

- Autoři: prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Ivan Čapov, CSc., prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

7.3 MALIGNÍ PLEURÁLNÍ MEZOTELIOM

Vítězslav Kolek, Ivan Čapov, Jana Skříčková

7.3.1 Popis nemoci a její začátek

DEFINICE NEMOCI

- Mezoteliomy jsou **nádory serózních blan** a mohou vznikat z pleury, peritonea, perikardu, tunica vaginalis testis a ovariálního epitelu. Až 80 % mezoteliomů vzniká v pleurální dutině, a jsou tedy nejčastějším primárním nádorem pleury. **Maligní pleurální mezoteliom (MPM)** patří mezi nejzhoubnější a nejhůře ovladatelné nádory v humánní medicíně. Jeho vznik souvisí většinou s **expozicí azbestu**.
- Nádor vzniká až po mnoha letech expozice. Nejčastějším histologickým typem je **nádor epiteloidní**, méně častá je forma sarkomatoidní nebo smíšená (bifázická). Dále se vyčleňují podtypy jako desmoplastický, papilární, adenomatoidní nebo trabekulární. Mnohem vzácnější je varianta ze světlých buněk anebo dobře diferencovaný papilární mezoteliom.
- Detailní epidemiologické a statistické údaje naleznete z důvodu jejich provázanosti v odd. Statistické informace.

RIZIKA, PŘÍČINY A PREVENCE ONEMOCNĚNÍ

Rizika a příčiny onemocnění

- Od 60. let minulého století byla seriózně doložena etiologická souvislost mezoteliomu s expozicí azbestu, která je převážně profesionální. Jde o krocidolit a tremolit, méně kancerogenní je chrysotil a amosit.
- U nemocných, u nichž není expozice azbestu průkazná, se uvažuje o **genetické predispozici**, o roli některých virů (SV 40), keramických vláken, erionitu nebo záření. Dlouhá a odolná azbestová vlákna se dostávají s vdechovaným vzduchem do plicních sklípků a odtud mohou cestovat až k pleuře, kde vyvolávají místní reakci, která může vést ke vzniku onemocnění. Onemocnění z azbestu obvykle vznikají po dlouhé době od prvního kontaktu s azbestem. Mohou vzniknout tedy i v době, kdy dotyčný s azbestem již řadu let nepracuje (30–40 let od expozice).

Prevence vzniku onemocnění

Primární prevence

Primární prevencí vzniku MPM je především vyloučení pobytu v prašném prostředí a především pak v prostředí s přítomností azbestu. U pracovníků, kteří mohou být azbestem exponováni, jde především o používání vhodných ochranných pomůcek (respirátorů).

Sekundární prevence

Hodnocení expozice azbestu (především s využitím specifických dotazníků týkajících se zaměstnání a životního prostředí) je důležité a mělo by být prováděno pro účely bezpečnosti a účely medicínsko-právní, a to ve vztahu k odpovídající praxi na národní úrovni. Na základě našich znalostí nemá screening MPM žádný význam. Užitečnost zobrazovacích metod vyšetřujících hrudník a/nebo biologických markerů by měla být dále vyhodnocována ve vybraných, vysoce exponovaných populacích, včetně sledování dobrovolníků.

DALŠÍ POUŽÍVANÉ KLASIFIKACE ONEMOCNĚNÍ

Používá se TNM klasifikace. Při absenci jednotného, robustního a validovaného systému stagingu se experti přiklánějí k použití klasifikace zhoubných nádorů UICC (sedmé vydání) z roku 2009. Poskytuje srovnávací základ pro diagnózu, prognózu a řízení péče. Modifikovaná RECIST kritéria jsou preferovanou metodou měření odpovědi na léčbu. Klasifikace jsou smíšené, zahrnují většinou jak pohled etiopatogenetický, tak lokalizaci.

7.3.2 Proces péče

ANAMNÉZA A KLINICKÝ OBRAZ PŘI VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

Prvním klinickým symptomem může být dušnost, lateralizovaná pleurální bolest nebo dráždivý kašel. Později subfebrilie, celková únava a hmotnostní úbytek. Symptomy se stupňují a bolest bývá krutá a velmi těžko snesitelná. Fyzikálním vyšetřením se zjišťuje pleurální výpotek. Někdy se objevují velmi zavádějící lateralizované bolesti hrudníku nebo bolesti mezi lopatkami, které mohou na počátku komplikovat diagnostiku (viz dále).

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Přednemocniční péče

Praktický lékař může mít podezření na MPM při dušnosti, kašli nebo bolestech na hrudníku u nemocných se známou expozicí azbestu. Vlastní diferenciální diagnostika začíná odesláním na skiagram hrudníku. U exponovaných i neexponovaných podezření stoupá při potvrzení neznámého, chronického pleurálního výpotku.

Nemocniční péče

- Diagnostika mezoteliomu** je často svízelná, zvláště když se opomene anamnestický údaj expozice azbestu. Téměř nikdy nejde o časnou diagnózu, která by umožňovala radikální chirurgické řešení. Málokdy je diagnóza mezoteliomu stanovena při první návštěvě lékaře. Dušnost se často řeší zaměřením na CHOPN, plicní fibrózy, ale i bronchiální astma. Zdlouhavá je i diagnostika chronického pleurálního výpotku, který se zjistí po provedení skiagramu hrudníku. Velmi zavádějící jsou lateralizované bolesti hrudníku nebo bolesti mezi lopatkami, kterými se velmi často zpočátku zabývají ortopedové, neurologové nebo fyzioterapeuti, a provedení skiagramu hrudníku má někdy značnou latenci. K úvaze o možnosti MPM by klinického lékaře mělo vést především spojení protrahované dušnosti a bolesti, zvláště tehdy, když se oba symptomy stupňují. Bolest bývá krutá a velmi těžko snesitelná.
- K diagnostice je po provedení RTG nutné **CT hrudníku s následnou punkcí výpotku a biopsií pleury**, kterou lze provést perkutánně speciálními jehlami s CT nebo ultrazvukovou navigací, ale přesnější je videoasistovaná torakoskopie. Posouzení vzorku by mělo vést k stanovení histologického typu mezoteliomu. Nejčastější je epiteloidní varianta, méně často jde o rychleji progredující sarkomatoidní nebo smíšenou formu.

- Doposud není znám žádný spolehlivý biomarker s prognostickým nebo prediktivním významem. V poslední době se začalo používat **vyšetřování mezotelinu v séru**, praktický význam tohoto vyšetření bude vyžadovat další sledování. Nejzásadnějším prognostickým ukazatelem tedy zůstává histologický typ MPM a celkový stav nemocného.
- **Magnetická rezonance (MR)** pomáhá v posuzování prorůstání do stěny hrudní, bránice nebo mediastina. Význam vyšetření PET není přesně určen s výjimkou předoperačního posuzování rozsahu nemoci. K přesné diagnóze je nutné imunohistochemické posouzení vzorku (tab. 7.10, 7.11). V současnosti se ke stanovení diagnózy vyžaduje správná pozitivita a správná negativita vždy v dvou markerů.
- **Pozitivní markery** jsou např. cytokeratin AE1/3, CK 5/6, WT-1, mezotelin 1, vimentin, HBME-1, calretinin, EMA, D2-40 nebo podoplanin, za negativní markery se považují CEA, B72.3, Bg8, BerEP4, CD15, MOC-31, TTF-1 nebo p63.
- Hodnocení rozsahu mezoteliomu má několik **klasifikací**. Původní Butchartova byla nahrazena TNM klasifikací z roku 2009, další inovace se připravuje.
- **Diferenciální diagnostika** spočívá nejčastěji v rozlišení příčiny pleurálního výpotku. Zatím není k dispozici ideální sérový biomarker s diferenciálně diagnostickým nebo prognostickým významem.
- V poslední době se používají **solubilní peptidy** podobné mezotelinu (SMRP), jako je mezotelin, osteopontin nebo solubilní megakaryocyty potencující faktor (MPF). Senzitivita se udává kolem 80 %, korelace s klinickým průběhem zatím není jednoznačná. U potvrzeného ztlustění pleury může jít o jiný nádor pleury nebo o chronickou pleuritidu s fibrotoraxem. Nejdůležitější je odlišení od adenokarcinomu, což je možné jen díky imunohistochemickému vyšetření.
- Neuspokojivá situace v časně diagnostice a léčbě MPM je motivací současného výzkumu a teprve v nedávné době byl vypracován **mezinárodní diagnostický a léčebný standard** pro toto závažné onemocnění. Jeho předkladatelem je pracovní skupina Evropské respirační společnosti a Evropské společnosti hrudní chirurgie.

ZÁKLADNÍ LÉČBA

Přehled léčby

Léčba MPM je velmi obtížná. Základem je **chemoterapie**, jen zcela výjimečně se v některých centrech provádí **extrapleurální pneumonektomie**, která spočívá v resekci plicy spolu s resekci perikardu, bránice a parietální pleury (viz operační léčba). Dále se doporučuje rozšířená pleurektomie, která šetří plicní parenchym.

- **Neradikální chirurgické výkony** typu pleurektomie se nedoporučují.
- **Radioterapie** má pouze paliativní význam s analgetickým efektem, **imunoterapie** nepřekročila rámec klinických studií.
- Lze uvést ještě i další **paliativní zákroky**, jako je pleurodéz (nejlépe talek nebo bleomycin intrapleurálně), pleuroperitoneální shunt, intrapleurální brachyterapie nebo intrapleurální fotodynamická terapie.
- Jako **standardní chemoterapie** se v poslední době preferuje kombinace cisplatinu + pemetrexed (event. raltitrexed), V registrační studii fáze III byl dosažen medián celkového přežití (mOS) 12,3 měsíce [18]. Lze použít i gemcitabin nebo vinorelbin. Druhá linie chemoterapie zatím nemá doporučený standardní postup. Pokud byl v první linii účinný pemetrexed, doporučuje se jeho podání i v druhé linii. Podávají se i jiné režimy s vinorelbinem nebo gemcitabinem. Medián přežití bývá poměrně krátký, a to 4,6 měsíců u gemcitabinu nebo 5,4 měsíců u vinorelbínu [9, 10, 11, 12]. Ostatní cytostatika lze použít zcela výjimečně.
- Zkouší se aplikace biologické terapie, zatím však neúspěšně. Jediná pozitivní studie fáze III je studie MAPS – randomizovaná multicentrická studie fáze II/III s *bevacizumabem*, který byl přidáván k chemoterapii pemetrexed 200 mg/m² a cisplatinou 75 mg/m².
- **Imunoterapie** ať již intrapleurální aplikací INFα nebo INFγ či IL-2 nepřevyšuje efekt chemoterapie, stejně tak genová terapie za použití vakcín, např. HSVtk (herpes simplex virus thymidine kinase), viru spalniček nebo antisense molekul wild typu p16/p21 či p 53. Biologicky cílená léčba zatím u MPM neprokázala efekt. Studie fáze II probíhají s pembrolizumabem a nivolumabem.

Operační léčba

- Zcela výjimečně ve zvlášť indikovaných případech lze provádět **extrapleurální pneumonektomii** spočívající v resekci plicy spolu s resekci perikardu, bránice a parietální pleury. Operace se doplňuje chemoterapií nebo chemoradioterapií. Tento typ léčby vykázal delší přežití u selektivních skupin nemocných, nikoliv však v randomizovaných studiích. Je zatížen signifikantní morbiditou a mortalitou. Podobné výsledky má **rozšířená pleurektomie**.
- **Neradikální chirurgické výkony typu pleurektomie** se doporučují jen tam, kde nelze provést pleurodéz. Nemají podporu medicínou podloženou důkazy.

7.3.3 Následná péče

NÁSLEDNÁ AMBULANTNÍ PÉČE

V případě příznivé léčebné odpovědi, kdy je možné pacienta s minimálními symptomy propustit z akutní lůžkové péče, lze zajistit další sledování, event. léčbu bolesti v zařízeních ambulantního typu bez zvláštní specializace.

NÁSLEDNÁ LŮŽKOVÁ PÉČE

Pokud to stav vyžaduje a léčbu nelze zajistit ambulantně, doporučuje se léčba v odborných léčebných ústavech oboru pneumologie a ftizeologie. Jejím předmětem je léčba bolesti, symptomatická léčba dušnosti a psychologická podpora.

7.3.4 Výstup procesu péče

OČEKÁVANÝ VÝSLEDNÝ STAV A PROGNÓZA

V období, kdy se nepoužívala chemoterapie, byl medián celkového přežití asi 5–8 měsíců, nyní se při chemoterapii dosahuje přežívání přes 13 měsíců. U přísně selektovaných souborů operovaných nemocných byl popsán medián přežití 19–21 měsíců s dvouletým přežíváním 24 %. Nejdůležitějšími prognostickými ukazateli zůstávají histologický typ, TNM klasifikace a celkový stav výkonnosti nemocného (PS). U epiteloidní formy se uvádí medián přežití 15 měsíců, u sarkomatoidní 5 měsíců.

DOPORUČENÍ DALŠÍ LÉČBY, OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE NEBO SOCIÁLNÍ POMOCI

V případě remise a převedení pacienta do domácího ošetřování je třeba zajistit léčbu bolesti a dušnosti. Podávají se účinná analgetika, provádějí se pleurální punkce, event. pleurodéz.

EPIDEMIOLOGICKÉ INFORMACE A EKONOMICKÉ ASPEKTY KLINICKÉHO STANDARDU

- Maligní pleurální mezoteliom se nejvíce vyskytuje u pracovníků s modrým azbestem (horníci, zaměstnanci loděnic či továren přímo zpracovávajících azbest, elektrikáři-izolatéři, demoliční pracovníci, údržbáři, opraváři, instalatéři, hasiči), jejich rodinných příslušníků nebo u obyvatel bydlících v blízkosti dolů na azbest či továren zpracovávajících azbest.
- Roční incidence maligního mezoteliomu pleury je u žen odhadována na 1–2,5 na 1 milion a u mužů na 10–66 na 1 milion.
- Azbest se již u nás přestal průmyslově používat, ale v příštích desetiletích bude u nás ještě incidence MPM stoupat. Nejvýznamnějšími zdroji expozice azbestu v současnosti jsou azbestocementová krytina na střeších, žáruvzdorné izolace v budovách, vysokotlaké desky, těsnění k součástem strojů pracujících za vysokých teplot, brzdové obložení, těsnění a izolace v dopravních prostředcích, vodovodní a kanalizační potrubí.

LITERATURA

1. Astoul P, Picat-Joossen D, Viallat JR et al. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Cancer*. 1998;83(10):2099–2104.
2. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2004;14(4):543–48.
3. Bergmans T, Lafitte JJ, Paesmans M et al. A phase II study evaluating the cisplatin and epirubicin combination in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2005;50(1):75–82.
4. Bignon J. Overview of current issues with respect to mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 1993;11:12–17.
5. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2008;3(8):851–57.
6. Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol*. 2003;15(2):131–38.
7. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2005;49: 49 Suppl 1:S27–32.
8. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med*. 2007;48(9):1449–58.
9. Huncharek M, Kelsey K, Mark EJ et al. Treatment and survival in diffuse malignant pleural mesothelioma: a study of 83 cases from the Massachusetts General Hospital. *Anticancer Res*. 1996;16(3A):1265–68.
10. Chahinian AP, Altman K, Goutsou M et al. Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group. *Br J Clin Oncol*. 1993;11(8):1559–65.
11. Chakrabarti B et al. The role of Abramson percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. *Cesht*. 2006;129(6):1549–55.
12. Christmas TI, Manning LS, Garlepp MJ et al. Effect of interferon alfa 2a on malignant mesothelioma. *J Interferon Res*. 1993;13(1):9–12.
13. Kolek V, Fialová J, Petřek M et al. Význam sledování alveolárních změn u pracovníků s azbestem. *Prac. Léč*. 1996;48:79–84.
14. Kolls J, Freeman S, Ramesh R et al. The treatment of malignant pleural mesothelioma with gene modified cancer cells: a phase I study. *Am J Respir Care Med*. 1998;157:563.
15. NCCN Guidelines TM vision 1.2012 Panel Members Malignant pleural Mesothelioma 2011.
16. Palatka K, Kolek V, Dušek J. Zkušenosti s diagnostikou a léčbou maligního mezoteliomu. *Stud. Pneumol. Phtiseol*. 2001;61:258–61.
17. Palatka K, Kolek V, Tichý T et al. Zkušenosti s diagnostikou a léčbou maligního mezoteliomu, srovnání období 1990–1999 a 2000–2004. *Stud. Pneumol. Phtiseol*. 2007;67:188–93.
18. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(4):788–95.
19. Scherpereel A, Astoul P, Baas P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur. Respir. J*. 2010;35(3):479–95.
20. Stahel RA et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *An Onco*. 2010;21(S5):126–28.
21. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(1):54–63.
22. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK et al., editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC press: 2004.
23. Vogelzang NJ et al. Trimetrexate in malignant mesothelioma: a cancer and leukemia group B phase II study. *J Clin Oncol*. 1994;12(7):1436–42.
24. Vogelzang NJ, Rusthoven J, Symanowski J et al. A phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2636–44.
25. Wagner E. Das Tuberkelähnliche Lymphadenom. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlopheild*. 1870;2:495–525.
26. Wagner JC et al. Asbestos Dust and Malignancy. *Proceedings of the XIV International Conference of Occupational Health*. Madrid; Excerpta Medica: 1963. p. 1066–7.
27. Wagner JC. The discovery of the association of mesotheliomas and asbestos exposure. *Eur Respir Rev*. 1993;3(11):9–11.
28. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*. 2004;24(1):105–19.
29. Wedler HW. Asbestose und Lungenkrebs. *Deutsche Med. Wochenschr*. 1943;69:575–6.
30. Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP et al., editors. TNM Atlas 5th edn. Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours. UICC. Springer; 2004. p. 169–76.
31. Galateau-Salle, CHURG A, ROGLI V, et al. On behalf of the World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura: 2015 WHO Classification of Tumors of the Pleura, *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;11(2):142–53.

TABULKY A OBRÁZKY

■ **Tabulka 7.10** Imunohistochemické metody k odlišení epiteloidního mezoteliomu od adenokarcinomu

Protilátka	Aktuální hodnota	MPM	Pozitivita	Adenokarcinom	Pozitivita
MPM					
Calretinin	podstatný	pozitivní (v jádře a cytoplasmě)	80–100 %	obvykle negativní	5–10 % cytoplasmatické positivity plicního adenokarcinomu
Keratin CK5/6	užitečný	(v jádře a cytoplasmě)	60–100 %	obvykle negativní	2–10 % fokální positivity
WT-1	užitečný	pozitivní (v jádře)	43–93 %	plicní adenokarcinom je negativní	0 %
EMA	užitečný	pozitivní (membranózní)	60–100 %	pozitivní (v cytoplasmě)	70–100 %
Podoplanin	užitečný	pozitivní (membranózní)	80–100 %	obvykle negativní	7 % fokální positivity
Plicní adenokarcinom					
CEA monoklonální	velmi užitečný	téměř bez výjimek negativní	0 %	pozitivní (v cytoplasmě)	50–90 %
CD15	užitečný	nikdy není vyjádřen u MPM	0 %	pozitivní (membranózní)	50–70 % fokálně pozitivní
Ber-EP4	velmi užitečný	pozitivní nebo negativní (membranózní)	Až do 20 % může být fokálně pozitivní	pozitivní (membranózní)	95–100 %
TTF-1	velmi užitečný	nikdy není vyjádřen	0 %	pozitivní (v jádře)	70–85 % plicního adenokarcinomu
B72.3	velmi užitečný	vzácně pozitivní	< 1 %	pozitivní (v cytoplasmě)	70–85 % plicního adenokarcinomu
Karcinom prsu					
ER	velmi užitečný	nikdy není vyjádřen u MPM	0 %	pozitivní skvrnitost jader?	~ 70 %

CK5/6 – cytokeratin 5/6; WT-1 – Wilms tumour antigen-1; EMA – epithelial membrane antigen; CEA – carcinoembryonic antigen; TTF-1 – thyroid transcription factor-1; ER – endoplasmic reticulum marker

■ **Tabulka 7.11** Imunohistochemické metody k odlišení sarkomatoidního mezoteliomu od skvamózního karcinomu a karcinomu přechodových buněk

Protilátka	Aktuální hodnota	MPM	Pozitivita	Skvamózní karcinom a karcinom přechodových buněk	Pozitivita
MPM					
Calretinin	užitečný	pozitivní (silně v jádře a cytoplasmě)	80–100 %	obvykle cytoplasmatická pozitivita	5–40 %
Keratin CK5/6	neužitečný	pozitivní (v cytoplasmě)	60–100 %	cytoplasmatická pozitivita	100 %
WT-1	velmi užitečný	pozitivní (v jádře)	43–93 %	negativní	0 %
Karcinom skvamózních buněk					
p63	velmi užitečný	Téměř vždy negativní	0 %	pozitivní (v jádře)	~ 100 %
Ber-EP4	užitečný	pozitivní nebo negativní	Až do 20 % pozitivní	pozitivní (v cytoplasmě)	80–100 %
MOC 31	užitečný	pozitivní nebo negativní (fokální membranózní skvrnitost)	2–10 %	pozitivní (membranózní)	97–100 %

CK5/6 – cytokeratin 5/6; WT-1 – Wilms tumour antigen-1