

Rozlany międzybłoniak epithelioidny opłucnej z obecnością zmiany przerzutowej do piersi – opis przypadku

Diffuse malignant epithelioid mesothelioma of the pleura with breast metastasis – a case report

Justyna Pyrko,¹ Arkadiusz Chmieleński,¹ Andrzej Kwiatkowski,¹ Artur Maliborski,² Szczepan Cierniak,³ Daniel Lisicki,³ Anita Michnowska-Kluś²

¹ Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Torakochirurgii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr n. med. Andrzej Kwiatkowski

² Zakład Radiologii Lekarskiej CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr n. med. Artur Maliborski

³ Zakład Patomorfologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: płk dr n. med. Szczepan Cierniak

Streszczenie. Międzybłoniak opłucnej jest złośliwym nowotworem błon surowiczych. Występuje rzadko i często przysparza trudności diagnostyczno-terapeutycznych. Najczęstsze objawy kliniczne choroby to duszność, kaszel i ból w klatce piersiowej. W późnych stadiach pojawiają się utrata apetytu i ogólne osłabienie. Kluczowym elementem diagnostyki jest biopsja z pobraniem materiału do badania. W niektórych przypadkach uzyskanie wiarygodnego wyniku mikroskopowego może stanowić duże wyzwanie. Udowodnionym czynnikiem ryzyka zachorowania na międzybłoniaka jest narażenie na azbest. Międzybłoniak jest agresywnym nowotworem o krótkim czasie przeżycia i niekorzystnym rokowaniu. Przerzuty międzybłoniaka do piersi należą do wyjątkowo rzadko występujących. Przeanalizowano szlak diagnostyczno-terapeutyczny z uwzględnieniem trudności i ograniczeń terapii. U większości chorych z międzybłoniakiem leczenie ma charakter paliatywny i ogranicza się do działania w celu opanowania wysięku w jamie opłucnowej.

Słowa kluczowe: międzybłoniak, guz piersi, przerzuty, azbest, wysięk opłucnowy

Abstract. Malignant mesothelioma is a cancer of a human body serous membranes. It is uncommon and can frequently cause diagnostic and therapeutic problems. Common clinical symptoms include shortness of breath, cough and chest pain. Loss of appetite and fatigue appear in late-stages of the disease. Key element of diagnosis is biopsies with sampling. In some cases, receiving a satisfactory microscopic examination result can be a great challenge. Asbestos exposure is a proved risk factor for mesothelioma. Mesothelioma is an aggressive cancer with short survival time and poor prognosis. Breast metastases of malignant mesothelioma are extremely rare. The diagnostic and therapeutic path was analyzed, taking into account difficulties and limitations of the therapy. In most cases treatment is palliative and limited to managing pleural effusion.

Key words: asbestosis, breast tumor, mesothelioma, metastasis, pleural effusion

Nadesłano: 11.05.2020. Przyjęto do druku: 24.06.2020

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2020; 98 (3): 181–188

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Justyna Pyrko

Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Torakochirurgii CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

e-mail: jpyrko@wim.mil.pl

Wstęp

Międzybłoniak opłucnej (*mesothelioma*) jest nowotworem wywodzącym się z błon surowiczych ludzkiego organizmu. Najczęstszym miejscem rozwoju tej patologii

jest jama opłucnowa. W większości przypadków międzybłoniak należy do grupy zmian o dużym potencjale złośliwości, z tendencją do agresywnej ekspansji. Ponieważ choroba rozwija się bez jednoznacznych wczesnych objawów klinicznych, ustalenie ostatecznego

rozpoznanie jest trudne i często rozciągnięte w czasie. W Polsce odnotowuje się około 120 przypadków zachorowań, co umieszcza międzybłoniaka opłucnej w grupie nowotworów rzadko występujących w populacji. Dotyka osób po 60. roku życia, 70–80% chorych stanowią mężczyźni [1]. Do późnych objawów klinicznych należą: duszność, kaszel, pogorszenie wydolności oddechowej oraz objawy nieswoiste, takie jak utrata masy ciała i ogólne osłabienie. Chorzy zgłaszający się do szpitala w większości przypadków prezentują cechy uogólnienia choroby nowotworowej, co uniemożliwia leczenie przyczynowe i ogranicza postępowanie do działań o charakterze paliatywnym. Czasami w przypadku wczesnego wykrycia choroby możliwe jest przeprowadzenie rozległych zabiegów operacyjnych, które jednak nie dają pewności całkowitego wyleczenia. Wieloletnie przeżycia obserwowane są jedynie u osób, u których potwierdzono obecność histopatologicznie zmian pochodzenia mezotelialnego o korzystnym rokowaniu (międzybłoniak zlokalizowany, dobrze zróżnicowany międzybłoniak brodawkowaty).

Diagnostyka

Algorytm diagnostyczny uwzględnia panel badań laboratoryjnych i obrazowych oraz endoskopowych zgodnie z obowiązującymi standardami w odniesieniu do diagnostyki onkologicznej nowotworów układu oddechowego. Każdy chory poddawany jest badaniu tomografii komputerowej z kontrastem w celu oceny obecności i stopnia zaawansowania zmian w obu jamach opłucnowych oraz ewentualnego zajęcia węzłów chłonnych. Na wczesnym etapie może wystąpić ogniskowe zgrubienie opłucnej z jej niejednorodnym wzmocnieniem, częściej stwierdza się rozlane zgrubienie opłucnej i obecność płynu w jamie opłucnowej [2]. Niezmiennie kluczowym elementem otwierającym drogę do leczenia chorych z każdym typem nowotworu jest uzyskanie wyniku histopatologicznego z towarzyszącym panelem immunohistochemicznym [3]. Wiarygodny materiał stanowią wycinki ze zmian podejrzanych o transformacje nowotworową. Można je uzyskać podczas procedur chirurgicznych o typie biopsji gruboigłowej transtorakalnej, torakoskopii lub VATS (*video assist thoracoscopic surgery*). Jeśli stan ogólny chorego uniemożliwia znieczulenie lub w razie konieczności zastosowania postępowania doraźnego, materiałem może być płyn aspirowany podczas torakocentezy. Należy jednak pamiętać, że w części przypadków badanie cytologiczne nie pozwala na ustalenie rozpoznania [4].

Kolejnym ważnym etapem postępowania diagnostycznego jest wykonanie mediastinoskopii do oceny węzłów chłonnych śródpiersia [5]. Badanie stanowi czynnik determinujący dalsze postępowanie poprzez selekcję osób, u których możliwy do przeprowadzenia będzie radykalny zabieg operacyjny.

Ekspozycja zawodowa

Potwierdzonym czynnikiem predysponującym do rozwoju choroby, wymienianym szeroko w piśmiennictwie dotyczącym tego zagadnienia, jest ekspozycja na azbest. Biorąc jednak pod uwagę mały odsetek zachorowań i rozwój nowoczesnych technologii przemysłu, w obecnych czasach część chorych z potwierdzeniem rozlanego międzybłoniaka nigdy nie miała styczności z azbestem, dlatego większość osób pracujących z tym materiałem w trakcie swojego życia nigdy nie zachoruje na rozlanego międzybłoniaka. Możliwe, że ponieważ rozpowszechnia się zastosowanie radioterapii w medycynie (zwłaszcza uwzględniając postępy w dziedzinie onkologii dziecięcej), jej negatywne skutki i późne odczyny będą mieć konsekwencje w postaci rozwoju nowotworów, w tym również rozlanego międzybłoniaka.

Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego

Postępowanie chirurgiczne w przypadku rozlanego międzybłoniaka opłucnej ma ograniczony charakter. Jedynie w I i II stopniu zaawansowania choroby można podjąć próbę leczenia o założeniu radykalnym. Konieczne jest wówczas wykonanie zewnątrzopłucnowej pneumonektomii z limfadenektomią śródpiersia oraz resekcja połowy przepony i osierdžia z ich rekonstrukcją. Alternatywnie zastosowanie ma również radykalna pleurektomia/dekortekcja. Potwierdzono znaczące różnice w jakości życia oraz zwiększenie umieralności u chorych poddanych pneumonektomii w porównaniu z chorymi, u których zaoszczędzono miąższ płucny. Z tego względu w ciągu ostatnich dwóch dekad maleje odsetek osób poddanych zabiegom pneumonektomii, a zwiększa się liczba zabiegów mniej okaleczających [6].

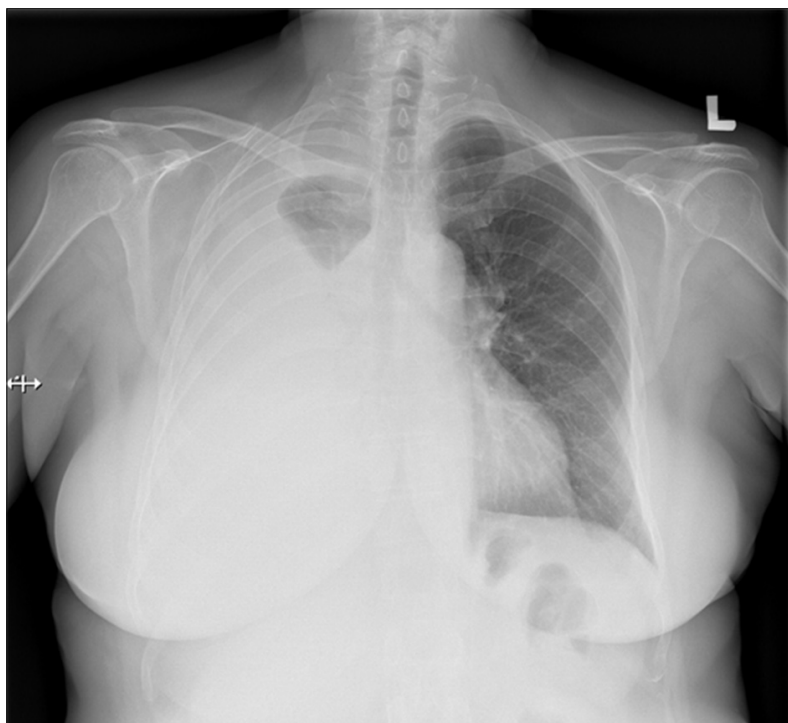
W Polsce istnieją nieliczne ośrodki wysoce specjalistyczne mające wystarczające doświadczenie w opisanych procedurach. Najbardziej popularnym zabiegiem operacyjnym stosowanym w terapii rozlanego międzybłoniaka opłucnej jest torakoscopia z pleurodezą talkową. Procedura ma charakter z założenia paliatywny, ale choć nie daje szansy na wyleczenie, pozwala w sposób mało inwazyjny i nieobciążający uzyskać istotną poprawę kliniczną i poprawę komfortu funkcjonowania.

Przerzuty odległe

Najczęstsze lokalizacje przerzutów odległych rozlanego międzybłoniaka to wątroba (55,9%), nadnercza (31,3%), nerka (30,1%) oraz przeciwległe płuco (26,8%). Rzadziej zmiany przerzutowe zlokalizowane są w OUN (3%) [7].

Rycina 1. RTG klatki piersiowej PA (28.12.2019). Niemal całkowite zacinienie płuca prawego – bardzo duża ilość płynu w prawej jamie opłucnowej. Zagęszczenia niedodmowe miąższu płucnego nad płynem (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM).

Figure 1. Chest X-ray (28.12.2019). Almost complete opacification of right hemithorax – large amount of fluid in right pleural cavity. Atelectatic lung parenchyma consolidation over effusion (WIM Radiology Unit).



Terapia skojarzona

Adiuwantowa radioterapia oraz chemioterapia z zastosowaniem schematów zawierających cisplatynę z gemcytabiną to dodatkowe elementy wieloetapowego leczenia chorych z rozlanym międzybłoniakiem opłucnej.

Rokowanie

Rozlany międzybłoniak opłucnej jest nowotworem o agresywnym przebiegu i złym rokowaniu. Największy odsetek przeżyć charakteryzuje grupę chorych poddanych radykalnej operacji [8]. W przypadku zastosowania terapii skojarzonej mediana przeżycia chorych wynosi 12 miesięcy, a odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 5,6% [9].

Opis przypadku

65-letnia kobieta leczona przewlekłe z powodu pierwotnego nadciśnienia tętniczego zgłosiła się na SOR WIM z powodu duszności wysiłkowej z towarzyszącym suchym kaszlem. Negowała bóle w klatce piersiowej, krwiotłucie, gorączkę, infekcje dróg oddechowych, utratę masy ciała i nikotynizm. Przy przyjęciu w stanie ogólnym dobrym, wydolna oddechowo. W badaniu klinicznym stwierdzono ściszenie szmeru pęcherzykowego prawostronnie. Diagnostyka obrazowa potwierdziła



Rycina 2. TK klatki piersiowej (02.01.2020). Widoczna duża ilość płynu w jamie opłucnej prawej, rozległe zmiany niedodmowe w płucu prawym (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM).

Figure 2. Thoracic CT image (02.01.2020). Large right pleural effusion and large right atelectatic changes (WIM Radiology Unit).

obecność wysięku w prawej jamie opłucnowej (ryc. 1.). W trakcie hospitalizacji wykonano trzykrotnie torakocentezę prawostronną, uzyskując wypływ 4250 ml płynu o charakterze wysiękowym. Stopniowo uzyskano poprawę stanu klinicznego i ustąpienie epizodów duszności. W celu pogłębienia diagnostyki wykonano TK klatki piersiowej – stwierdzono obecność znacznej ilości płynu w prawej jamie opłucnowej (ryc. 2.) i opisano guzkowe



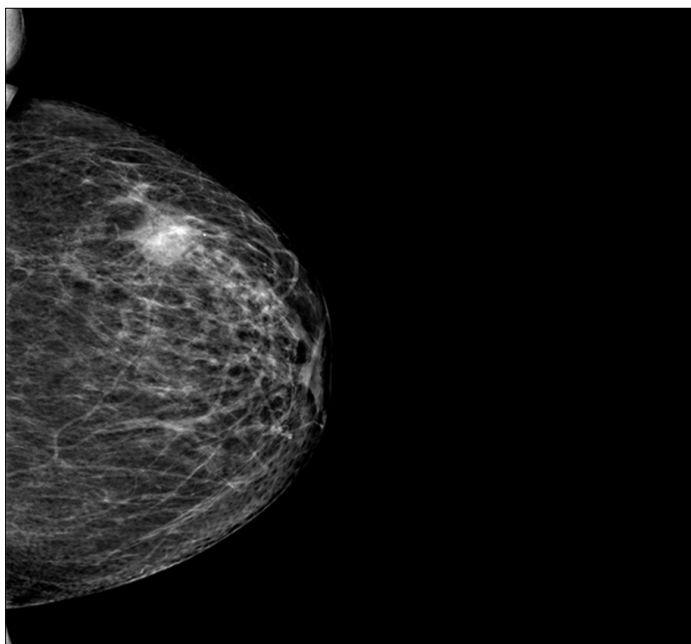
Rycina 3. TK klatki piersiowej (02.01.2020). Widoczna duża ilość płynu w prawej jamie opłucnowej z niewielkim guzkowym pogrubieniem opłucnej do 9 mm, ulegającym wzmocnieniu po dożylnym podaniu kontrastu (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM).

Figure 3. Thoracic CT image (02.01.2020). Large quantity of fluid in right pleural space with minor nodular pleural thickening up to 9 mm, enhanced post-contrast (WIM Radiology Unit).



Rycina 4. Na skanie tomografii komputerowej widoczna zmiana ogniskowa w lewej piersi (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM)

Figure 4. CT scan showing left breast focal lesion (WIM Radiology Unit)

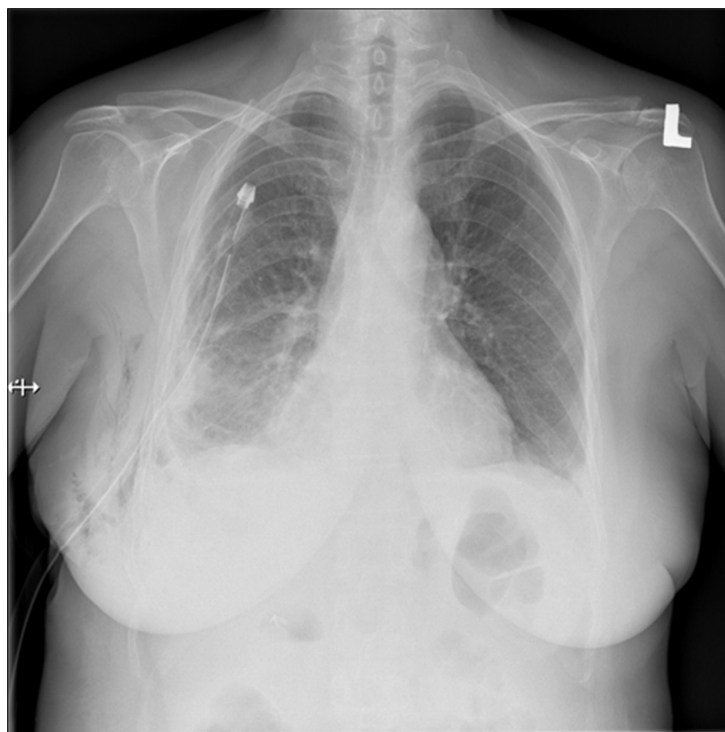


Rycina 5. Mammografia (08.01.2020). W badaniu widoczne w piersi lewej w kwadrancie górnym zewnętrznym nieostro odgraniczone zagęszczenie o wymiarach 24 × 22 mm (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM).

Figure 5. Mammography (08.01.2020) shows 24 × 22 mm condensation with blurry margins located in upper outer quadrant of left breast (WIM Radiology Unit)

Rycina 6. Obraz RTG klatki piersiowej z drenażem ssącym (12.02.2020). Widoczna rozedma podskórna po stronie prawej. Obecny płyn w prawej jamie opłucnowej (znacznie mniej niż w badaniach poprzednich) z zagęszczeniami niedodmowymi miąższu płucnego w polu dolnym płuca prawego. Niewielka ilość płynu w lewej jamie opłucnowej. Pogrubienie opłucnej (Zakład Radiologii Lekarskiej WIM).

Figure 6. X-ray of the chest with suction drainage (12.02.2020). Visible subcutaneous right side emphysema. Right side pleural effusion (much less than in previous radiographs) with atelectatic lung parenchyma consolidation in right lower lobe. Small amount of fluid in left pleural cavity. Pleural thickening (WIM Radiology Unit).



pogrubienie opłucnej (ryc. 3.). Wykryto lity guzek o średnicy około 17 mm w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi lewej (ryc. 4.).

Rozpoczęto dalszą diagnostykę świeżo wykrytej zmiany ogniskowej w piersi lewej. Wykonano badanie mammograficzne (ryc. 5.). W preparatach cytologicznych z płynu uzyskanego podczas torakocentezy stwierdzono komórki wysięku zapalnego, pośród których obecne były liczne, leżące w rozproszeniu i drobnych grupach, duże komórki wykazujące podejrzaną polimorfizm jądrowy. W barwieniach immunocytochemicznych nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych (ER i PR). Taki obraz cytologiczny nie pozwalał na ustalenie ostatecznego rozpoznania.

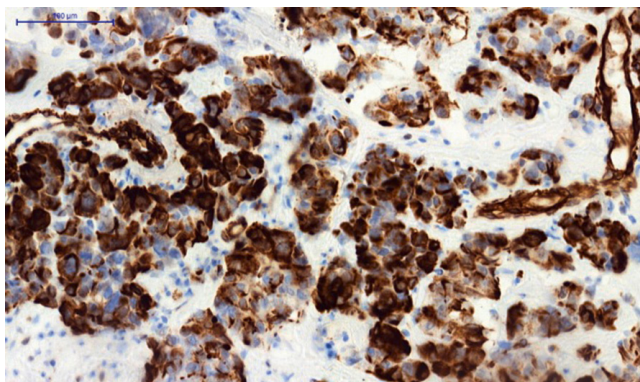
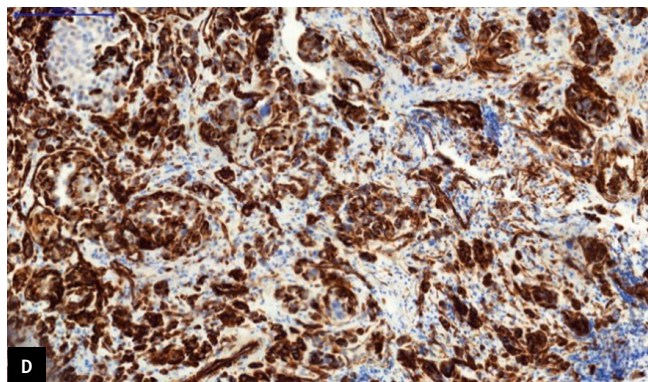
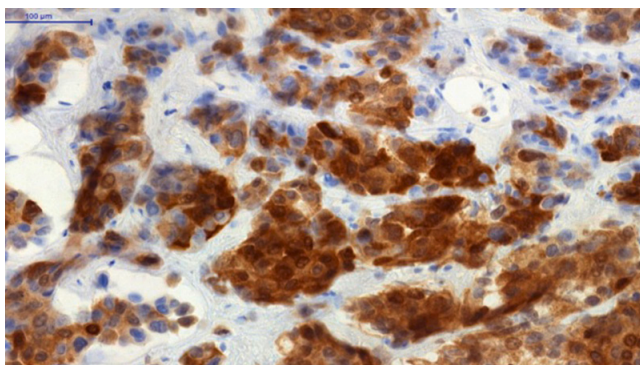
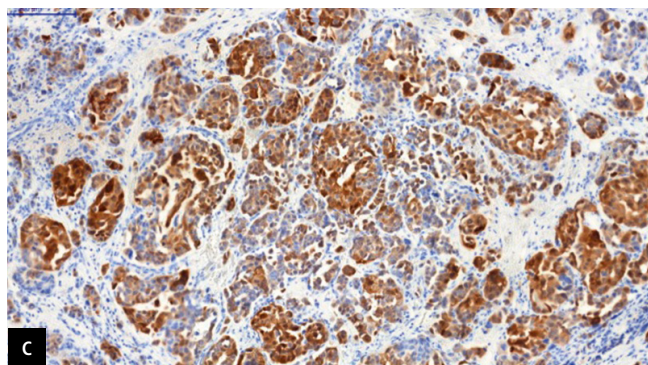
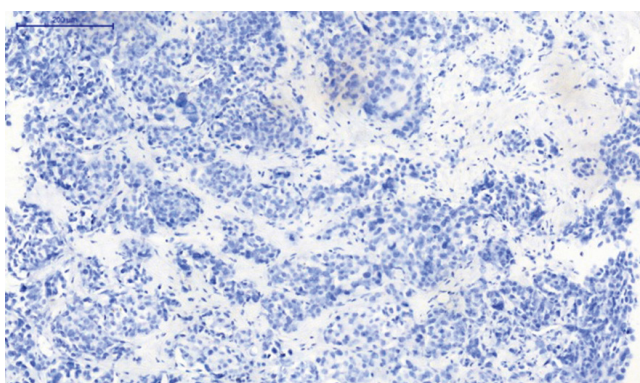
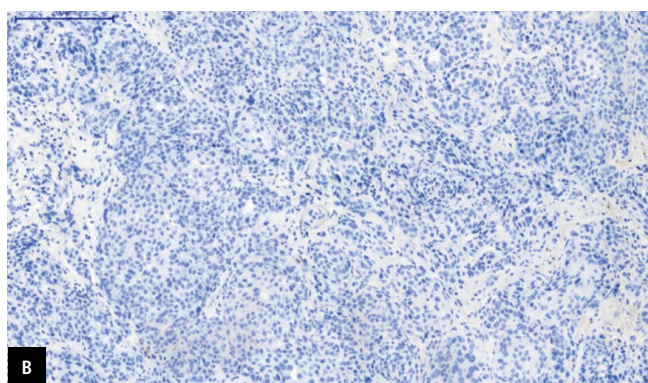
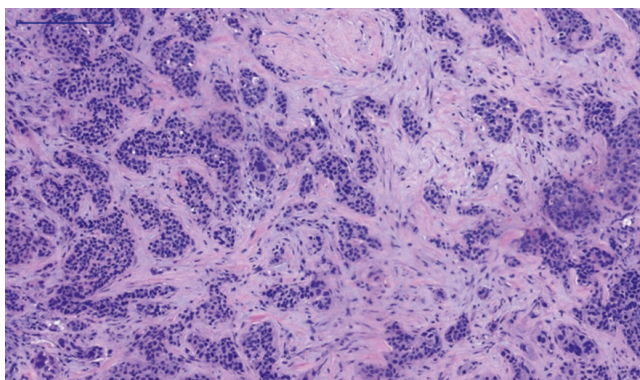
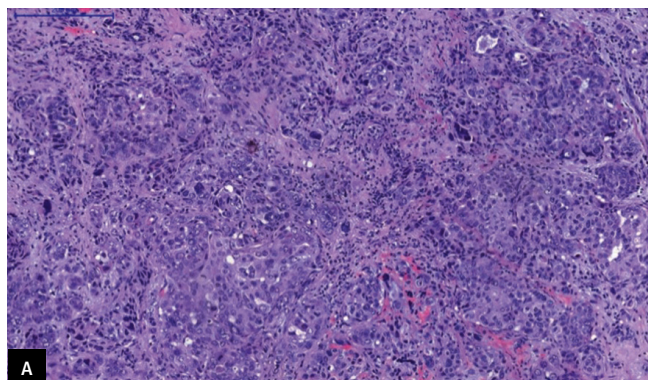
W materiale uzyskanym z biopsji gruboigłowej zmiany ogniskowej piersi lewej w rutynowej ocenie histopatologicznej stwierdzono średnio zróżnicowanego raka naciekającego bez specjalnego typu (NST). W badaniach immunohistochemicznych wykazano immunofenotyp „trójujemny” (ER, PR i HER2) z dużym indeksem proliferacyjnym (Ki-67 60%). Na tym etapie diagnostyki guza sutka nie było żadnych przesłanek do rozpoznania innego typu nowotworu niż pierwotny rak gruczołu piersiowego.

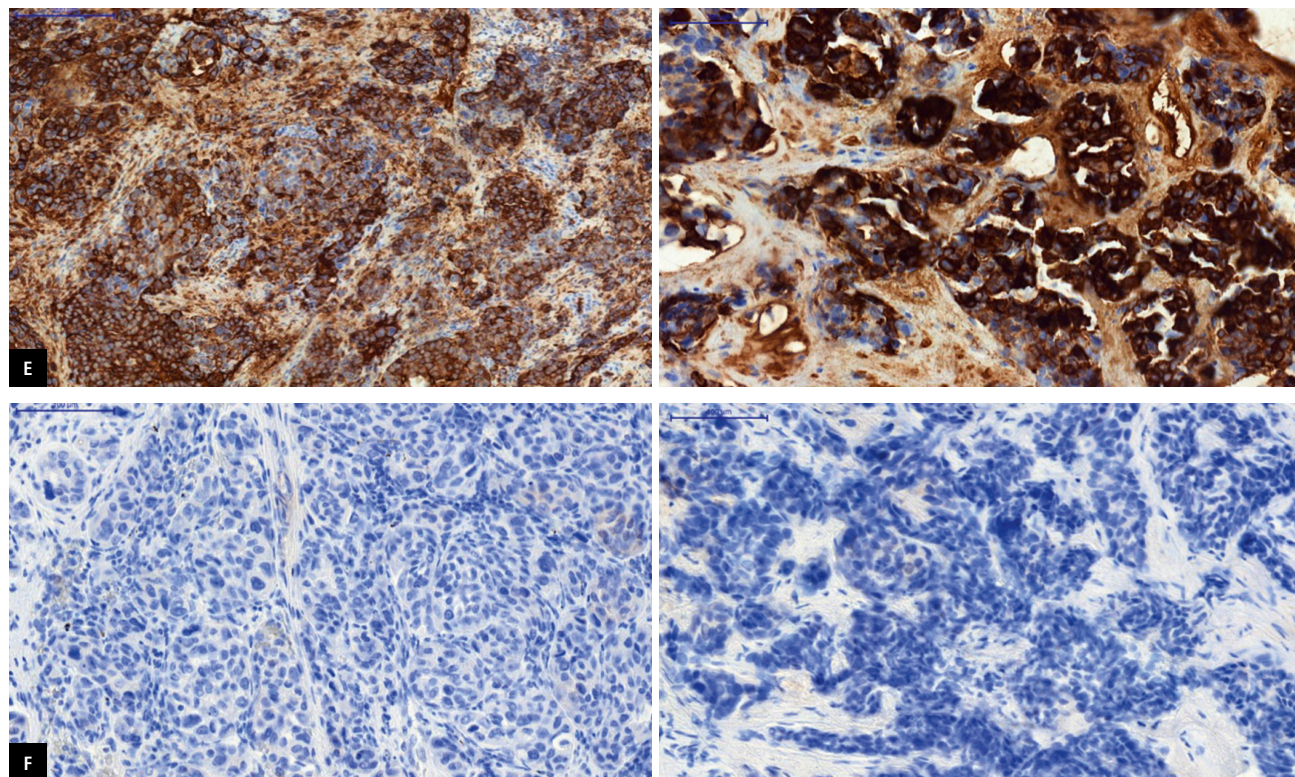
Ponieważ nadal nie ustalono ostatecznego rozpoznania histopatologicznego patologii w jamie opłucnowej, zdecydowano o diagnostycznej torakoskopii z pleurodezą. 6 lutego 2020 r. przeprowadzono zabieg operacyjny, podczas którego ewakuowano płyn z opłucnej i wykonano pleurodezę talkiem (ryc. 6.). Pobrano wycinki

z opłucnej do badania histopatologicznego. We wstępnym wyniku badania wycinków z opłucnej, na podstawie wyłącznie podstawowego barwienia hematoksyliną i eozyną, rozpoznano nacieki raka. W badaniach immunohistochemicznych stwierdzono jednak immunofenotyp, który nie potwierdzał rozpoznania wstępnego, a wskazywał na obecność międzybłoniaka epitelioidnego.

Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego możliwe były dwie odmienne interpretacje otrzymanych wyników badań. Wariant współwystępowania dwóch niezależnych nowotworów można uzasadnić koincydencją, zwłaszcza gdy rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet. Jednak wobec braku obecności receptorów hormonalnych i nadekspresji HER2 w komórkach raka (jakkolwiek status „trójujemny” występuje w 10–15% przypadków raka sutka) w wykonanym badaniu BGI pojawiła się wątpliwość, czy rzeczywiście u chorej występowały dwie niezależne choroby.

Zapadła decyzja, by ponownie przeanalizować całość pobranego materiału tkankowego. Porównano preparaty mikroskopowe uzyskane z biopsji gruboigłowej zmiany sutka oraz z wycinków z opłucnej. Co niezwykle istotne, obie zmiany rozrostowe wykazywały podobieństwo morfologiczne. Badania immunohistochemiczne ujawniły ten sam fenotyp z ekspresją markerów mezotelialnych (WT1, calretinin, HBME-1) przy braku markerów typowych dla raka sutka (mammoglobina, GCDFP-15) (ryc. 7.). Ostateczna interpretacja histopatologiczna, w korelacji z danymi klinicznymi, pozwoliła na konkluzję, że u chorej doszło do rozwoju przerzutu epitelioidnego rozlanego





Rycina 7. Porównanie obrazów mikroskopowych – po stronie prawej analizowano wycinki z guza piersi, po stronie lewej wycinki z jamy opłucnowej. Ujawniono analogiczny immunofenotyp obu zmian. **A.** Barwienie hematoksylina i eozyną. **B.** Badanie immunohistochemiczne: ER. **C.** Barwienie immunohistochemiczne: kalretynina. **D.** Barwienie immunohistochemiczne: WT1. **E.** Badanie immunohistochemiczne: HBME-1. **F.** Badanie immunohistochemiczne: mammoglobina (Zakład Patomorfologii WIM).

Figure 7. Comparison of microscopic images. Breast tumor tissue analysis (right). Pleural cavity tissue samples (left). Similar immunophenotype found in both lesions. **A.** Haematoxylin and eosin staining. **B.** Immunohistochemical staining: ER. **C.** Immunohistochemical staining: calretinin. **D.** Immunohistochemical staining: WT1. **E.** Immunohistochemical staining: HBME-1. **F.** Immunohistochemical staining: mammoglobin (WIM Pathomorphology Unit).

międzybłoniaka opłucnej do gruczołu piersiowego. Wobec cech uogólnienia choroby nowotworowej, braku możliwości radykalnej resekcji zmiany, z uwzględnieniem stanu klinicznego i możliwych powikłań chora została zakwalifikowana do postępowania o charakterze objawowym.

Podsumowanie

Rozlany międzybłoniak opłucnej do dzisiaj stanowi wyzwanie terapeutyczne. Chociaż populacyjnie dotyczy małego odsetka chorych, większość z nich umrze w ciągu roku od ustalenia rozpoznania [10]. Żadna z dotychczas stosowanych metod leczenia nie jest skuteczna. Zarówno leczenie chirurgiczne, jak i zasoby chemioterapii, radioterapii czy immunoterapii nie są efektywne. Główny problem terapeutyczny stanowią nadmierna kumulacja płynu w jamie opłucnowej i narastająca niewydolność oddechowa [11]. W celu poprawy jakości życia chorych

stosuje się różne metody ewakuacji wysięku oraz zapobiegania jego nadmiernej produkcji, takie jak powtarzalne torakocentezy, drenaże i pleurodeza chemiczna oraz talkowa. Mimo prowadzonych działań wciąż nie opracowano metod pozwalających osiągnąć trwałą poprawę kliniczną. W większości przypadków zaburzenia oddechowe zamykają drogę do chemioterapii paliatywnej i nieuchronnie prowadzą do śmiertelnych powikłań.

Piśmiennictwo

1. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis*, 2008; 3: 34
2. Pruszyński B, Leszczyński S. Diagnostyka obrazowa. Płuca i śródpiersie. PZWL, Warszawa 2010
3. Martin-Ucar A, Nakas A, Edwards JG, et al. Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007; 31: 765–770

4. Ansari N, Derias N. Diagnosis of malignant mesothelioma by fine needle aspiration of a cervical lymph node. A case report. *Acta Cytol*, 2000; 44: 70–74
5. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2012; 7: 737–743
6. Azzouqa AG, Stevenson JP. The evolution of the diminishing role of extrapleural pneumonectomy in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Onco Targets Ther*, 2016; 9: 7247–7252
7. Chari A, Kolias A, Allinson K, Santarius T. Cerebral metastasis of a malignant pleural mesothelioma: a case report and review of the literature. *Cureus*, 2015; 7 (1): e241
8. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, et al. Determinants of survival in malignant pleural mesothelioma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) study of 14,228 patients. *PLoS One*, 2015; 10 (12): e0145039
9. Brenner J, Sordillo P, Magill G, Golbey R. Malignant mesothelioma of the pleura: Review of 123 patients. *Cancer*, 1982; 49: 2431–2435
10. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet*, 2005; 366 (9483): 397–408
11. Boka K. Pleural effusions. *Medscape* (Accessed: 4.12.2017)