

MACIEJ STUKAN, MAŁGORZATA PIETRZAK-STUKAN, MARCIN LIRO, HANNA OLSZEWSKA,
JANUSZ EMERICH

Case Report of Disseminated Malignant Mesothelioma of Peritoneum with Aggressive Clinical Course

Agresywny przebieg kliniczny międzybłoniaka złośliwego otrzewnej – opis przypadku

Klinika Ginekologii AM w Gdańsku

Streszczenie

Międzybłoniak złośliwy otrzewnej jest nowotworem o dużej złośliwości, a średnia przeżycia od rozpoznania wynosi 12 miesięcy. Możliwości leczenia obejmują chirurgię i chemioterapię. Odpowiedź na zastosowane leczenie jest obserwowana u 10–30% pacjentów. Autorzy opisali przypadek 48-letniej chorej, u której rozpoznano międzybłoniaka złośliwego otrzewnej. Chora zgłosiła się do szpitala z bólem brzucha, podwyższoną temperaturą ciała i kaszlem. Po badaniu przedmiotowym wstępnie zdiagnozowano ropień miednicy małej. Dwa i pół miesiąca przed przyjęciem chora przeżyła zabieg wycięcia macicy z przydatkami z powodu łagodnego guza jajnika. Po wykonaniu angiotomografii stwierdzono zatorowość płucną. W badaniu ultrasonograficznym podejrzewano ropień miednicy małej. Chora była leczona zachowawczo, ale jej stan pogarszał się i po kilku dniach stwierdzono wodobrzusze, utrzymywała się podwyższona temperatura ciała. Wykonano relaparotomię i stwierdzono rozsiany proces nowotworowy obejmujący wszystkie narządy jamy brzusznej. Wykonano optymalną cytoredukcję z pozostawieniem zmian mniejszych niż 2 cm. W przebiegu pooperacyjnym utrzymywała się podwyższona temperatura ciała do 39°C, nie stwierdzano innych cech, ognisk ani źródła zakażenia. W badaniu histopatologicznym rozpoznano międzybłoniaka złośliwego, a konsultacja preparatów z wcześniejszej operacji potwierdziła łagodny charakter guza jajnika. W 13. dobie po zabiegu chora otrzymała cisplatynę dożylnie i została wypisana do domu w stanie dość dobrym. Dwa dni później nastąpił zgon z powodu zatoru płucnego. Opisany przypadek przedstawia agresywny przebieg kliniczny międzybłoniaka złośliwego z zatorowością płucną (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 1, 199–202).

Słowa kluczowe: *mesothelioma malignum*, zatorowość płucna.

Abstract

A case report of disseminated malignant mesothelioma of peritoneum with aggressive clinical course. Malignant mesothelioma of peritoneum is a very aggressive neoplasm, with mean survival time of 12 months. The treatment of the disease is based on surgery followed by chemotherapy, and response rate for treatment is about 10–30%. We describe a case of 48-year-old woman who was admitted with abdominal pain, temperature and cough, two and a half months after total abdominal hysterectomy and bilateral oophorectomy for benign ovarian tumor. First clinical diagnosis was pelvis abscess. Later, using angiotomography we diagnosed pulmonary embolism and she was treated with antibiotics and heparin. General conditions were getting worse, after few days she developed ascites, fever, abdominal pain and distention were also present. In ultrasonographic examination pelvic abscess was suspected. Relaparotomy was performed and disseminated neoplastic disease involving all abdominal organs with ascites was diagnosed. Optimal cytoreductive surgery was performed with residual disease of diameter less than 2 cm. Postoperative course was complicated by fever to 39°C, and no other signs of infection were detected. Histology of abdominal tumors was mesothelioma malignum. On 13th day after surgery she received cisplatin *i.v.*, and left hospital in a quite good condition. She died of pulmonary embolism two days later (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 1, 199–202).

Key words: *mesothelioma*, *peritoneum*, embolism, fever.

Międzybłoniak złośliwy jest pierwotnym nowotworem otrzewnej o dużej złośliwości. Najczęściej występuje w opłucnej i otrzewnej jamy brzu-

szej. Na świecie notuje się około jeden przypadek na 1 000 000, z czego około jedna piąta do jednej trzeciej to pierwotny nowotwór otrzewnej [1]. Śre-

dnia przeżycia najczęściej nie przekracza 12 miesięcy. Jeden rok przeżywa 14–50% [2]. Dotychczas nie poznano dokładnie patogenetycznej biologii nowotworu, nie wyznaczono standardów w diagnostyce i leczeniu tej choroby. W terapii stosuje się leczenie chirurgiczne i chemioterapię, chociaż średni odsetek odpowiedzi na leczenie chemiczne wynosi 10–30%. Wciąż są podejmowane badania naukowe w kierunku ustalenia najlepszego schematu postępowania [3]. Autorzy opisują przypadek chorej z rozpoznaniem *mesothelioma malignum* o bardzo burzliwym i agresywnym przebiegu klinicznym.

Opis przypadku

Chora, lat 48, została przyjęta do Kliniki Ginekologii dnia 15.11.2004 r., dwa i pół miesiąca po zabiegu wycięcia macicy z przydatkami, z objawami bólów podbrzusza, trwających od miesiąca stanów podgorączkowych (do 38°C) i wzdęciami. Zgłaszała także suchy kaszel. Stolec i mocz oddawała regularnie. W badaniu fizykalnym stwierdzano: wzdęty brzuch, twardość w prawym podżebrzu bez obrony mięśniowej, objawy otrzewnowe ujemne, obecna perystaltyka, brak cech duszności, nad płucami opuk jawny, szmer pęcherzykowy fizjologiczny. Akcja serca była miarowa, tony czyste, prawidłowo akcentowane. Nie stwierdzano powiększonych węzłów chłonnych. Ciśnienie tętnicze wynosiło 120/80 mm Hg, akcja serca 76/min, waga ciała 65 kg, a wzrost 172 cm. W badaniu ginekologicznym nad szyjnym pochwy odnotowano badalny niebolesny naciek o szerokości 3 palców po stronie lewej i prawej. Badaniem przez odbyt potwierdzono obecność zmiany wyczuwalnej w zatoce Douglasa z uciskiem na przednią ścianę prostopadłą. Po kilku dniach stwierdzano narastające wodobrzusze.

W wywiadzie pacjentka podała, że dwa miesiące przed przyjęciem (01.09.2004) przeżyła zabieg wycięcia macicy z przydatkami z powodu macicy mięśniakowatej i guza jajnika. Przed tą operacją stężenie markera nowotworowego Ca125 wynosiło $63,3 \times 10^3$ U/l. Makroskopowo stwierdzono torbiel jajnika lewego o wymiarach $18 \times 15 \times 13$ cm, o gładkiej, kremowej powierzchni, z wyraźnym rysunkiem naczyń, jajowód długości 12 cm, średnicy 0,5 cm. Pozostałe narządy jamy brzusznej były bez zmian. W badaniu histologicznym preparatu stwierdzono: torbiel surowiczą jajnika lewego z brodawkowatością wewnętrzną, rozrost guzowy *mezotelium* krezki (*adenomatoid tumor*) jajowodu lewego, w przydatkach prawych brodawkowatość zewnętrzną jajnika, mięśniaki trzonu macicy. W stanie ogólnym dobrym pacjentkę wypisano do domu.

Wywiad chorej w kierunku wcześniejszego narażenia na kontakt z azbestem był ujemny.

Półtora miesiąca po zabiegu wycięcia macicy z przydatkami chora zaczęła odczuwać tępe bóle brzucha po stronie prawej, wymagające przyjmowania leków przeciwbólowych, nie gorączkowała. Diagnozowana przez lekarza gastroenterologa z rozpoznaniem zespołu jelita drażliwego została odesłana do domu z zaleceniem leczenia objawowego. Dnia 15.11.2004 r. ponownie była konsultowana przez lekarza internistę. Wykonano gastrokopię, nie stwierdzając odchyłań od normy, jednak ze względu na utrzymujące się dolegliwości bólowe podbrzusza i stan podgorączkowy 37–38°C, trwający miesiąc, chorą skierowano do szpitala.

W dniu przyjęcia wykonano badania dodatkowe, w których stwierdzono niedokrwistość (Hb – 5,9 mmol/l, Hct – 0,30), nadpłytkowość (Plt – 706 Gpt/l), OB – 105/h, białko C-reaktywne (CRP) – 156,9 mg/l, oraz zaburzenia układu krzepnięcia (fibrinogen – 8,06 g/l, D-dimery – 1807 mg/l). Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej przy przyjęciu wykazało w miernej ilości obecność wolnego płynu międzypętlowo, w otoczeniu wątroby i śledziony, w miednicy małej stan po usunięciu macicy z przydatkami i patologiczny otorebkowany zbiornik płynu o średnicy około 8 cm, z „gęstą” treścią. Wykonano badanie angiostomografii komputerowej klatki piersiowej i stwierdzono w obrębie lewej tętnicy płucnej do płata górnego oraz w tętnicy pośredniej po stronie prawej widoczne kilkumilimetrowe ubytki wypełnienia mogące odpowiadać materiałowi zatorowemu. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych i TK rozpoznano zatorowość płucną i zastosowano leczenie drobnocząsteczkową heparyną. W kolejnym badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono zbiornik gęstego płynu w miednicy, widoczny międzypętlowo o średnicy 7 cm oraz zwiększenie ilości wolnego płynu w jamie brzusznej w porównaniu z poprzednim badaniem. Ostatecznie, obraz odpowiadał podejrzeniu ropnia miednicy małej. W badaniu RTG jamy brzusznej nie stwierdzano cech niedrożności lub perforacji przewodu pokarmowego. Chora otrzymywała antybiotyki od dnia przyjęcia. Stan ogólny pogarszał się w ciągu kolejnych dni leczenia zachowawczego. Utrzymywała się podwyższona ciepłota ciała do 38,5°C i bóle brzucha. Podjęto decyzję o wykonaniu zabiegu operacyjnego.

Ze względu na podejrzenie ropnia w miednicy małej i systematycznego pogarszania się stanu chorej dnia 25.11.2004 r. wykonano relaparotomię i stwierdzono około 4 litry płynu koloru słomkowego, deskowaty naciek nowotworowy sieci większej, naciek podstawy wyrostka robaczkowego, płaski naciek u podstawy krezki jelita cienkiego nieupośledzający drożności przewodu pokar-

mowego, liczne guzki średnicy do 2 cm na otrzewnej ściennej obustronnie i w krezce jelita cienkiego, guzki średnicy do 1 cm na powierzchni wątroby i otrzewnej kopuły przepony. Wykonano zabieg optymalnej cytoredukcji, usuwając sieć większą, wyrostek robaczkowy i wszystkie większe niż 2 cm zmiany. Wynik badania histologicznego dożąnego potwierdzał rozpoznanie – ogniska raka. W przebiegu pooperacyjnym chora gorączkowała do 39°C. Poza tym klinicznie nie było znaczących odchyień od normy. W badaniu fizykalnym i badaniach dodatkowych nie stwierdzono, aby przyczyną gorączki mogło być zakażenie. Przez cały czas chora otrzymywała preparaty drobnocząsteczkowej heparyny. Dnia 7.12.2004 r. otrzymano wynik badania histologicznego, w którym stwierdzono utkanie międzybłoniaka złośliwego, odczyn immunologiczne: laminina (+), keratyna (+++), desmina (++), vimentyna (+++), błękit alcjanu ujawnił obecność mps kwaśnych w zrębie, odczyn pAs był negatywny. Dnia 8.12.2004 r. po konsultacji onkologicznej podano chorej cisplatynę dożylnie w dawce 75 mg/m². Pacjentka została wypisana do domu w stanie dobrym następnego dnia, z zaleceniem zgłoszenia się na kolejny kurs chemioterapii. Dnia 9.12.2004 nastąpił nagły zgon chorej, prawdopodobnie z powodu zatorowości płucnej.

Omówienie

Międzybłoniak złośliwy jest nowotworem o dużej złośliwości. Nieznana jest dokładnie patogenеза i naturalna biologia tego nowotworu. Według literatury w 80% przypadków czynnikiem odpowiedzialnym za powstanie choroby są włókna azbestu, a choroba rozwija się po długim okresie latencji od czasu kontaktu z tym czynnikiem – średnio 32 lata (dotyczy to głównie międzybłoniaka opłucnej). Pozostałe 20% przypadków ma niejasną etiologię. Podkreśla się znaczenie wielu czynników, z których należy wymienić wirus SV40 i czynniki wzrostu nabłonka (EGF), płytek krwi, hepatocytów i keratocytów oraz TNF [4]. Sebbag et al. [5] analizowali 33 chorych na typ otrzewnowy międzybłoniaka złośliwego – 10 kobiet i 23 mężczyzn. Z wywiadu wynikało, że 5 chorych było narażonych na kontakt z azbestem, a 13 miało obciążony wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych.

Sugarbaker et al. [1] opisali 51 przypadków międzybłoniaka złośliwego otrzewnej i zauważyli, że chore można podzielić na dwie grupy w zależności od objawów: pierwsza to pacjentki z bólem brzucha, najczęściej związanym z dominującą masą guza i z małą ilością lub brakiem wodobrzusza, druga to chore bez wyraźnego bólu brzucha, ale

z cechami wodobrzusza i powiększenia obwodu brzucha. Steffen et al. [6], analizując objawy badanych chorych z typem otrzewnowym międzybłoniaka, podali, że pierwszymi obserwowanymi objawami choroby były: utrata masy ciała, nudności i podwyższona temperatura ciała bez uchwytnej przyczyny. Ból i powiększenie obwodu brzucha występowały w zaawansowanym stadium choroby. Eltabbakh et al. [7] oceniali retrospektywnie 15 chorych i stwierdzili, że ból brzucha występował u 40%, wodobrzusze – 60%, badalne zmiany guzowate w miednicy małej lub jamie brzusznej u 93%, trombocytoza u 27%, a choroba zakrzepowo-zatorową u 3 z 15 pacjentek (20%).

Chora opisywana przez autorów zgłosiła się z powodu podwyższonej ciepłoty ciała, bólów brzucha o średnim nasileniu, wzdęcia brzucha, do którego później dołączyło się wodobrzusze. Zdiagnozowano zatorowość płucną. Zgłaszane objawy pozostają w zgodzie z danymi z literatury, zwraca jednak uwagę wyjątkowo krótki czas narastania objawów i dramatycznie przebiegająca zatorowość płucna, pomimo leczenia zachowawczego. Dodatkowym utrudnieniem w diagnostyce był przebieg, w krótkim czasie w przeszłości, zabieg operacyjny, podczas którego dokonano szczegółowego badania jamy brzusznej i stwierdzono tylko guz jajnika, który w badaniu histologicznym okazał się zmianą łagodną. Przy przyjęciu do kliniki podejrzewano proces zapalny miednicy małej. Wskazywać na to mogły objawy i wyniki badań dodatkowych. Do relaparotomii nie potwierdzono rozpoznania. Po niespełna 3 miesiącach od operacji wycięcia macicy z przydatkami, podczas której stwierdzano tylko guz jajnika, otwarto jamę brzuszną ponownie i stwierdzono zaawansowany proces nowotworowy obejmujący wszystkie narządy jamy brzusznej, makroskopowo podobny do raka jajnika w stopniu zaawansowania IIIc. Świadczy to o bardzo dużej złośliwości i agresywności nowotworu międzybłoniaka złośliwego. Podejrzenie pomyłki w badaniu histologicznym z dnia 1.09.2004 wykluczono, preparaty były konsultowane przez dwóch doświadczonych histopatologów. Podczas zabiegu wykonano optymalną cytoredukcję, pozostawiając w jamie brzusznej rozsiane zmiany mniejsze niż 2 cm.

W literaturze podkreśla się istotne znaczenie agresywnej chirurgii w leczeniu *mesothelioma*. Hotta et al. [8] opisuje 63-letniego chorego, u którego wykonano prawostronną hemikolektomię, częściowe wycięcie jelita cienkiego, sieci większej, wycięcie otrzewnej jamy brzusznej z pozostawieniem cewnika do chemioterapii do otrzewnowej. Wielolekowe leczenie polegało na podaniu cisplatyny dootrzewnowo i 5-fluorouracylu na zmianę z mitomycyną dożylnie. Chory przeżył 46 miesięcy, będąc w dalszym ciągu pod

ściłą obserwacją kliniczną. Eltabbakh et al. [7] stwierdzili, że chorzy, których poddano zabiegowi cytoredukcyjnemu przeżyli dłużej niż ci, u których pobrano tylko wycinki do badania histologicznego (13,5 vs. 6,0 miesięcy).

Chemioterapia jest stosowana w leczeniu *mesothelioma*. Chorzy poddani leczeniu cytostatykami przeżywają średnio 29 miesięcy w porównaniu z nieleczonymi uzupełniająco, u których odnotowano przeżycie miesięczne. Podejmowano próby leczenia różnymi schematami chemioterapii, ale zarówno monoterapia oparta na pochodnych platyny, jak i schematy dwulekowe nie przynosiły pożądanego rezultatu – odpowiedź na leczenie uzyskiwano u 10–30% chorych [3]. Znany jest tylko jeden schemat dwulekowy, który z powodu znacząco lepszej skuteczności niż dotychczasowe był oceniany w badaniach klinicznych III fazy. Jest to pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną. Wykorzystując te skojarzone leki uzyskano odpowiedź u 41,3% chorych w porównaniu z 16,7% dla ramienia kontrolnego z cisplatyną. W badaniu przeprowadzonym u chorych na międzybłoniaka opłucnej wykazano wydłużenie czasu przeżycia (12,1 vs. 9,3 miesiąca) [9].

W dwóch dużych programach badawczych w USA i Europie określano czynniki prognostyczne

ne w międzybłoniaku złośliwym. Według Herdona et al. chorzy w wieku do 49 lat, w dobrym stanie ogólnym (PS = 0) rokowują najlepiej – średnie przeżycie to 13,9 miesięcy w porównaniu z grupą o złym rokowaniu i średnim czasie przeżycia 1,4 miesiąca. Dwa czynniki o negatywnym znaczeniu prognostycznym to zły stan ogólny (PS = 1 i 2) i leukocytoza powyżej 15,6/ul (badano 337 chorych) [2]. Fennel et al. [10] na podstawie analizy retrospektywnej 145 danych wyznaczyli 3 niezależne czynniki mające wartość prognostyczną: liczbę leukocytów, stan ogólny chorego i typ histologiczny (mięsakowaty). Stan ogólny chorej opisanej przez autorów artykułu określono na PS = 2, a jej wiek wynosił 48 lat.

Opisany w niniejszym artykule przypadek chorej na międzybłoniaka otrzewnej przedstawia bardzo agresywną postać tego nowotworu. Choroba pojawiła się i postępowała w bardzo krótkim czasie. Pomimo radykalnego leczenia chirurgicznego i podania chemioterapii, chora zmarła w krótkim czasie od rozpoznania. Poważną chorobą współistniejącą z nowotworem była zatorowość płucna, która ostatecznie doprowadziła do zgonu chorej, pomimo, wydawałaby się, prawidłowego i agresywnego leczenia zarówno chirurgicznego, jak i zachowawczego.

Piśmiennictwo

- [1] Sugarbaker PH, Acherman YI, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Stuart OA, Marchettini P, Yoo D: Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: The Washington Cancer Institute experience. *Semin Oncol* 2002, 29, 51–61.
- [2] Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ: Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998, 113, 723–731.
- [3] Tomek S, Manegold C: Chemotherapy for malignant pleural *mesothelioma*: past results and recent developments. *Lung Cancer* 2004, 45, Suppl. 1, 103–119.
- [4] Jaurand MC: Mesothelioma pathogenesis, facts and expectations. *Pathol Biol (Paris)* 2005, 53, 41–44.
- [5] Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH: Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg* 2000, 87, 1587–1593.
- [6] Steffen HM, Wambach G, Hoffmann A, Jaursch-Hancke C, Kaufmann W: Diagnosis and therapy of malignant peritoneal mesothelioma. *Med Klin (Munich)* 1989, 84, 469–473.
- [7] Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, Intengen ME: Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 1999, 70, 6–12.
- [8] Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, Tanimura H, Tsubota YT: Chemotherapy and serum hyaluronic acid levels in malignant peritoneal mesothelioma. *Hepatogastroenterology* 2004, 51, 1073–1083.
- [9] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003, 21, 2636–2644.
- [10] Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, Dhaliwal K, Gower N, Steele J, Rudd R: Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005, 23, 184–189.

Adres do korespondencji:

Maciej Stukan
Instytut Położnictwa i Chorób Kobiety AM
ul. Kliniczna 1a
80-402 Gdańsk
e-mail: stukan@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.06.2005 r.
Po recenzji: 20.08.2005 r.
Zaakceptowano do druku: 28.08.2005 r.

Received: 29.06.2005
Revised: 20.08.2005
Accepted: 28.08.2005

