

Sarkomatoidni karcinom pleure – prikaz slučaja

Sarcomatoid carcinoma of the pleura – a case report

Mile Bogdan^{1*}, Dražena Srđić¹, Sanja Pleština¹, Luka Brčić²

¹Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb, Zagreb

²Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Primljeno: 23. 6. 2013.

Prihvaćeno: 29. 11. 2013.

Sažetak. Cilj: Prikazati slučaj 57-godišnje pacijentice koja je upućena na Kliniku zbog sumnje na mezoteliom pleure te istaknuti važnost histološke analize tumora. **Prikaz slučaja:** Radiološkom obradom toraksa vidljive su brojne solidne, dobro vaskularizirane tumorske formacije na pleuri lijevo uz opsežan pleuralni izljev u lijevom prsištu. Fiberbronhicitološkom obradom nisu nađene maligne stanice, a citološki nalaz pleuralnog punktata odgovarao je limfocitnom tipu izljeva, bez malignih stanica. Patohistološki nalaz bioptata pleure pokazao je slabo diferencirani sarkomatoidni karcinom. Provedena je citostatska kemoterapija prema MAID protokolu (Mesna, doksorubicin, ifosfamid, dakarbazin). Nakon četiri ciklusa kemoterapije radiološki je došlo do djelomične regresije pleuralnog izljeva. **Zaključak:** Sarkomatoidni karcinom pleure vrlo je rijedak tumor toraksa. Predstavlja diferencijalno-dijagnostički problem, jer može oponašati druge bolesti, osobito mezoteliom. Dijagnoza je postavljena patohistološkom i imunohistokemijskom analizom tumora. Izbor liječenja je sustavna citostatska kemoterapija, a prognoza je lošija nego kod karcinoma pluća.

Cljučne riječi: pleura; sarkomatoidni karcinom; rijetki tumor pleure

Abstract. Aim: To report the case of a 57-year-old patient, who came with suspicion of pleural mesothelioma, and to emphasise the importance of histological analysis of tumour. **Case report:** Chest CT scan revealed numerous solid well-vascularized tumour formations of the left pleura with large pleural effusion. Fiber-broncho-cytological processing revealed no malignant cells, whereas the cytological analysis of pleural punctate corresponded to the lymphocytic type of effusion with no malignant cells. Histopathological analysis confirmed poorly differentiated sarcomatoid carcinoma. The patient was treated with cytostatic chemotherapy according to MAID protocol (Mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine). After four chemotherapy cycles, pleural effusion partially regressed. **Conclusion:** Sarcomatoid carcinoma of the pleura is a very rare tumour of thorax. It represents a differential diagnostic problem because it can imitate other diseases, especially mesothelioma. In the presented case, the diagnosis was made using histopathological and immunohistochemical analysis of tumour. The choice of treatment is systematic cytostatic chemotherapy, and the prognosis is much better with lung cancer.

Key words: pleura; pleural neoplasms; sarcomatoid carcinoma

*** Dopisni autor:**

Mile Bogdan, dr. med.

Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb

Jordanovac 104, 10 000 Zagreb

e-mail: mile.bogdan@zg.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije sarkomatoidni karcinom pluća i pleure defini- ra se kao slabo diferencirani karcinom ne-malih stanica koji sadržava komponentu sarkoma ili elemenata sličnih sarkomu najmanje 10 % u većini patoloških serija¹. Sarkomatoidna histologija nalazi se tek u 0,1 % do 0,4 % svih pacijenata s karcinomom pluća ne-malih stanica². Prosječna dob pacijenata kod postavljanja dijagnoze je oko 60 godina, a omjer muškaraca i žena je 4 : 1. Više od 90 % pacijenata čine pušači i bivši pušači³. U literaturi nalazimo radove koji govore o vrlo lošoj prognozi ovih tumora, dok drugi prikazuju da ne postoje razlike u preživljenju između sarkoma i karcinoma ne-malih stanica. Većina je publikacija ipak na malim prikazima slučajeva s vrlo oskudnim informacijama o preživljenju. Slično se odnosi i na liječenje kemoterapijom.

PRIKAZ SLUČAJA

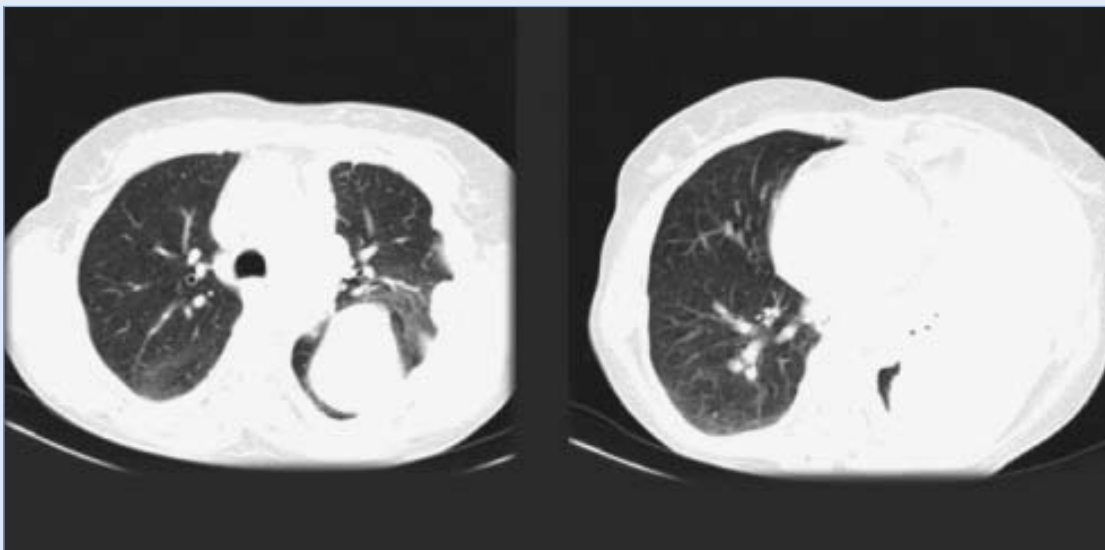
Pacijentica je 57-godišnja kućanica, upućena na Kliniku za plućne bolesti „Jordanovac“ KBC-a Zagreb iz regionalne opće bolnice zbog nerazjašnene etiologije ljevostranog pleuralnog izljeva. Bolest je počela 6 mjeseci ranije simptomima bolova u lijevoj strani prsišta i dispneje u naporu. Nije bila febrilna, nije kašljala, tjelesna težina stabilna, nepušač. Učinjena je radiološka obrada to-

raksa, a nalaz višeslojne kompjutorizirane tomografije prsnog koša (engl. *multislice computerized tomography*; MSCT) pokazao je opsežni pleuralni izljev lijevo uz policiklička zadebljanja pleure, bez medijastinalne limfadenopatije (slike 1a i b). Citološki nalaz pleuralnog punktata odgovarao je limfocitnom tipu izljeva, a bakteriološki nalaz je bio negativan. Uzimala je simptomatsku terapiju (analgetici prema potrebi).

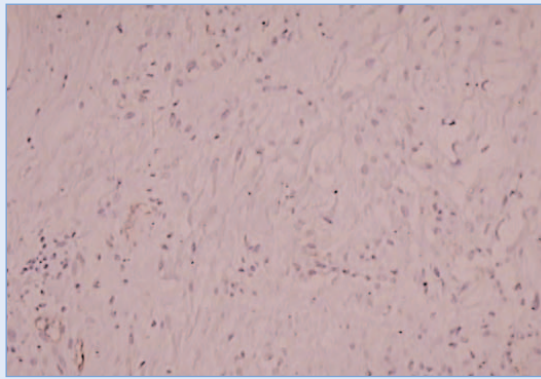
Pacijentica je po dolasku na Kliniku bila afebrilna, eupnoična, bez periferne limfadenopatije.

Iako je u pacijentice postavljena sumnja na mezoteliom pleure, patohistološkom i imunohistokemijskom analizom tumora postavljena je dijagnoza sarkomatoidnog karcinoma pleure, rijetkog i agresivnog tumora koji je na sustavnu citostatsku kemoterapiju imao slab odgovor.

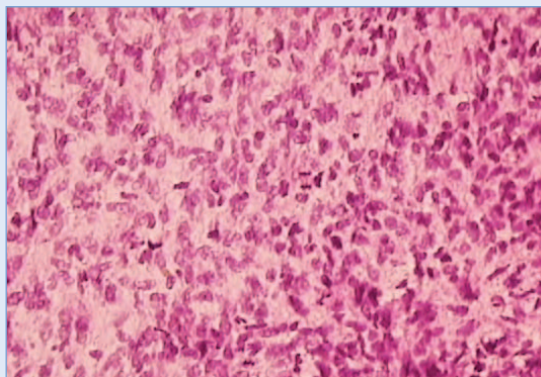
Bio je uredan postoperativni ožiljak u lijevoj aksili, nakon operacije melanoma kože prije pet godina. Od subjektivnih simptoma navodi bolove u lijevom ramenu. Osim povišene sedimentacije eritrocita (SE 80), ostali laboratorijski nalazi bili su u granicama normale (kompletna krvna slika, rutinski biokemijski nalazi, plinska analiza arterijske krvi, tumorski markeri-CEA, NSE, Cyfra 21-1).



Slika 1A i 1B. MSCT toraksa – ljevostrani opsežni pleuralni izljev uz policiklička zadebljanja pleure bez medijastinalne limfadenopatije

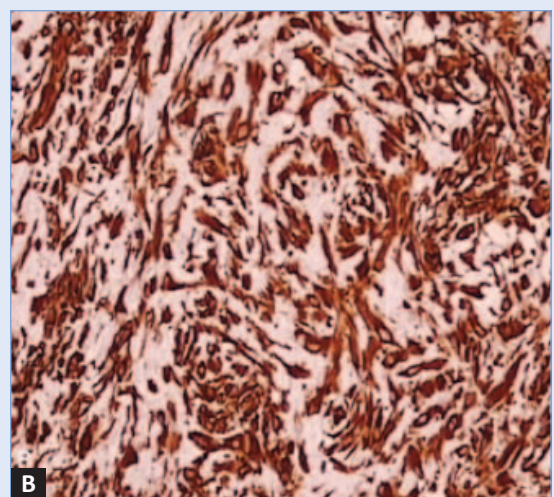
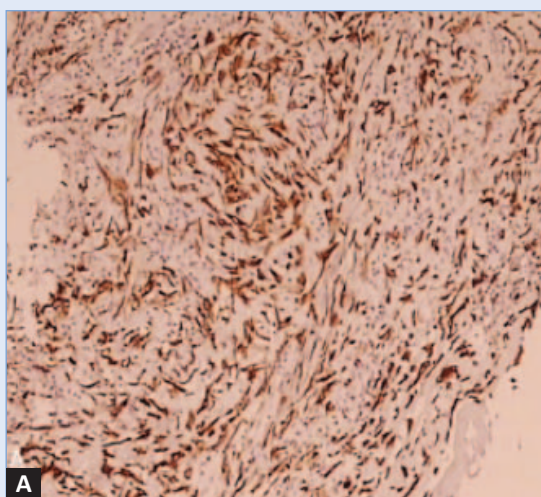


Slika 2. Patohistološki nalaz bioptata pleure: tumorske stanice jasno negativne na trombotomodulin, koji je jedan od markera mezotelnog podrijetla (trombotomodulin, objektiv $\times 20$)

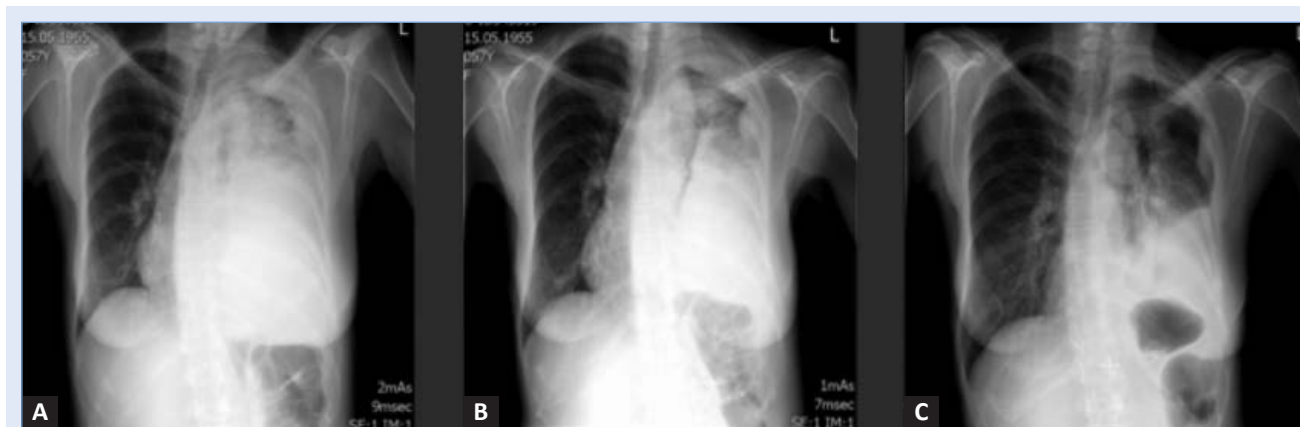


Slika 3. Patohistološki nalaz bioptata pleure: atipične tumorske stanice, većinom poligonalne, dijelom i vretenastog izgleda, brojne mitoze (HE, objektiv $\times 40$)

Kod pacijentice je učinjena je radiološka i bronhološka obrada. Radiološki je verificiran opsežni pleuralni izljev lijevo uz solidne peripneuralne lezije bez infiltrata u plućnom parenhimu (slika 5a). Nalaz je prvenstveno upućivao na mezoteliom pleure, manje vjerojatno na direktno širenje melanoma u toraks, s obzirom na to da su bili uredni poslijeoperacijski onkološki pregledi. Napominjemo da je pacijentica negirala kontakt s azbestom. Zbog bolova u lijevom ramenu učinjen je RTG nalaz ramena, koji nije pokazao znakove osteolize. Bronhoskopski nalaz bio je uredan. U uzetim materijalima, kateter aspiratu i otisku brisa četkice nađene su stanice bronhalnog epitela. Pleuralnom punkcijom dobiven je mutno-žuti eksudat. Citološki su nađeni limfociti – dijelom reaktivni. Iako kod tuberkulozne upale pleure u izljevima dominiraju limfociti, kod naše pacijentice je isključena, jer su bili negativni mikrobiološke nalazi i tuberkulinski test, a anamnestički podaci i klinički nalaz nisu išli u prilog upali. Na koncu je učinjena perkutana biopsija pleure iglom po Ramelu “naslijepo”. U citološkom nalazu otiska bioptata (pet komadića) nađeni su eritrociti, fibrociti i nekoliko suspektnih stanica. U patohistološkom nalazu tumorske stanice su jasno negativne na trombotomodulin, koji je jedan od markera mezotelnog podrijetla (slika 2), atipične tumorske stanice, većinom poligonalne, dijelom i vretenastog izgleda, brojne mitoze (slika 3), a imunohistokemijski su pozitiv-



Slika 4. Patohistološki nalaz bioptata pleure: imunohistokemijski tumorske stanice su pozitivne na citokeratin (A) i na vimentin (B), što odgovara slabodiferenciranom karcinomu, odnosno sarkomatoidnom karcinomu (slika A: CK AE1/AE3, objektiv $\times 10$, slika B: objektiv $\times 20$)



Slika 5. RTG toraksa

A) prije kemoterapije; B) nakon dva ciklusa kemoterapije; C) nakon 4 ciklusa kemoterapije

ne na citokeratin (slika 4A) i na vimentin (slika 4B), što odgovara slabo diferenciranom karcinomu, odnosno sarkomatoidnom karcinomu.

Izbor liječenja je sustavna citostatska kemoterapija po MAID protokolu 1. – 3. dan (doxorubicin 20 mg/m², ifosfamid 2500 mg/m², dacarbazin 300 mg/m², MESNA 1250 mg), te je aplicirana svaka 3 tjedna. Nakon dva ciklusa kemoterapije radiološki se pratila diskretna regresija intratorakalnog nalaza (slika 5b), a nakon četiri djelomična regresija pleuralnog izljeva (slika 5c). Zbog spore dinamike nakupljanja pleuralnog izljeva nismo se odlučili za postavljanje torakalnog drena i talkažu lijevog prsišta. Nakon završenog liječenja pacijentica se izubila iz evidencije.

RASPRAVA

Sarkomatoidni karcinom pleure vrlo je rijedak tumor toraksa i predstavlja diferencijalno-dijagnostički problem za kliničare i patologe. Može oponašati druge bolesti, osobito mezoteliom, na što se sumnjalo na početku dijagnostičke obrade kod naše pacijentice. Trenutno je prepoznato pet patološko-morfoloških podskupina sarkomatoidnog karcinoma pluća i pleure: pleomorfni karcinom, „spindle-cell“ karcinom, „giant cell“ karcinom, karcinosarkom i plućni blastom³. Histogenetski se pretpostavlja da sarkomatoidni karcinom čini malignu epitelnu neoplazmu koja je prošla kroz epitelijalno-mezenhimalnu diferencijaciju⁴, a postoje i dokazi za kromosomalna preklapanja histoloških podskupina koja potvrđuju zajedničko histogenetsko podrijetlo podskupina sarkomatoidnog

karcinoma pluća⁵. Bolest obično počinje simptomima bolova u prsnoj koži i dispnejom, kao što je to bilo i u slučaju naše pacijentice. Radiološki nalaz pokazuje opsežni pleuralni izljev lijevo uz solidne pleuralne lezije bez infiltrata u plućnom parenhimu, što prvenstveno upućuje na mezoteliom. Prema anamnestičkim podacima pacijentica nije bila u kontaktu s azbestom. Citološkom analizom pleuralnog punktata nađene su samo suspektne stanice te je učinjena biopsija pleure „naslijepo“. Patohistološki nalaz odgovara sarkomatoidnom karcinomu jer su imunohistokemijski tumorske stanice pozitivne na citokeratin i vimentin. Dijagnozu je vrlo teško postaviti u malim biopsijskim uzorcima, pa je nerijetko potreban veći resekcijski materijal. Većina kliničkih podataka u literaturi odnosi se na pacijente kod kojih se do dijagnoze došlo resekcijom tumora, a manje je podataka o pacijentima u podmakloj fazi bolesti kod kojih se do dijagnoze došlo na temelju biopsije tumora ili citološkom analizom⁶. Dok je svjetlosni mikroskop dovoljan za dijagnozu većine tumora, imunohistokemija je korisna u određenim slučajevima – bojenje na keratin kod sarkomatoidnog mezotelioma, antitijelo CAM5.2 ima veliku osjetljivost i specifičnost u razlikovanju sarkomatoidnog karcinoma i sarkoma⁷ te epitelijalna diferencijacija kod „spindle cell“ karcinoma. Pleomorfni karcinom pluća s pleuralnom invazijom razlikujemo od mezotelioma pleure u nekim slučajevima na temelju radioloških pretraga jer postoje histološka i imunohistokemijska preklapanja, kao i činjenica da ne moraju nužno ispoljavati

imunohistokemijske markere za karcinom i mezoteliom⁶.

Iako se zna da su sarkomatoidni karcinomi agresivniji u svom ponašanju i imaju lošiju prognozu nego nemikrocelularni karcinomi pluća, nema objavljene statističke analize koja bi to potvrdila. Postoji samo izvješće Fishbacka i sur. "Armed Forces Institute of Pathology", da tumori veličine > 5 cm, kliničkog stadija > I, i zahvaćenošću limfnih čvorova skraćuju značajno preživljenje pacijenata. Medijan preživljenja pacijenata sa sarkomatoidnim karcinomom iznosio je 10 mjeseci, što je kratko uspoređujući s referiranim medijanom preživljenja u literaturi karcinoma pluća (20 mjeseci adenokarcinom, 18,5 mjeseci planocelularni karcinom i 12,6 mjeseci karcinom velikih stanica)⁸.

Izbor liječenja je sustavna citostatska kemoterapija po MAID protokolu, na što je naša pacijentica odgovorila tek djelomičnom regresijom pleuralnog izljeva.

ZAKLJUČAK

Sarkomatoidni karcinom pleure vrlo je rijedak tumor toraksa. Zbog svoje histološke heterogenosti predstavlja velik izazov za patologa i kliničara u smislu dijagnostičkog i terapijskog pristupa te ima lošiju prognozu nego karcinomi pluća. Budućnost liječenja možda leži u činjenici da sarkomatoidna histologija podliježe prisutnosti ALK mutacija, a tu je inhibitor tirozin kinaze (crizotinib) vrlo učin-

kovit⁹. Uzimajući u obzir epitelijalno-mezenhimalnu tranziciju ovih tumora, ciljana terapija koja bi bila usmjerena upravo tome predstavljala bi terapijsku strategiju¹⁰.

LITERATURA

1. Brambilla E. The new World Health Organization classification of lung tumors. *Eur Resp J* 2001;18:1059-68.
2. Gross JL. Soft-tissue sarcomas of the chest wall: prognostic factors. *Chest* 2005;127:902-8.
3. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.
4. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996;20:277-85.
5. Blaukovitsch M, Halbwedl I, Kothmaier H, Gogg-Kammerer M, Popper HH. Sarcomatoid carcinomas of the lung – are these histogenetically heterogeneous tumors? *Virchows Arch* 2006;449:455-61.
6. Travis WD. Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1645-58.
7. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathology International* 2008;58:75-83.
8. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG, Jr., McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994;73:2936-45.
9. Ali G, Proietti A, Pelliccioni S, Borrelli N, Giannini R, Lupi C. Lung Cancer 2013:81:297-301.
10. Pelosi G, Senzogni A, De Pas T, Galetta D, Veronesi G, Spaggiari L. Review article: pulmonary sarcomatoid carcinomas: a practical overview. *Int J Surg Pathol* 2010;18:103-20.