku života. Ali najverovatnije kritično izlaganje azbestu moglo je da se dogodi 30 do 35 godina ranije.

DISKUSIJA

Maligni mezoteliom može imati različitu lokalizaciju, nastaje od mezotelinih ćelija seroznih membrana koje oblažu telesne šupljine i organe (visceralna ili parijetalna pleura, peritoneum, perikard ili najređe ovojnica drugih organa npr tunike vaginalis testisa). Najčešće dijagnostifikovan je maligni mezoteliom pleureu preko 70% slučajeva. Tumor se javlja nakon veoma dugog latentnog perioda od nekoliko decenija. Vreme od ekspozicije azbestu do pojave tumora je najmanje 25, a po nekim autorima i duže od 50 godina. Zbog dugog latentnog perioda MPM se najčešće dijagnostifikuje kod pacijenata starijih od 60 godina. Među bolesnicima kod kojih je potvrđeno postojanje rizičnog zanimanja, najčešće su bili mašin-bravari, kao i naš pacijent [1,4].

Azbest obuhvata šest prirodnih silikatnih minerala. Sačinjen je od mekih, tankih, svilenkastih vlaknastih kristala. Postoje dva tipa azbestnih vlakana: amfibolni (najčešće korišćen krocidolit ili plavi; amozit ili smeđi azbest; čija su vlakna duža, tanka i prava-nalik na iglice) i serpentinski (krizotil ili beli azbest; čija vlakna imaju serpentinski oblik) [5]. Azbest je bio u širokoj upotrebi u celom svetu, posebno u drugoj polovini prošlog veka. Zbog svojih povoljnih fizičkih osobina imao je široku primenu: dobar je provodnik toplote, ne gori i ne ugljeniše se i dugotrajan je. Sve forme azbestnih vlakana mogu biti odgovorna za pojavu oboljenja. Neke forme azbestnih vlakana su patogenija od drugih. Vlakna koja su tanja i duža imaju najveći karcinogeni potencijal. Sve vrste

azbesta su veoma stabilne, tokom vremena ne podležu degradaciji spontano, međutim, njegovom obradom ili oštećenjem stvara se azbestna prašina. Ova prašina se lako inhalira i dolazi do alvelarnih sakulusa. Nije dovoljno razjašnjeno kojim putem azbestna vlakna dospevaju do pleure i mezotelinih ćelija. Ali u dugom vremenskom periodu ova vlakna dovode do hronične inflamacije, fibroziranja i maligne alteracije. Onkogeneza nije dovoljno poznata. MPM najverovatnije nastaje kao rezultat inaktivacije tumor supresornih gena. Najčešći je gubitak funkcije tumor supresornog gena CDKN2A, inaktivacija NF2 i mutacija ili delecija BAP-1 tumor supresornog gena (protein-1 povezan sa BRCA1) [6]. Svi ovi faktori zajedno utiču na nastanak MPM.

Simptomi mezotelioma variraju u zavisnosti od lokalizacije i stadijuma bolesti. Nakon dugog latentnog perioda početni simptomi su najčešće nespecifični i blagi. Kod mezotelioma pleure prisutne su tegobe sa disanjem, progresivna dispneja, i brzo zamaranje i na najmanji napor. U ovom prikazu, kod našeg pacijenta, svi navedeni simptomi su bili prisutni. Kašalj je suv i umara bolesnika, a može da dođe do pojave iskašljavanja krvi. Naš pacijent nije imao pojavu iskašljavanja krvi (hemoptizije), ali je kašalj bio prisutan. Neki od simptoma mogu biti posledica pleuralne efuzije. Povišen krvni pritisak nije opisan kao simptom MPM, ali je kod našeg pacijenta verovatno posledica masivnog levostranog pleuralnog izliva. Pleuralni izlivi mogu biti masivni i često su rekurentni. U fazi povlačenja izliva dolazi do prolaznog olakšanja, a zatim se javlja bol. Bol u grudnom košu je vodeći simptom MPM. Smatra se da se javlja zbog urastanja tumora u okolne strukture. Bol u grudnom košu jakog intenziteta bio je prisutan i kod pacijenta u našem prikazu. Neurološki simptomi kod prikazanog pacijenta su moguća posledica diseminacije bolesti u CNS.

Neke od opštih simptoma kao što su malaksalost, opšta slabost, umor, gubitak apetita, gubitak težine imao je i naš pacijent tokom kasnijeg razvoja bolesti. Nekada se javljaju temperatura, groznica, noćno prenožavanje. Uglavnom su to simptomi uznapredovale bolesti.

Standardna radiografija grudnog koša je dijagnostička metoda prve linije, iako nije dovoljno senzitivna i specifična. Čest nalaz na radiografiji je prisustvo jednostranog pleuralnog izliva. Citološka analiza punktiranog pleuralnog

izliva ima senzitivnost od 13 do čak 75%, ali može biti negativna ili lažno negativna. U opisanog pacijenta je bila negativna. CT grudnog koša je nezaobilazna dijagnostička procedura, koja pruža dragocene podatke, o izgledu pleure (zadebljanje, kalcifikacije), karakteristikama izliva (ako je prisutan) i stanju medijastinalnih limfnih nodusa i organa.

Perkutana biopsija je terapijski i dijagnostički postpupak MPM. Videoasistirana torakoskopija (VATS) je najpouzdanija metoda kojom se obezbeđuje adekvatan uzorak za morfološku i imunohistohemijsku analizu.

Makroskopski ovi tumori daju izgled difuznog pleuralnog zadebljanja. Patohistološka dijagnostika je zlatni standard. Histološki su podeljeni na subtipove: epiteloidni, sarkomatoidni i bifazični, koji je sastavljen iz mešavine ova dva tipa [1,4]. Kod našeg pacijenta postavljena je dijagnoza epiteloidnog tipa MPM, koji ima najveću učestalost od oko 60%. Bolje je prognoze, bolje reaguje na terapiju i ima duže prosečno preživljavanje. Iako postoje tri histološka subtipa MPM, SZO je 2021. godine dala složenu i sveobuhvatnu podelu Tumora pleure i perikardijuma [7,8]. Uzevši u obzir histološke karakteristike, prognozu, proširenost, osobine BAP1 tumor supresornog gena imunohistohemije, homozigotnu deleciju CDKN2A i drugo.

Terapijski pristup je zasnovan na multimodalnom pristupu, kombinacijom hirurģije, hemioterapije, radioterapije i imunoterapije. Iako je poslednjih godina postignut značajan napredak u lečenju, terapijske mogućnosti su ograničene. Trenutni terapijski modaliteti produžavaju preživljavanje, ali ne daju kompletno izlečenje.

Na operabilnost utiče veličina tumorske mase i opšte stanje bolesnika. Operabilni su stadijumi I do IIIa, kada je tumor još uvek lokalizovan, ukoliko se radi o epiteloidnom tipu MPM. U kasnijim stadijumima sa prisutnim metastazama hirurģija ima palijativnu korist.

Hemoterapija je najkorišćeniji modalitet lečenja mezotelioma, primenjuje se u svim stadijumima. Pemetreksed i cisplatin čine prvu liniju hemioterapije. Neki pacijenti mogu imati bolji odgovor na drugu preporučenu kombinaciju pemetreksed i karboplatin, ili kombinaciju cisplatin i gemcitabin [9].

Radioterapijase najčešće primenjivala palijativno za olakšanje simptoma kod pacijenata sa kasnijim stadijumima, ali tehnički napredak omogućio je korak napred u lečenju MPM [10].

Poslednjih godina primenjuje se imunoterapija monoklonskim antitelima. Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom je indikovao kao prva linija za lečenje pacijenata sa neresektibilnim MPM. Lečenje traje do progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili do 24 meseca. Ovako lečeni pacijenti imali su značajno poboljšanje [11].

Maligni mezoteliom pleure je jako agresivan tumor. Bolest je neizlečiva u poznijim stadijumima. Prognoza bolesti je uvek jako loša. Očekivano vreme preživljavanja je manje od 18 meseci od pojave prvih simptoma, dok je vreme preživljavanja za uznapredovalu bolest, bez terapije 6-8 meseci.

Prema istraživanju sprovedenom 2019. godine u endemskom području Turske [2], rezultati postoperativnog preživljavanja pacijenata pokazali su da je srednji period preživljavanja bio 19,6 meseci. Na uzorku od 13 pacijenata, najduže preživljavanje od 32 meseca bio je kod pacijenta koji je nakon pleuralne dekortikacije podvrgnut postoperativnoj hipertermičnoj hemioterapiji.

ZAKLJUČAK

Postoje podaci u anamnezi na koje treba obratiti pažnju: pol, godine (stariji od 60 godina, zbog dugog latentnog perioda), zanimanje, pušači. Opisan slučaj prikazuje tipičnog pacijenta sa MPM, koji je u početku imao tipične nespecifične simptome, u vidu kašlja, dispneje, zamaranja i karakterističan jednostrani pleuralni izliv, a kasnije bolove jakog intenziteta u predelu grudnog koša i brzu progresiju bolesti. Bolest se najčešće otkriva u odmaklom stadijumu. Anamnestički podaci o mogućem kontaktu sa azbestom u toku života mogu pobuditi sumnju, doprineti nešto ranijoj dijagnozi, kada su terapijske mogućnosti nešto veće, a koje mogu za izvesno vreme produžiti život obolelima. Najvažnija je primarna prevencija, sprečiti izlaganje azbestu ili na bezbedan način ukloniti azbestni materijal. MPM je retka bolest, ali treba misliti o njoj u diferencijalnoj dijagnozi, jer je ovo vrlo agresivan tumor.

LITERATURA

1. Uroš P et al. Kliničko-patološke karakteristike malignog pleuralnog mezotelioma - Naše petogodišnje iskustvo. MD-Medical Data. 2019;11(1):019-22.
2. Kermenli Tayfun, Azar Cebrail. Rezultati postoperativnog preživljavanja pacijenata sa pleuralnim malignim mezoteliomom stadijuma I-II u endemskom području. Sanamed. 2020;15(2):139-44.
3. Pravilnik o otpadu koji sadrži azbest Sl.glasnik RS, br 75/2010
[https://www.ekologija.gov.rs/sites/default/files/old-documents/Otpad/Pravilnici/PRAVILNIKopostupanju saotpadomkojisadazbest.pdf](https://www.ekologija.gov.rs/sites/default/files/old-documents/Otpad/Pravilnici/PRAVILNIKopostupanju%20saotpadomkojisadazbest.pdf) [homepage on the Internet]
4. Martina M et al. Novosti u dijagnostici malignog mezotelioma pleure. Medicina fluminensis. 2021;57(3):254-59.
5. Kanceljak-Macan B. Immunological aspects of asbestos-related diseases Arh Hig Rada Toksikol 2009;60:45-50.
6. Anna-Mariya Kukuyan et al. Inactivation of Bap1 Cooperates with Losses of Nf2 and Cdkn2a to Drive the Development of Pleural malignant Mesothelioma in Conditional Mouse Models PubMedCentral 2019 May 31; Author Manuscript 2019;79(16):4113-4123.
7. Jennifer S, Sanja D, Francoise G-S, Richard A, Kelly B, Andrew H. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. Journal of Thoracic Oncology. 2022;17(5):608-22.
8. Valerie R, Kari C, Hedy K, Anna N, Harvey P, David R et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(12):2112-19.
9. David s. Ettinger et al. Malignant Pleural Mesothelioma PMC 2023 May 16; Author Manuscript 2016;14(7):825-836.
10. Tatjana A, Aleksandar S, Marina N. Uloga radioterapije u lečenju malignog mezotelioma pleure-mogućnosti i kontroverze. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. Časopis srpskog lekarskog društva 2024;152(1-2):92-96.
11. https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-00472-21-002.pdf [homepage on the Internet]
12. Michele C, Shreya K, Ann C, Aubrey M, Anil W, David W et al. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(8):1246-62.
13. <https://www.asbestos.com/> [homepage on the Internet]
14. Mirjana A, Jovica J. Medicina rada, Univerzitet u Nišu-Medicinski fakultet, 2009.
15. Paul B, David R. IASLC Thoracic Oncology. 2nd ed; 2018.
16. Gary A. Ulaner. Pleura on FDG PET/CT. Fundamentals of Oncologic PET/CT. 2019.
17. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Mesothelioma - Cancer Statistics Review. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_merged/sect_17_mesothelioma.pdf
18. Journal of Thoracic Oncology, 2016 Malignant Pleural Mesothelioma In Specialty Imaging: Thoracic Neoplasms, 2016.