

Maja Jerše¹

Primarni tumorji plevre

Primary Tumours of the Pleura

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mezoteliom, azbest, plevra, mezenhimski, limfom

Primarne maligne tumorje plevre razvrstimo v maligne mezoteliome, mezenhimske tumorje in primarne limfome. Incidenca malignega plevralnega mezotelioma se povečuje v večjem delu sveta in je agresiven, na terapijo odporen tumor. Njegova natančna prevalenca je neznana, ocenjena pa je na manj kot 1 % rakavih obolenj. Tumorji imajo visoko specifično vzročno povezavo z azbestom, saj več kot 80 % mezoteliomov lahko pripišemo izpostavljenosti azbestu. Latentno obdobje od azbestne izpostavljenosti do razvoja tumorja je 20–40 let. Pojavljajo se sicer tudi mezoteliomi nejasne (idiopatske) etiologije, vendar so zelo redki in jih je manj kot en primer na milijon populacije. Tumorji nastanejo navadno med peto in sedmo dekada, pretežno pri moških. Na zgodnji stopnji razvoja tumorja se pojavijo na parietalni plevri drobni vozlički, ki se sčasoma razširijo preko celotne plevralne površine in obdajo celoten pljučni parenhim. Pacienti so zasopli, z bolečinami v prsih s plevralnim izlivom. Mezoteliome lahko histološko razporedimo med epitelioidne, sarkomatoide, dezmozoplastične in bifazne oblike. Povprečno preživetje je okoli enega leta. Primarni mezenhimski tumorji plevre in limfomi so redke neoplazme, pretežno z agresivnim potekom in kratkim obdobjem preživetja.

359

ABSTRACT

KEY WORDS: mesothelioma, asbestos, pleura, mesenchymal, lymphoma

Primary malignant tumours of the pleura are classified into malignant mesotheliomas, mesenchymal tumours and primary lymphomas. The incidence of malignant pleural mesothelioma is increasing throughout most of the world and is an aggressive, treatment-resistant tumour. Its exact prevalence is unknown but it is estimated that represent less than 1% of all cancers. It has a highly specific causal relationship with asbestos and more than 80% of mesotheliomas are attributable to asbestos exposure. The latency period from asbestos exposure to development of the tumour is 20–40 years. Mesotheliomas with indeterminate (idiopathic) aetiology (without asbestos exposure) also occur but are very rare, less than 1 per million. Tumour usually presents in the fifth to seventh decade, mostly in men. At an early stage of tumour development small nodules are found in the parietal pleura that eventually extend along the whole pleural surface and tumour encloses the entire lung parenchyma. Patients typically present with breathlessness and chest pain with pleural effusions. Mesotheliomas can be categorized histologically as epithelioid, sarcomatoid, desmoplastic and biphasic type. Median survival time is about one year. Primary mesenchymal tumours of pleura and lymphomas are rare neoplasms most of them with aggressive behaviour and short survival period.

¹ Asist. dr. Maja Jerše, dr. dent. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; maja.jerse@mf.uni-lj.si

UVOD

Primarni maligni tumorji plevre so zelo redki tumorji in predstavljajo manj kot 1 % vseh pljučnih malignomov, čeprav se v zadnjih letih zvišuje incidenca mezoteliomov, in to predvsem azbestu izpostavljeni skupini ljudi.

Svetovna zdravstvena organizacija (angl. *World Health Organisation*, WHO) med najpomembnejše primarne maligne tumorje plevre uvršča naslednje malignome: mezoteliome, mezenhimske tumorje plevre in primarne plevralne limfome. Natančneje WHO razvrstitev vseh primarnih tumorjev plevre prikazuje tabela 1 (1).

Tabela 1. Razvrstitev primarnih tumorjev plevre (po WHO klasifikaciji) (1).

MEZOTELIOMI	epiteloidni (difuzni) sarkomatoidni (difuzni) dezmozoplastični (difuzni) bifazni (difuzni) dobro diferencirani papilarni mezoteliom* lokalizirani maligni mezoteliomi*
MEZENHIMSKI TUMORJI	epiteloidni hemangioendoteliomi/angiosarkomi sinovialni sarkomi solitarni fibrozni tumorji* dezmozoplastični okroglocelični tumorji
LIMFOMI	primarni limfomi s plevralnim izlivom s pitorakosom povezani primarni limfomi plevre

* **Opomba.** Dobro diferencirani papilarni mezoteliomi so izjemno redki tumorji, opisanih je manj kot 100 primerov, in imajo v nasprotju z drugimi razvrščenimi primarnimi tumorji plevre precej bolj benignen klinični potek in dolgo preživetje, zato jih je potrebno razločevati od difuznega malignega mezotelioma. Ugodno prognozo, vendar le ob zgodnjem odkritju in natančni resekciji, imajo lahko lokalizirani maligni mezoteliomi, a so zelo redki tumorji. V skupini primarnih mezenhimskih tumorjev SFT nekateri prištevajo zgolj med benigne tumorje, vendar se je izkazalo, da je 20 % malignih, ki se širijo v regionalne in celo oddaljene bezgavke in organe.

MALIGNI MEZOTELIOMI

Maligne mezoteliome lahko v grobem razdelimo v difuzne in lokalizirane, slednji so zelo redki tumorji in imajo lahko pri zgodnjem

odkritju in natančni kirurški resekciji ugodno prognozo. V redkih primerih pa se lahko izkažejo tudi za začetno fazo difuzne oblike malignega mezotelioma.

DIFUZNI MALIGNI MEZOTELIOM

Definicija

Difuzni maligni mezoteliom, imenovan tudi maligni mezoteliom ali le mezoteliom, je maligni tumor, ki vznikne iz mezotelnih celic v pleuri in ima difuzni rastni vzorec.

Epidemiologija

Mezoteliomi se ponavadi pojavljajo pri starejših pacientih okoli 60. leta starosti. Incidenca mezotelioma se je zviševala predvsem v drugi polovici 20. stoletja in se v različnih predelih sveta razlikuje. Najvišja je v Severni Ameriki, kjer je razmerje med moškimi in ženskami 9 : 1; v ZDA diagnosticirajo kar 2.000–3.000 novih primerov vsako leto (2, 3).

V Avstraliji je incidenca zelo visoka in je leta 2000 znašala kar 60 obolelih moških/milijon prebivalcev ter 11/milijon pri ženskah (4). V Evropi pa je razmerje med obolelimi moškimi in ženskami med 3 : 1 do 5 : 1 (2). Znansveniki so predvidevali visok porast incidence v prvih dekadah 21. stoletja (predvsem v obdobju med 2010 in 2020) in bi bilo po napovedih kar 250.000 obolelih v naslednjih 40 letih (5). Tak porast incidence naj bi bil posledica močno razširjene uporabe azbesta v preteklem stoletju. Objavljene analize incidence mezotelioma po posameznih področjih po Evropi, ocenjene na 100.000 prebivalcev, kažejo naslednje rezultate (6): Velika Britanija 7,4–8,8 pri moških in 0,8–1,3 pri ženskah; Španija, Nemčija in Irska 1–1,9 pri moških in 0,2–0,5 pri ženskah; preostala Zahodna Evropa 2,9–4,2 pri moških in 0,7–1,3 pri ženskah. Ocenjujejo, da naj bi v Zahodni Evropi v 30 letih kar četrto milijona prebivalstva umrlo zaradi mezotelioma (7). Manjša incidenca mezoteliomov pa se pojavlja v Vzhodni Evropi: 0,6–1,0/100.000 za moške in le 0,3–0,5/100.000 za ženske (2).

Umrljivost obolelih z mezoteliomom je 100 % s povprečno dolžino preživetja okoli enega leta po diagnosticiranju (2). Le v redkih primerih izredno zgodnjega odkritja in tri-

modalni terapiji z ekstrapleuralno pnevmonektomijo, obsevanjem in kemoterapijo so prognoze lahko nekoliko bolj vzpodbudne.

Etiologija

V industrializiranih deželah je preko 90 % mezoteliomov povezanih s predhodno izpostavljenostjo azbestu. Mezotelne celice so 10–100 krat bolj občutljive na citotoksični učinek azbesta kot normalni bronhialni epitel (8). Latentno obdobje do razvoja bolezni je navadno dolgo, traja 30–40 let, najmanj pa vsaj 15–20 let (9).

Vrste azbestnih vlaken in njihov vpliv na razvoj mezotelioma

Nekatere vrste azbestnih vlaken (glej tudi poglavje o azbestozi) bistveno bolj prispevajo k razvoju mezotelioma kot druga. Dokazano je, da amfibolni azbesti (krocidolit – modri azbest, amozit – rjavi azbest, antofilit, aktinolit, tremolit) veliko bolj zvišujejo možnost razvoja mezotelioma kot serpentinini (krizotil – beli azbest), npr. razmerje tveganja med krocidolitom : amozitom : krizotilom je kar 500 : 100 : 1 (10).

Latentna doba pri razvoju mezotelioma

V nasprotju z dejstvom, da prenehanje kajenja zmanjša tveganje razvoja pljučnega raka in se tveganje izenači z nekadilci po 20–25 letih po prenehanju kajenja, se tveganje za razvoj mezotelioma prične dvigati šele 10–15 let po prvi izpostavljenosti azbestu, in to progresivno, ne glede na to, če delavca oz. posameznika umaknemo iz ogrožujočega okolja (9, 11). To verjetno lahko pripišemo večletnemu kopičenju azbestnih vlaken v pljučih, saj izčiščenje (angl. *clearance*) npr. krocidolita iz pljučnega tkiva, ki je sicer komercialno najpogostejše uporabljeno azbestno vlakno, znaša približno 10 % na leto (9).

Kajenje in mezoteliom

Kajenja ne povezujejo z višjo incidenco mezoteliomov (12, 13).

Patogeneza

Predlagani patogenetski mehanizmi, s katerimi azbestna vlakna vplivajo na razvoj mezotelioma, so:

- Iritacija (draženje) plevre z azbestnimi vlakni. Svojevrsna oblika ter določeno razmerje med dolžino in premerom vlaken omogoča azbestnim vlaknom globlje prodiranje in pljuča (14, 15). Najnevarnejša so dolga (okoli 8 μm) in tanka vlakna (premera pod 0,5 μm) (8). Imajo namreč dolgo biopersistenco v plevri, poškodujejo mezotelno površino, povzročajo ponavljajoče se cikle reparacije, vnetja in ponovne poškodbe, kar vpliva na brazgotinjenje in poškodbo DNA v mezotelnih celicah ter s tem vznik mezotelioma.
- Azbestna vlakna ovirajo normalno mitotško aktivnost, in sicer prizadenejo delitveno vreteno, kar vodi v aneuploidijo in kromosomsko okvaro, ki je značilna za mezoteliom (16).
- Azbestna vlakna pospešujejo nastanek kisikovih radikalov, ki povzročijo cepljenje dvojne vijačnice DNA v mezotelnih celicah (17).
- Azbestna vlakna vplivajo na neprestano kinazno aktivnost, ki zvišuje izražanje protoonkogenov (FOS in JUN) v mezotelnih celicah. Dokazali so, da preprečevanje delovanja TGF- β (angl. *transforming growth factor-beta*) in PDGF-A (angl. *platelet derived growth factor A*) rastnih dejavnikov deloma zavre razrast mezotelioma (18, 19).
- V zadnjem času je vse več dokazov, da k razvoju mezotelioma lahko prispeva tudi SV40 (angl. *Simian monkey virus* 40), ki ga uvrščajo med onkogene DNA viruse (20). SV40 proizvaja dva onkogene proteina: veliki T in mali t antigen. Virusni T-antigen (Tag) deluje po dveh mehanizmih, in sicer po eni strani inaktivira tumorsupresorski gen TP53 in RB in s tem povzroči kromosomsko aberacijo ter omogoči nadaljnjo karcinogenezo. Po drugi strani pa proteinski kompleks Tag-p53-pRb-p300 pridobi lastno onkogeno aktivnost z aktivacijo IGF-1/IGF1R signalne poti. Mali tag pa aktivira MAPK signalno pot ter inducira aktivnost AP-1. SV40 vpliva tudi na telomernost aktivnost in aktivira Notch-1 (21, 22).
- Drugi vzroki, ki pospešujejo možnost razvoja mezotelioma, pa so tudi obsevanja in plevralno brazgotinjenje, ki je lahko povzročeno iatrogeno.

Mehanizem azbestne kancerogeneze

Natančen mehanizem azbestne kancerogeneze sicer še ni povsem razjasnjen. Nekaj inhaliranih azbestnih vlaken ostane v pljučih in le njih manjši del pospeši akumulacijo monocitov in večjernih makrofagov, ki fagocitirajo vlakna. Procesu se pridruži še odlaga proteinov in železa, ki izvira iz razpadlega hemoglobina, pri čemer nastanejo feruginozna (azbestna) telesa. Vendar pa pretežni del azbestnih vlaken ostane »goli«, so brez okolne tkivne reakcije, zato pomembno prispevajo kasnejšemu karcinogenemu učinku. V zadnjem času pripisujejo kritično oz. ključno vlogo pri tumorogenezi predvsem NF- κ B signalni poti ter dejavniku tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) (23). Mononuklearni fagociti se nadalje diferencirajo v makrofage, ki fagocitirajo azbestna vlakna, pri čemer sproščajo TNF- α . Sočasno pa azbestna vlakna izzevoje izločanje TNF- α in receptorjev TNF- α (TNF-R1) tudi v mezotelnih celicah, s čimer pride do parakrinega in avtokrinega učinka (8). TNF- α se veže na svoj receptor in aktivira NF- κ B signalno pot, s tem pa se omogoči mezotelnim celicam preživetje kljub izpostavljenosti škodljivemu azbestu. Azbestna vlakna v mezotelnih celicah tako posredno vplivajo na genotoksičnost z zamenjavo baz, z delecijami in insercijami, z izmenjavami kromatid in kromosomskimi aberacijami. Mezotelne celice kopičijo te poškodbe, a preživijo zaradi stimulirane NF- κ B poti in se sčasoma preobrazijo v maligne mezotelne celice (8). V patogenezo mezotelioma so vključeni tudi TGF- β , ki stimulira rast tumorskih mezotelnih celic, PDGF, ki vpliva na proliferacijo mezotelnih celic, inzulinu podobni rastni dejavnik (angl. *insulin-like growth factor*, IGF), ki vpliva na proliferacijo in migracijo tumorskih celic, žilni endotelni rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) in interlevkina 6 in 8, ki omogočata angiogenezo ter HGF (angl. *hepatocyte growth factor*), ki sodeluje pri migraciji in invazivnosti tumorskih celic (8). Krocidolit lahko sproži tudi avtofosforilacijo receptorja za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), ki stimulira signalno pot ERK1/2 (angl. *extracellular*

signal regulated kinase), kar sproži mitotsko aktivnost mezotelnih celic.

Klinična slika

Mezoteliom prizadene v 80% predvsem moške med šestim in sedmim desetletjem (24). Najpogostejši znak na začetku obolenja je dispneja zaradi plevralnega izliva, kasneje pa se pridružijo še drugi simptomi, kot so bolečina, slabost, mrazenje, znojenje, hujšanje, utrujenost, oslabelost, anoreksija (25). Pri napredovani boleznii nastane lahko tudi spontani pnevmotoraks, redkeje pareza laringealnega živca, sindrom zgornje vene kave (zaradi obstrukcije), mialgija, afonija, disfagija.

Širjenje tumorja

Mezoteliom se navadno širi le lokalno, predvsem v prsno steno, okolno maščevje in mišice, lahko pa tudi preko diafragme v peritonej. Razširi se lahko tudi neposredno v pljučni parenhim (v alveolarne prostore). Redkeje pa se širi v lokalne bezgavke (hilusne, mediastinalne, supraklavikularne), v hrbtenjačo, perikard in kontralateralna pljuča (26). Miliarna diseminacija oz. metastaze v oddaljenih organih so redkejše (27, 28).

Diagnostični postopki

Rentgenogram (RTG) prsnega koša navadno v prvi fazi prikaže obsežen plevralni izliv, ki navadno zasenči zadebeljeno plevro s tumorsko maso. Razsežnost bolezni precej bolje prikažeta računalniška tomografija (angl. *computed tomography*, CT) in magnetnoresonančno slikanje (angl. *magnetic resonance imaging*, MRI) (29). CT ima določene omejitve, saj občasno ne prikaže natančne invazije v vrhnje sloje prsne stene, kot npr. invazijo v interkostalne mišice. PET (angl. *positron emission tomography*) lahko uporabljamo za določanje metastatskega procesa. Vendar opisane preiskave ne morejo natančno opredeliti odsotnosti ali prisotnosti metastatskih razsežnosti v mediastinalnih bezgavkah, ki je pomemben prognostični kazalec glede preživetja (30).

Za potrditev diagnoze je pomembna plevralna biopsija z videotorakoskopijo (VATS). Torakotomija ni priporočljiva diagnostična metoda, ker lahko povzroči implantacijo tumorskih celic v prsno steno (31).

Z mediastinoskopijo lahko vsaj deloma identificiramo metastatsko zajete torakalne bezgavke, vendar je lahko skoraj tretjina metastaz lokalizirana v predelih, nedostopnih za tovrstno preiskavo (29). Pri 50–60% bolnikov pa lahko diagnozo postavimo tudi z obdelavo punkcije plevralnega izliva, medtem ko je pri preostalih pacientih citološki izliv vsaj na začetku bolezni negativen.

Pri kliničnem spremljanju nastanka in tudi progressa bolezni nekateri priporočajo serumska merjenja mezotelina (32). Humani gen za mezotelin kodira številne proteine in je normalno prisoten tako v normalnih mezotelnih celicah kot tudi v tumorskih celicah, kot so mezoteliomi, ovarijski in pankreatični karcinomi. Gen za mezotelin tvori večji, prekursorjski protein, ki se cepi. Eden od produktov cepjenja je tudi 40 kDa glikozilirani, na fosfatidilinozitol vezani protein, ki ostane vezan na celični membrani, kar omogoči epitop – vezavno mesto za nadaljnje imunohistokemične preiskave. Najverjetneje pa pride še do naknadnega cepjenja tega površinskega proteina, pri čemer se sprostito topni peptidi SMRP (angl. *soluble mesothelin related peptides*), ki jih lahko merimo v krvi bolnika. Po nekaterih raziskavah naj bi imele zvišane vrednosti SMRP kar 84% občutljivost in 100% specifičnost. Zvišane vrednosti SMRP naj bi imelo v začetni fazi bolezni vsaj 60% pacientov (29). Vendar so merjene vrednosti zanesljivejše le pri epiteloidni obliki mezotelioma, pri drugih oblikah mezoteliomov, kot npr. pri sarkomatoidni obliki, je vrednost SMRP za merjenje dinamike bolezni prenizka.

V zadnjem času omenjajo kot uporaben označevalec progressa bolezni tudi MPF (angl. *megakaryocyte potentiation factor*), katerega vrednosti naj bi bile zvišane pri kar 90% bolnikov z mezoteliomom (33).

Pomen citologije v diagnostiki mezoteliomov

V industrijskih predelih je vsaj 1% malignih plevralnih izlivov povzročenih z difuznim malignim mezoteliomom. Plevralni izliv pa nastane seveda tudi v sklopu številnih drugih bolezni, ki pa niso povezane z malignim obolenjem. Vzorec plevralnega izliva pri bolniku z mezoteliomom je laboratorijsko eksudat. Čeprav poznamo tri glavne histološke tipe

mezoteliomov (epiteloidni, sarkomatoidni, bifazni), pa v vzorcih plevralnega izliva najdemo maligne celice epiteloidnega tipa mezotelioma, ker se te bistveno bolj spontano luščijo v plevralni prostor. Če se maligne celice v zadostni meri luščijo v plevralni prostor, jih citološko lahko diferenciramo in opredelimo. Vendar pa v zgodnji fazi v 60–70% mezoteliomov v plevralnih izlivih malignih celic ni ali pa je odlučenih malignih celic zelo malo za dokončno potrditev malignosti. Po različnih podatkih iz literature so maligne celice v plevralnem izlivu prisotne v 33–84% (29). Ker lahko benigni reaktivni mezotel od malignega ločimo le na osnovi morfologije, namreč imunocitokemija pri razlikovanju ni v pomoč, je citološka diagnostika plevralnega izliva precej zahtevna in potrebuje izkušenega citopatologa. Maligne mezotelne celice v izlivu se oblikujejo v plaže, morule ali papile. Zanimivo, da so maligne mezotelne celice navadno brez izrazitejših citoloških atipij, ki so sicer tipične za karcinomske celice. Vzorci so navadno hipercelularni na račun ene, precej unimorfne populacije celic. Celice so srednje velikosti in se urejajo precej značilno v tridimenzionalne skupke z brstečim robom. Jedra so nekoliko povečana, jedrna membrana je zabebljena, nepravilna, nukleoli so neizraziti, lahko jih je več, kromatinska struktura pa je groba in neenakomerna (slika 1A). Po drugi strani pa je reaktiven, vnetno spremenjen benigni mezotel lahko prav tako hipercelularen, toda z izrazitejšim pleomorfizmom, citološkimi atipijami, tanko jedrno membrano in z izrazitimi nukleoli ter mitotsko aktivnostjo, v ozadju pa je mešanocelični eksudat. Vendar celice reaktivnega mezotela ne kažejo urejanja v tridimenzionalne skupke.

Analiza plevralnega izliva, diferenciacija celic, z obvezno uporabo dodatnih imunocitokemičnih preiskav (npr. kalretinin, karcinoembrionalni antigen-CEA, CK5/6 itd), je, v kolikor je vzorec ustrezen, lahko uporaben kot dokončna diagnoza za maligni mezoteliom (slika 1B). Seveda pa moramo kot diferencialno diagnozo izključiti tudi karcinoma plevre, predvsem v sklopu metastatskih žleznih karcinomov (primerjaj tudi s sliko 4).

Ker je lahko občutljivost citološke diagnostike plevralnega izliva zaradi opisanih razlo-

gov relativno nizka, lahko v dodatne preiskave vključimo še tankoigelno aspiracijsko biopsijo, rentgensko ali ultrazvočno vodeno, ali bris torakoskopskih biopsij plevre, pljuč, prsne stene in bezgavk.

V kolikor so citološki vzorci neustrezni, nereprezentativni in v kolikor ni mogoče opredeliti, če gre za mezoteliom ali karcinomo plevre, nujno sledi še vzorčenje za histopatološko preiskavo, ki nam omogoči tudi dokončno diagnostiko sarkomatoidnega ali dezmplastičnega tipa mezotelioma. Prav tako pa histološki vzorci omogočijo več materiala za dodatne imunohistokemične ali celo ultrastrukturne preiskave (34–39). Namreč del histoloških vzorcev lahko preusmerimo tudi za elektronsko-mikroskopske (ultrastrukturne) preiskave, ki so občasno potrebne predvsem v diferencialni diagnozi med ločevanjem sarkomatoidnega mezotelioma od fibroznega plevritisa.

Makroskopske značilnosti mezoteliomov

V zgodnji fazi se mezoteliom oblikuje v manjše vozličke na parietalni ali/in visceralni plevri (29). Z napredovanjem bolezni se vozlički zlivajo in pride do zraščanja visceralne in parietalne plevre in posledično skrčenja pljuč. Tumor lahko meri v debelino več cm in je lahko želatinozne ali čvrste konsisten- ce (40). Navadno se po interlobarni fisuri raz-

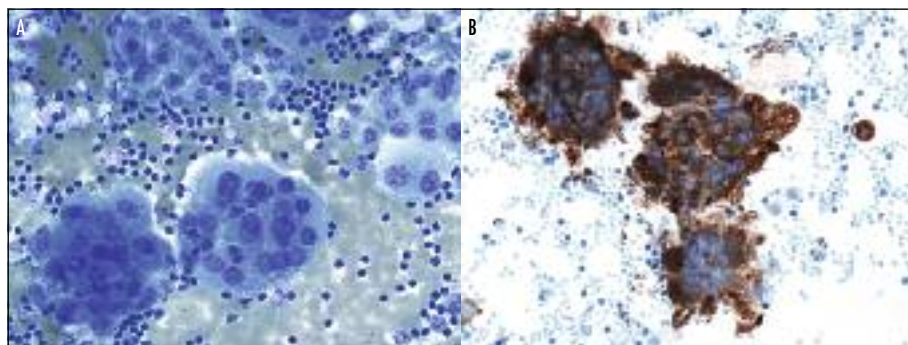
širi v pljuča, nato se razraste tudi v mišice in maščevje prsne stene in preko prepone v peritonej, kjer se maligne celice luščijo v ascites. Sčasoma se vraste tudi v perikardialno vrečo, v nasprotno plevralno votlino, pljučni parenhim in mediastinalne bezgavke. Do miliarnega razsoja pride v primeru, kadar tumorske celice preidejo peribronhiolarni limfovaskularni pletež. Hematogene metastaze se pojavijo v jetrih, nadledvičnicah, kosteh, možganih in ledvicah (41).

Mikroskopske značilnosti mezoteliomov

Histološko ločimo tri glavne skupine mezoteliomov: epiteloidni, sarkomatoidni (podskupina: dezmplastični), bifazni in ostale redke različice. Najpogostejši so epiteloidni mezoteliomi (60%), medtem ko sta bifazni ter sarkomatoidni mezoteliom precej redkejša (vsak se pojavlja približno v 20%), dezmplastični pa je izredno redek (1–2%) (1, 40, 42).

Epiteloidni mezoteliom

Epiteloidni mezoteliomi imajo navadno različne morfološke vzorce. Oblikujejo lahko papilarne, tubularne vzorce ali adenomatoidne, drobnim žlezam podobne skupke (slika 2). Celice, ki openjajo tubularne ali papilarne formacije, so navadno sploščene ali nizko kubične. Občasno najdemo tudi psamomska telesa. Celice imajo pretežno eozinofilno cito-



Slika 1. Epiteloidni maligni mezoteliom, plevralni izliv, citološki vzorec. A – neoplastične celice so urejene v skupkih in/ali v tridimenzionalnih skupinah z brstečim robom. Celice so precej unimorfne, srednje velikosti, s centralno ali paracentralno ležečim povečanim jedrom, jedrna membrana je nekoliko zadebeljena. Citoplazma je srednje obilna in dobro zamejena. Ozadje je krvavo s posameznimi vnetnimi celicami. B – imunocitokemična reakcija s protitelomom proti antigenu kalretinina. Difuzno rjavkasto obarvanje tumorskih celic dokazuje, da so neoplastične celice mezotelnega izvora.

plazmo in vezikularna jedra z nukleoli. Adenomatoidne formacije lahko spominjajo na slabo diferenciran žlezni karcinom, primarni pljučni ali metastatski, celice z obilno svetlo citoplazmo pa lahko spominjajo celo na svetlocelični ledvični karcinom (29, 40). Redkeje pa epitelioidni mezoteliom oblikuje tudi solidne skupke poligonalnih celic, občasno celo s tumorskimi velikankami. Taka gradnja mezotelioma lahko spominja na velikocelični karcinom ali celo na ne-Hodgkinov limfom. Vezivna-podporna stroma je lahko pičla do obilna, hialinizirana acelularna ali hipercelularna.

Diferencialna diagnoza

Ker je potrebno pri dokončni potrditvi izključitvi diagnoze upoštevati široko diferencialno diagnozo (tabela 2), si lahko pri tem pomagamo s posebnimi imunohistokemičnimi preiskavami oz. označevalci (43, 44). Tako so npr. uporabni mezotelni označevalci citoke-ratin 5/6, kalretinin, Wilmsov tumor-1 (WT-1), epitelni označevalci za določanje metastatskih procesov oz. karcinoze plevre so npr. karcinoembrionalni antigen (angl. *carcinoembryonic antigen*, CEA), *thyroid transcription factor 1* (TTF-1).

Sarkomatoidni mezoteliom

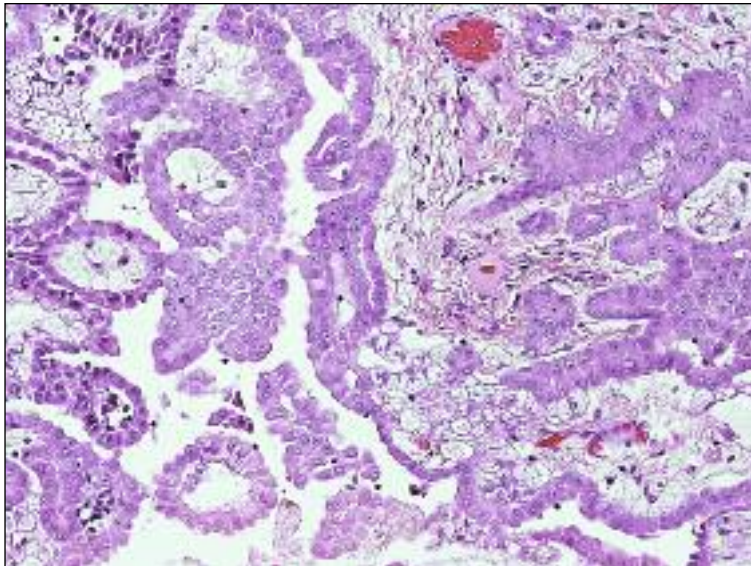
Sarkomatoidno obliko mezotelioma sestavljajo vretenaste celice v fascikularnih prepletih, podobno kot pri fibrosarkomu. Lahko pa se pojavijo tudi večjedrne tumorske celice. Včasih so prisotni tudi vključki, ki spominjajo na kostno ali hrustančno diferenciacijo, kot jih vidimo pri osteosarkomu ali hondrosarkomu (45).

Dezmoplastični mezoteliom

Dezmoplastični mezoteliom, ki je izredno redek, sestavlja gosto kolagenizirano vezivo, ki je prepreženo z atipičnimi celicami. Pri majhnih biopsijah ga lahko zamenjamo s kroničnim fibrozirajočim plevritisom (46). Vendar, kadar je prisotna nekroza kolagena, invazija v maščevje, skeletno mišico ali celo pljuča, so to nedvoumni pokazatelji malignosti.

Bifazni mezoteliom

Bifazni mezoteliomi so grajeni iz epitelioidne in sarkomatoidne komponente, vendar mora posamezna tumorska sestavina zajemati vsaj 10% tumorja, da mezoteliom klasificiramo kot bifaznega.



Slika 2. Epitelioidni difuzni maligni mezoteliom. Tubulopapilarna in solidna proliferacija epitelioidnih kubičnih in deloma poligonalnih, skoraj unimorfnih celic z eozofilno citoplazmo, z vezikularnimi jedri in ponekod izrazitimi nukleoli.

Gradiranje mezoteliomov

Mezoteliomov ne gradiramo, saj so tako epiteloidni kot sarkomatoidni mezoteliomi brez večjega polimorfizma celic, prav tako pa je mitotska aktivnost relativno nizka.

Izvor mezoteliomov

Izvirna celica malignega mezotelioma še ni povsem razjasnena oz. potrjena, najverjetneje pa ti tumorji izvirajo iz povrhnjih mezotelinih ali submezotelinih celic (1). Termin »atipična mezotelna hiperplazija« pa je navadno povezana s povrhnjo mezotelno proliferacijo, ki je lahko benigna ali tudi maligna.

Genetske preiskave

Pri mezoteliomih so prisotne številne kromosomske alteracije, tako npr. delecije oz. prestrukturiranje 1p21-22, 3p21, 4q, 6q, 9p21, 13q13-14, 14q, monosomija 22 itd. (8, 47, 48). Pogosto so prisotne genetske spremembe, kot je inaktivacija lokusa *CDKN2A/ARF* na 9p21, ki kodira tumor-supresorska proteina p16^{INK4a} in p14^{ARF} (49). TP53 mutacije, ki jih

pogosto vidimo pri pljučnih karcinomih, so pri mezoteliomih redke, prav tako so redke metilacije genov, ki pa so navadno prisotne pri karcinomih (50). Ugotovili so, da azbest inducira izražanje mRNA c-fos in c-jun protoonkogenov v mezotelinih celicah (51).

Prognostični kriteriji

Klinični kriteriji

Slabi napovedni kazalci so bolečina, dispneja, izguba telesne teže (52). Boljši prognostični kazalci pa so: ženski spol, starost pod 50 let, epiteloidni histološki podtip, zamejen stadij bolezni, odsotnost pridruženih kliničnih znakov, npr. predvsem bolečine (53).

Histopatološki kriteriji

Najboljše preživetje ima epiteloidna oblika mezotelioma, a je kljub trimodalni terapiji (operacija, obsevanje, kemoterapija) smrtnost skoraj 100% že v 2 letih po postavitvi diagnoze, najslabše pa sarkomatoidna oblika in je ocenjena na le nekaj mesecev po postavitvi diagnoze (54).

Tabela 2. Diferencialna diagnoza mezoteliomov (1, 40).

Metastatski procesi v plevri	karcinom (npr. pljučni in ovarijski karcinom) sarkom limfom maligni melanom sarkomatoidni karcinom
Primarni difuzni plevralni sarkom	angiosarkom epiteloidni hemangioendoteliom sinovialni sarkom drugi sarkomi
Tumorji priželjca	
Dezmoplastični okroglocelični tumorji	
Ewingov sarkom	
Lokalizirani primarni plevralni tumorji	solitarni fibrozni tumor sarkomi dobro diferencirani papilarni mezoteliom adenomatoidni tumor kalcificirajoč fibrozni psevdotumor nodularni plevralni plak
Reaktivna mezotelna hiperplazija / fibrozni plevritis	

DOBRO DIFERENCIRANI PAPILARNI MEZOTELIOM

Definicija

Dobro diferencirani papilarni mezoteliom ima papilarno gradnjo in površinsko širjenje brez invazije. Je zelo redek tumor (opisanih je manj kot 100 primerov), ki se pojavlja pri starejših osebah, starih okoli 60 let (55). Potrebno ga je razlikovati od difuznega mezotelioma s papilarnim vzorcem rasti in od atipične reaktivne hiperplazije mezotela.

Makroskopske značilnosti

Pojavljajo se lahko kot solitarne ali multiple lezije po visceralni in/ali parietalni plevri.

Mikroskopske značilnosti

Tumor sestavljajo papilarni poganjki, grajeni iz vezivno-žilne strome, ki jo openjajo enovrstne kubične mezotelne celice brez mitotske aktivnosti in brez invazivne rasti.

Prognoza

Prognoza je navadno dobra. Tumorji imajo benignen klinični potek, posebno še, če je kirurška resekcija pravočasna in če patolog po natančnem vzorčenju za histopatološki pregled potrdi, da ni prisotne invazije v globlje strukture. (Ker je opisanih primerov zelo malo, so potrebne natančne molekularne analize in sledenje bolnikov za dokončno opredelitev obnašanja te redke klinično-patološke entitete).

LOKALIZIRANI MALIGNI MEZOTELIOM

Definicija

Lokalizirani mezoteliom je redek tumor, makroskopsko ali mikroskopsko brez difuznega širjenja, ima pa histološke, ultrastrukturne in imunohistokemične lastnosti difuzne oblike malignega mezotelioma.

Makroskopske značilnosti

Tumorji so nodularni, sploščeni ali pecljati, naraščeni na visceralno ali parietalno plevro ter merijo do 10 cm v premer (56).

Mikroskopske značilnosti

Histološko so podobni difuznim mezoteliomom, tj. epiteloidnemu, sarkomatoidnemu ali bifaznemu.

Prognoza

Prognoza je odvisna od pravočasne in natančne kirurške resekcije, čeprav nekateri redki primeri kažejo tudi na možnost, da so lokalizirani maligni mezoteliomi le predstopnja oz. začetna faza difuznega mezotelioma (57).

DRUGI REDKI PRIMARNI MALIGNI PLEVRE

Mezenhimski tumorji

Pleuralni epiteloidni hemangioendoteliom

To so žilni tumorji nizkega do vmesnega gradusa, ki se pojavljajo navadno pri moških povprečne starosti okoli 52 let (34–85 let) (58).

Pleuralni angiosarkom

Pleuralni angiosarkom uvrščamo med žilne tumorje visokega gradusa, ki vzniknejo iz endotelnih celic. Ker navadno zajamejo celotno plevro, jih makroskopsko ne moremo ločiti od mezotelioma. Prognoza je slaba, potek bolezni zelo agresiven, preživetje manj kot 2 leti (59).

Pleuralni sinovialni sarkom

Pleuralni sinovialni sarkom je lahko bifazna mezenhimska neoplazma, ki jo gradijo epitelni in vretenastocelični elementi, lahko pa je le monofazni tumor, grajen iz vretenastocelične komponente. Makroskopsko raste podobno kot mezoteliom, merijo od 10–20 cm v premer, vraščajo se v prsno steno, osrčnik in diafragmo. Bifazni tumorji se pojavljajo navadno pri mlajših osebah, starih okoli 25–30 let, medtem ko se monofazni sarkomi pojavljajo pri nekoliko starejših (okoli 50. leta) (60, 61). Sinovialni sarkomi imajo specifično translokacijo t(x;18)(p11;q11). Prognoza je slaba, povprečno preživetje je okoli 23 mesecev (62).

Plevralni solitarni fibrozni tumor

Uvod

Solitarni fibrozni tumor plevre (SFT) so vretenastocelični mezenhimski tumorji, najverjetneje fibroblastnega izvora, izvirajo iz mezenhimskih celic submezotelnega tkiva. Ocenjujejo, da je 80 % SFT benignih. Podobni tumorji lahko vzniknejo na različnih lokacijah izven prsnega koša.

Makroskopske značilnosti

Tumorji so čvrsti, pogosto dobro zamejeni in pecljati, na rezni ploskvi vretenasti. Merijo lahko od 1–36 cm v premer, v povprečju okoli 8 cm, tehtajo pa od nekaj 100 g do več kg. Maligne oblike SFT so navadno slabo zamejeni tumorji z infiltrativno rastjo, z vraščanjem v pljuča, v regionalne in oddaljene bezgavke in celo v druge organe (63, 64).

Mikroskopske značilnosti

Tumorske celice so unimorfne, vretenaste, v fascikularnih prepletih, med katerimi so povsma kolagena in retikularnih vlaken. Ponavadi se izmenjujejo redkocelični predeli z obsežnimi predeli kolagenizirane strome, z gostoceličnimi predeli vretenastih, blago

polimorfnih celic. Maligne oblike SFT so gostocelični tumorji, s celičnim polimorfizmom, s prekrivanjem jeder, nekrozami, krvavitvami, vaskularno in/ali stromalno invazijo in mitotsko aktivnostjo (nad 4 mitoze/10 polj velike povečave) (slika 3) (63, 64).

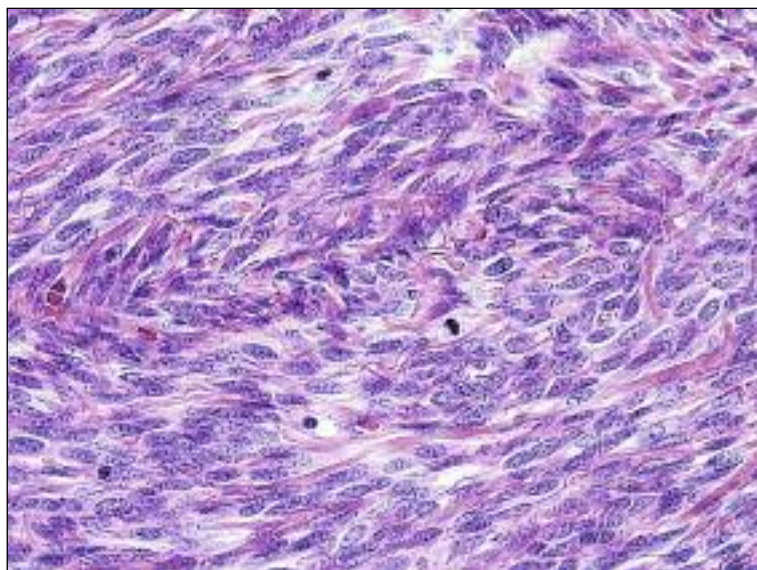
Prognoza

Prognoza je odvisna od natančnosti kirurške resekcije, sicer se lahko pojavijo lokalni recidivi celo pri benignih različicah (v 2–14%), ob tem pride lahko tudi do maligne alteracije. Pri malignih SFT se recidivi pojavijo v več kot 50% (po nekaterih virih celo v 63%), mortaliteta je v 30% že v 2–3 letih. Petletno preživetje pri malignih oblikah je po različnih podatkih 55–61%, po nekaterih pa celo 70–80% (63, 64).

PRIMARNI LIMFOMI PLEVRE

Limfom s plevralnim izlivom

Limfom s plevralnim izlivom (v angleški literaturi imenovan tudi kot *primary effusion lymphoma* oz. *body cavity lymphoma*) sodi med difuzne velikocelične B limfome, ki vzniknejo v steni telesnih votlin in so izredno redki, saj predstavljajo le 2% vseh ne-Hodgkinovih



Slika 3. Solitarni fibrozni tumor, maligna oblika. Gostoceličen tumor, sestavljen iz fascikularnih prepletov vretenastih celic, z zmerno celično in jedrno polimorfijo, jedra se ponekod prekrivajo, prisotna je tudi mitotska aktivnost.

limfomov. Pojavljajo se navadno pri imunokomprimiranih osebah, pogosteje pri okuženih s HIV. Limfome, kjer neoplastične celice proliferirajo znotraj plevralne, peritonealne in/ali perikardialne votline, povzročata humani herpesvirus 8 (HHV-8), večina bolnikov z limfomom pa je okužena tudi z virusom Epstein-Barr. Prognoza je izredno slaba, preživetje je le 6–12 mesecev (65).

Limfom, povezan s kroničnim pitoraksom

Limfom, povezan s kroničnim pitoraksom sodi med difuzne velikocelične B limfome, ki se pojavljajo na plevri (66). Imajo imunoblastno morfolgijo in so povezani z okužbo virusa Epstein-Barr. Najpogosteje se pojavljajo pri starejših moških z anamnestičnimi podatki o pitoraksu, nastalem po artificialnem pnevmotoraksu pri zdravljenju tuberkuloze ali po dlje časa trajajočem tuberkuloznem plevritisu. Latentno obdobje med plevritisom in nastankom limfoma je ocenjeno na več desetletij.

POMEN CITOLOŠKIH PREISKAV V DIAGNOSTIKI PLEVRALNEGA IZLIVA

Prizadetost plevre se največkrat pokaže s pleuralnim izlivom, kjer je citopatološki pregled ena od ključnih preiskav.

Pri diagnostiki pleuralnega izliva najprej laboratorijsko določimo, ali gre za transudat ali eksudat. Pri sprejemu vzorca v laboratorij se ta najprej makroskopsko opiše, nato pa se analizira tudi koncentracija celic z jedrom. Če so vzorci neuporabni, neustrezni (npr. hipocelularni, nekrotični, krvavi), v takih primerih citološka opredelitev izvora oz. etiologija pleuralnega izliva nezanesljiva in je boljše punkcijo ponoviti za ponovni citološki pregled. Pri analizi in diferenciaciji celic v pleuralnem izlivu je potrebno opredeliti tudi ev. kontaminacijo npr. s keratinskimi luskami s površine kože, skeletno mišico s prsnega koša in alveolarne makrofage.

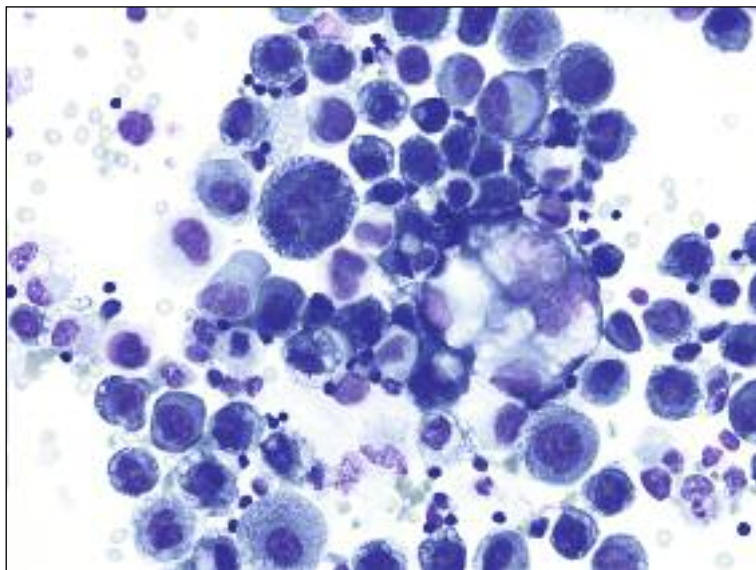
Pri eksudatu je pomembna nadaljnja diferenciacija celic, da ugotovimo vzrok nastanka izliva, ker npr. s štetjem in diferenciacijo celic lahko ugotovljamo intenziteto in vrsto vnetnega dogajanja. S citološkim pregledom

eksudata opredelimo, ali gre za nevtrofilni, eozinofilni ali limfocitni eksudat. Celična sestava eksudata nam pokaže, če gre za eksudat v sklopu drugih specifičnih obolenj, npr. tuberkuloze, revmatoidnega artritisisa, pankreatitisa in drugih. Nadalje lahko opravimo še dodatna citokemična barvanja za ugotovitev bacilov tuberkuloze, bakterij, glivic ali mukopolisaharidov.

S citopatološkim pregledom moramo predvsem opredeliti, ali gre za negativni, npr. vnetni ali pozitivni (maligni) pleuralni izliv. Najprej moramo ločiti, če gre za vnetne (reaktivne) spremembe oz. če so atipične celice v izlivu sploh mezotelnega ali drugega izvora in ali so benigne ali maligne. V kolikor presodimo, da so celice maligne, v osnovni diferencialni diagnozi določimo, ali gre za mezoteliom, karcinoma plevre ali morda celo za limfoproliferativno obolenje ali kak drug maligni proces, ki je lahko primarni ali sekundarni (metastatski). Le na osnovi morfolgije celic težko zanesljivo razlikujemo med reaktivnimi mezotelnimi in posamičnimi karcinomskimi celicami, še težje pa opredelimo izvor karcinoma. Drobnoocelične karcinome občasno težko ločimo od limfomov. V teh primerih je torej za razrešitev diagnostične dileme potrebna imunocitokemična preiskava.

Senzitivnost konvencionalne diagnostike po laboratorijih sicer nekoliko variira (50–80%), specifičnost pa je skoraj 100%. Senzitivnost je namreč odvisna od vzorčenja in količine malignih celic, odluščeni s seroznih površin, da jih je dovolj za pregled v izlivu, in seveda od izkušenosti citopatologa.

Karcinomske celice, ki se odluščijo s seroznih površin, namreč spremenijo svoje osnovne morfološke značilnosti in se v izlivu zaokrožijo, čeprav so v primarnem tumorju poligonalne ali vretenaste oblike. V izlivu so karcinomske celice disociirane (posamične) ali v organiziranih ali neorganiziranih skupkih. Tumorske celice imajo porušeno razmerje med jedrom in citoplazmo (v korist jedra) in se po velikosti razlikujejo (anizocitoza). Citoplazma je lahko pičla ali obilna, lahko vakuolizirana. Pogosto se tudi jedra razlikujejo po velikosti (anizonukleozna) in vsebujejo nukleole. Jedrna membrana karcinomskih celic je navadno iregularna, prisotne so patološke mitoze.



Slika 4. Žlezni karcinom, slabše diferenciran, v plevralnem izlivu, citološki vzorec. Tumorske celice so deloma v kohezivnih okroglastih skupkih, deloma so disociirane. Celice so različno velike (primerjaj s sliko 1), polimorfne, z ekscentrično oz. periferno ležečimi jedri, z nepravilno oblikovano jedrno membrano in izrazitimi nukleoli. Citoplazma je obilna ter drobno in grobo vakuolizirana.

Pri diagnosticiranju karcinomskega izliva nam je predvsem v pomoč identifikacija kohezivnih celičnih tumorskih skupin, ki so lahko papilarne, acinarne, okroglaste ali v obliki celičnih nizov, medtem ko lahko manjše posamične tumorske celice spregledamo in pride lahko do lažno negativnih izidov. V izlivih so od karcinomskih celic navadno prisotne celice žleznega karcinoma, ki jih lahko opredelimo na osnovi morfoloških lastnosti in tako določimo izvor tumorja (slika 4). V večini primerov pa je potrebno za zanesljivo tipizacijo tumorjev opraviti še imunocitokemične preiskave. Celice ploščatoceličnega karcinoma so v izlivih le redko prisotne, ponavadi le pri napredovanju bolezni metastatskega pljučnega karcinoma. Celice drobnoceličnega karcinoma se v plevralnem izlivu pojavijo le pri napredovanju bolezni, diferencialno diagnostično jih je potrebno razlikovati tudi od

limfoproliferativnih obolenj in metastatskih procesov od drugod, izven pljuč.

Ker je pri diferencialni diagnozi plevralnega izliva potrebno izključevati hiperplastični mezotel od mezotelioma, primarne od sekundarnih karcinomov, hematolimfoproliferativna obolenja (limfom, levkemije, plazmocitom) in celo redke mezenhimske tumorje (sarkome), germinativne tumorje, melanome itd., nam izredno pomagajo dodatne imunocitokemične preiskave, vendar se te pri določanju tumorjev hematopoetskega in limfoidnega izvora včasih izkažejo za premalo občutljive. V takih primerih se uporablja imunofenotipizacija s pretočnim citometrom, ki je občutljiva kvantitativna metoda in omogoča preučevanje fizikalnih in antigenskih lastnosti celic, monoklonsko populacijo limfomskih celic pa lahko odkrije, tudi če ta predstavlja le 1% vseh celic v vzorcu (34–37).

LITERATURA

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
2. Treasure T, Sedrakyan A. Pleural mesothelioma: little evidence, still time to do trials. *Lancet*. 2004; 364: 1183-5.
3. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Malignant mesothelioma of the pleural space. *Oncology*. 1999; 13: 919-26.
4. Leigh J, Davidson P, Hendrie L, et al. Malignant mesothelioma in Australia, 1945-2000. *Am J Ind Med*. 2002; 41: 188-201.
5. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1591-603.
6. Montanaro F, Bray F, Gennaro V, et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control*. 2003; 14: 791-803.
7. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*. 1999; 79: 666-72.
8. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol*. 2008; 9: 147-57.
9. Berry G, de Klerk NH, Reid A et al. malignant pleural and peritoneal mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittlenoom, Western Australia. *Occup Env Med*. 2004; 61: 14.
10. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risk of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg*. 2000; 44: 565-601.
11. de Klerk NH, Musk AW. Epidemiology of mesothelioma. BWS Robinson, AP Chahanian (eds). *Mesothelioma*, Martin Dunitz. London 2002: 339-50.
12. Chen SE, Pace MB. Malignant pleural mesothelioma. *Am J Health Syst Pharm*. 2012; 69: 377-85.
13. Muscat JE, Wynder EL. Cigarette smoking, asbestos exposure, and malignant mesothelioma. *Cancer Res*. 1991; 52: 2263-7.
14. Sebastien P, Janson X, Gaudichet A, et al. Asbestos retention in human respiratory tissues: comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. *IARC Sci Publ*. 1980; 30: 237-46.
15. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients: part 1-diagnosis. *Cancer*. 1993; 72: 389-93.
16. Ault RW, Cole JG, Jensen CG, et al. Behaviour of crocidolite asbestos during mitosis in living vertebrae lung epithelial cells. *Cancer Res*. 1995; 55: 792-8.
17. Kamp DW, Israbian VA, Preusen SE, et al. Asbestos causes DNA strand breaks in cultured pulmonary epithelial cells: role of iron-catalyzed free radicals. *Am J Physiol*. 1995; 268: 471-80.
18. Manning CB, Cummins AB, Jung MW, et al. A mutant epidermal growth factor receptor targeted to lung epithelium inhibits asbestos-induced proliferation and proto-oncogene expression. *Cancer Res*. 2002; 62: 4169-75.
19. Christmas TI, Manning LS, Mutsaers S, et al. Platelet derived growth factor as an autocrine factor in murine malignant mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 1993; 3: 192-4.
20. Gazdar AF, Carbone M. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma and its relationship to simian virus 40. *Clin Lung Cancer*. 2003; 5: 177-81.
21. Carbone M, Rizzo P, Grimley PM, et al. Simian virus-40 large-T antigen binds p53 in human mesotheliomas. *Nat Med*. 1997; 3: 908-12.
22. Burmeister B, Schwerdtle T, Poser I, et al. Effects of asbestos on initiation of DNA damage, induction of DNA-strand breaks, P53-expression and apoptosis in primary, SV40-transformed and malignant human mesothelial cells. *Mutat Res*. 2004; 558: 81-92.
23. Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, et al. TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF-kappaB dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 10397-402.
24. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 34.
25. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*. 1986; 58: 1540-51.
26. Lumb PD, Suvarna SK. Metastasis in pleural mesothelioma. Immunohistochemical markers for disseminated disease. *Histopathology*. 2004; 44: 345-52.
27. Musk AW. More cases of miliary mesothelioma. *Chest*. 1995; 108: 587.
28. Musk AW, Dewar J, Shilkin KB, et al. Miliary spread of malignant pleural mesothelioma without a clinically identifiable pleural tumor. *Aust N Z J Med*. 1991; 21: 460-2.
29. Robinson BWC, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
30. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*. 2004; 24: 105-19.
31. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, et al. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002; 29: 26-35.
32. Cristaudo A, Foddìs R, Vivaldi A, et al. Clinical significance of serum mesothelin in patient with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 5076-81.

33. Onda M, Nagata S, Ho M, et al. Megakaryocyte potentiation factor cleaved from mesothelin precursor is a useful tumor marker in the serum of patients with mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 4225-31.
34. Light RW. Diagnostic approach in a patient with pleural effusion. *Eur Respir Mon.* 2002; 22: 131-45.
35. Gallindo LM. Effusion cytopathology. In: Atkinson BF, Silverman JF. *Atlas of difficult diagnoses in cytopathology.* WB Saunders Company, Philadelphia. 1998; p. 165-78.
36. Geisinger KR, Stanley MW, Raab SS, Silverman JF, Abati A. *Modern cytopathology.* Churchill Livingstone, Philadelphia. 2004; p. 257-309.
37. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Eur Respir Mon.* 2002; 22: 177-88.
38. Schoenfeld N. Critical issues in pleural fluid examinations: laboratory parameters, tumour markers and cytological methods. *Eur Respir Mon.* 2002; 22: 110-19.
39. Nguyen GK, Akin MR, Villanueva RR, et al. Cytopathology of malignant mesothelioma of the pleura in fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol.* 1999; 21: 253-9.
40. Inai K. Pathology of mesothelioma. *Environ Health Prev Med.* 2008; 13: 60-4.
41. Henderson DW, Shilkin KB, Whitaker D, et al. The pathology of malignant mesothelioma, including immunohistochemistry and ultrastructure. In: Malignant mesothelioma. Henderson DW, Shilkin KB, Langlois SL, Whitaker D, eds. Hemisphere Publishing Corporation: New York 1992: p. 69-139.
42. Attanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology.* 1997; 30: 403-18.
43. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M. Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinoma of different types: an immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesothelioma of the pleura. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 150-8.
44. van der Bijs, Schaake E, Koffijberg H, et al. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systemic review. *British J Cancer.* 2011; 104: 1325-33.
45. Youseum SA, Hochholzer L. Malignant mesothelioma with osseous and cartilaginous differentiation. *Arch Pathol Lab Med.* 1987; 111: 62-6.
46. Mangano WE, Cagle PT, Churg A, et al. The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma and its distinction from fibrous pleurisy: a histologic and immunohistochemical analysis of 31 cases including p53 immunostaining. *Am J Clin Pathol.* 1998; 110: 191-9.
47. Bjorkqvist AM, Tammilehto L, Anttila S, et al. Recurrent DNA copy number changes in 1q, 4q, 6q, 9q, 13q, 14q and 22q detected by comparative genomic hybridization in malignant mesothelioma. *Br J Cancer.* 1997; 75: 523-7.
48. Krismann M, Muller KM, Jaworska M, et al. Molecular cytogenetic differences between histological subtypes of malignant mesotheliomas: DNA cytometry and comparative genomic hybridization of 90 cases. *J Pathol.* 2002; 197: 363-71.
49. Hirao T, Bueno R, Chen CJ, et al. Alteration of the p16 (INK14) locus in human malignant mesothelial tumors. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 1127-30.
50. Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, et al. p53 and Kirsten-ras mutations in human mesothelioma cell lines. *Cancer Res.* 1992; 52: 2610-15.
51. Heintz NH, Janssen YM, Mossman BT. Persistent induction of c-fos and c-jun expression by asbestos. *Proc Natl acad Sci USA.* 1993; 90: 3299-303.
52. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984-1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest.* 1998; 113: 723-31.
53. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1799-804.
54. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol.* 2002; 29: 41-50.
55. Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 1304-9.
56. Crotty TB, Myers JL, Katzenstein AL, et al. Localized malignant mesothelioma. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 357-63.
57. Hirano H, Takeda S, Sawabata Y, et al. Localized pleural malignant mesothelioma. *Pathology International.* 2003; S3: 616-21.
58. Crotty EJ, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the pleura: clinical and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175: 1545-9.
59. Lin BT, Colby T, Gown AM, et al. Malignant vascular tumors, of the serous membranes mimicking mesothelioma. A report of 14 cases. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1431-9.
60. Gaertner E, Zeren EH, Fleming MV, et al. Biphasic synovial sarcomas arising in the pleural cavity. A clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 36-45.
61. Aubry MC, Bridge JA, Wickert R, et al. Primary monophasic synovial sarcoma of the pleura: five cases confirmed by the presence of SYT-SSX fusion transcript. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 776-81.

62. Zeren H, Moran CA, Suster S. Primary pulmonary sarcomas with features of monophasic synovial sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 25 cases. *Hum Pathol.* 1995; 26: 474-80.
63. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol.* 1989; 13: 640-58.
64. Milano MT, Singh DP, Zhang H. Thoracic malignant solitary fibrous tumors: A population-based study of survival. *J Thorac Dis.* 2011; 3: 99-104.
65. Wakely PE, Menezes G, Nuovo GJ. Primary effusion lymphoma: cytopathologic diagnosis using in situ molecular genetic analysis for human herpesvirus 8. *Mod Pathol.* 2002; 15: 944-50.
66. Iuchi K, Ichimiya A, Akashi A, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. *Cancer.* 1987; 60: 1771-5.

Prispelo 10. 8. 2012