

Pemeriksaan Sitologik Cairan Pleura Untuk Diagnosis Mesotelioma Ganas dan Adenokarsinoma

Suatu Diagnosis Banding

Oleh: Ahmad Ghozali

Laboratorium Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Ahmad Ghozali – *Cytologic examination of the thoracocentesis fluid for the diagnosis of a malignant mesothelioma and adenocarcinoma. A comparative diagnosis.*

Recurrent pleural effusions are frequently the first manifestation of a diffuse malignant pleural mesothelioma. Pleural effusion of the malignant mesothelioma is frequently indistinguishable from the pleural effusion due to adenocarcinoma. The prognosis of this tumor is poor, but immediate and accurate therapy will render prolonged remission. For these reasons, microscopic examination of thoracocentesis fluid is necessary, because it may provide an immediate diagnosis.

Unfortunately, the reliability of cytologic diagnosis is still disputable. Based on microscopic examination, there is no single pathognomonic feature. The cytologic diagnosis of a malignant pleural examination is based on the constellation of findings. The history of the course of the disease, optimal sample preparation, and special stains are important requirements to provide definitive diagnosis.

Key Words: mesothelioma – adenocarcinoma – thoracocentesis fluid – air-dried May Grunwald - Giemsa – monoclonal antibody B72.3

PENGANTAR

Mesotelioma pleura ganas yang difus sering memberi gejala pertama sebagai nyeri dada dan efusi pleura yang kambuhan (Adams *et al.*, 1985). Gejala dan tanda-tanda klinis mesotelioma pleura ganas difus seringkali sukar dibedakan dengan karsinoma metastasis

pada pleura, terutama adenokarsinoma paru (Brenner *et al.*, 1982; Sussman & Rosai, 1988 *cit.* Rosai, 1989).

Prognosis mesotelioma pleura ganas yang difus umumnya jelek (Lerner *et al.*, 1983; Vogelzang *et al.*, 1984; Adams *et al.*, 1985). Terapi yang cepat dan tepat pada tumor ini, sering dengan kombinasi antara kemoterapi sistemik, reseksi tumor dan radiasi, menghasilkan remisi yang panjang (Klima *et al.*, 1976; Wanebo *et al.*, 1976).

Pemeriksaan sitologik cairan thoracocentesis dapat memberi diagnosis yang cepat pada kasus mesotelioma ganas, sehingga tindakan terapi dapat segera dilakukan. Ketidaktepatan dalam penentuan diagnosis dapat menunda tindakan pengobatan dan mungkin memerlukan tindakan eksplorasi lebih lanjut, misalnya dengan bedah thorax (Brenner *et al.*, 1982).

Diagnosis pasti mesotelioma ganas berdasar pemeriksaan sitologik cairan pleura sangat diidam-idamkan. Dengan sediaan sitologik yang sangat terbatas, jumlah kasus mesotelioma yang sedikit ditemukan dan mempunyai gambaran sitologik yang bervariasi, keinginan ini belum terpuaskan. Dengan pemeriksaan sitologik rutin terhadap 36 kasus mesotelioma ganas, Sherman & Mark (1990) hanya dapat mendiagnosis sebanyak 23 kasus (64%).

Akhir-akhir ini berbagai pemeriksaan tambahan dilakukan untuk lebih membantu menetapkan diagnosis sitologi mesotelioma ganas, misalnya dengan pengecatan histokimia, imunohistokimia dan mikroskop elektron, tetapi hasilnya tetap belum memuaskan, dan tidak ditemukan satu gambaran pathognomonik untuk mesotelioma ganas (Warnock *et al.*, 1988; Kawai *et al.*, 1988; Sherman & Mark, 1990).

Tujuan penulisan ini adalah untuk membahas diagnosis mesotelioma ganas dari pemeriksaan sitologik cairan pleura dan diagnosis bandingnya dengan adenokarsinoma.

PEMBAHASAN

Gejala dan tanda-tanda klinis mesotelioma pleura ganas dan adenokarsinoma

Mesotelioma pleura ganas banyak ditemukan pada orang dewasa, khas ditandai dengan adanya *chest pain* dan efusi pleura. Efusi seringkali hemithorax pada separo paru bagian bawah, tetapi dapat pula menyebar ke seluruh rongga pleura, kedua pleura, septum interlobular, perikardium, dinding dada, diafragma bahkan peritoneum (Brenner *et al.*, 1982).

Perluasan tumor ke jaringan subpleura juga dimungkinkan, tetapi bila ditemukan adanya masa nodular di jaringan parenkhim paru diagnosis menjadi lebih cenderung adenokarsinoma paru primer dengan perluasan ke pleura. Pada stadium lanjut mesotelioma pleura ganas dapat pula bermetastasis jauh (Nauta *et al.*, 1982, *cit.* Rosai, 1989).

Adanya limfadenopati di hilus dan supraklavikular juga lebih mengarah ke diagnosis adenokarsinoma daripada mesotelioma ganas. Tetapi pernah pula ditemukan kasus mesotelioma pleura ganas dengan limfadenopati yang mencolok di leher dan ketiak sebagai gejala awal sebelum gejala dan tanda-tanda tumor primernya tampak (Sussman & Rosai, 1988, *cit.* Rosai, 1989).

Adenokarsinoma di pleura umumnya merupakan hasil metastasis dari paru-paru (33%), payudara (20,9%), lambung (7,3%), dan sisanya dari tempat-tempat lain, misalnya dari ovarium. Adenokarsinoma pada pleura sering memberi gejala dan tanda berupa sesak nafas, batuk, *chest pain*, efusi pleura, dan pembesaran kelenjar limfe regional.

Gambaran histopatologi mesotelioma ganas

Berdasarkan gambaran histopatologiknya mesotelioma ganas dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe: epitelial, fibrosa dan campuran (*biphasic*) (Enzinger & Weiss, 1983).

Tipe epitelial dapat segera didiagnosis dengan adanya pola tubulopapilar. Pola ini terdiri dari ruangan-ruangan tubular menyerupai kelenjar atau kistik, yang dibatasi oleh selapis sel-sel menyerupai epitel yang kuboid atau pipih, dengan inti bulat uniform dan satu-dua anak inti yang samar-samar, sitoplasma eosinofil yang banyak dan batas sel yang tegas. Pada tumor yang berdiferensiasi baik, mitosis tidak ditemukan atau sangat sedikit; sedang pada diferensiasi jelek mitosis dapat ditemukan banyak. Ruangan-ruangan tubular mempunyai ukuran dan bentuk yang bervariasi, dari yang berupa ruangan kecil rumit seperti renda sampai berupa celah atau ruangan yang lebar, tak beraturan dan kistik. Seringkali ruangan kistik ini terisi oleh proyeksi (tonjolan) tumor papilar yang banyak dengan inti atau stroma jaringan fibrosa, sehingga menyerupai adenokarsinoma. Kadang-kadang pola tubulopapilar samar-samar atau tidak jelas, dan tumor hanya terdiri dari sel-sel eosinofilik bulat atau poligonal yang tersusun dalam pola linear atau sarang-sarang dan lembaran solid. Pada daerah ini beberapa sel mempunyai daerah jemih perinuklear atau menunjukkan berbagai tingkatan vakuolisasi. Kadang-kadang fusi atau pecahnya masing-masing vakuola menyebabkan terbentuknya kumpulan musin yang banyak. Bersamaan dengan perubahan ini sel-sel kehilangan kohesi, sehingga masing-masing sel yang berbentuk poligonal maupun bulat terlihat di antara massa musin, atau tersebar di dalam stroma yang longgar dan sembab (*edema*). Hilangnya kohesi ini sering ditemukan dan sangat membantu dalam diagnosis banding mesotelioma. Gambaran lain yang juga membantu adalah bila ditemukan *calcospherites* yang ditemukan pada kira-kira 5% kasus mesotelioma ganas, terutama pada pola tubulopapilar.

Mesotelioma ganas yang bertipe fibrosa lebih sukar didiagnosis dan sering dirancukan dengan fibrosarkoma, *malignant fibrous histiocytoma* dan schwannoma ganas. Histologis tumor ini terdiri dari sel-sel berbentuk gelondong dengan orientasi baik, menyerupai fibroblas, bulat atau lonjong, dan ditemukan pula hialinisasi. Disamping itu dapat dijumpai pula pola *storiform* dan perisitoma, sehingga sulit dibedakan dengan tumor fibrohistiositik dan hemangioperisitoma. Pada kasus yang sangat jarang dapat ditemukan metaplasia tulang rawan. Tidak adanya fokus ini diagnosis terutama ditegaskan berdasarkan pada adanya pola sel-sel gelondong yang difus dan adanya keterangan bahwa tumor mengenai rongga pleura, perikardium dan peritoneum.

Pada tipe campuran ditemukan komponen bertipe epitelial dan fibrosa. Gambaran ini sangat menyerupai sarkoma sinovial.

Gambaran sitologi mesotelioma ganas pleura

Gambaran morfologi mesotelioma ganas dari cairan pleura dan aspirasi jarum halus sudah banyak dilaporkan oleh berbagai penulis (Cardozo, 1975; Klempman, 1961; Sherman & Mark, 1990). Diagnosis sitologi mesotelioma ganas didasarkan pada kum-

pulan gambaran morfologi yang ditemukan. Preparasi sampel yang optimal, keterangan klinis dan riwayat penyakit yang jelas dan penggunaan pengecatan khusus ditekankan untuk menegakkan diagnosis mesotelioma ganas (Adams *et al.*, 1985; Brenner *et al.*, 1982; Klempman, 1961; Kovarik, 1976; Sherman & Mark, 1990; Warnock *et al.*, 1988).

Gambaran sitologik mesotelioma ganas dapat berupa sel-sel tunggal maupun berkelompok. Pada umumnya sel-sel membesar. Bentuk sel bulat maupun oval. Bentuk gelondong sukar ditemukan. Sherman & Mark (1990) pada pengamatan terhadap 36 kasus mesotelioma ganas tidak menemukan sama sekali bentuk sel gelondong. Pada tumor berdiferensiasi baik batas sel tegas, pada diferensiasi yang lebih jelek batas sel semakin tidak jelas (Klempman, 1961). Menurut Cardozo (1975) pada tumor yang berdiferensiasi lebih jelek sel-sel yang besar kadang-kadang menyerupai sel skuamosa. Disamping itu sering ditemukan pula sel-sel raksasa multinuklear dengan inti atipis, anak inti jelas dan sitoplasma mengandung vakuola-vakuola kecil di perifer.

Kelompokan sel tumor dapat berbentuk bulat menyerupai bola, lembaran, atau papilar terdiri dari sel-sel yang padat, dengan gambaran *scalloped*, atau *knobby*, kadang-kadang ditemukan badan *psammoma* (Sherman & Mark, 1990). Pada bentuk papilar sering ditemukan stroma fibrovaskular, yang lebih memperkuat diagnosis mesotelioma ganas. Bentuk lain yang sering juga ditemukan adalah roset dan asinar.

Inti sel tumor membesar, tetapi rasio antara inti dan sitoplasma masih mendekati normal, karena sitoplasma juga membesar. Letak nukleus sentral, parasentral atau eksentrik. Kadang-kadang bentuk inti iregular. Inti sel hiperkromatis dengan kromatin tersebar tidak teratur, anak inti jelas. Menurut Cardozo (1975) semakin tidak terdiferensiasi, kromatin inti semakin kasar dan anak inti semakin membesar.

Sitoplasma eosinofil atau kadang-kadang basofil. Pada sitoplasma sering ditemukan ruangan intrasel yang disebut *window*, vakuolisasi buih maupun vakuola besar yang mendesak inti sehingga membentuk sel cincin stempel (*signet*).

Gambaran sitologik adenokarsinoma pada pleura

Sel-sel adenokarsinoma dapat berupa sel-sel tunggal maupun kelompokan seperti pada mesotelioma ganas. Pada adenokarsinoma yang berdiferensiasi baik dapat ditemukan bentuk asinar yang murni.

Menurut Whitaker & Shilkin (1984) kelompokan sel adenokarsinoma kurang kompleks dan terdiri dari sel-sel dengan inti yang lebih perifer. Menurut Ehya (1986, *cit.* Sherman & Mark, 1990), kelompokan sel adenokarsinoma cenderung mempunyai batas yang lebih halus dan vakuola yang lebih mendesak inti. Tidak adanya sel-sel raksasa multinuklear dan sel-sel yang lebih pucat membantu membedakan adenokarsinoma dari mesotelioma ganas (Klempman, 1961).

Sel adenokarsinoma yang berasal dari metastasis adenokarsinoma papilar indung telur mempunyai gambaran sitologik yang sangat menyerupai mesotelioma ganas. Hal ini dimungkinkan karena adenokarsinoma tersebut berasal dari epitel permukaan indung telur.

Mesotelioma ganas jarang ditemukan dari sediaan sputum dan cucian bronkhus, tidak seperti adenokarsinoma.

Pemeriksaan khusus tambahan

Preparasi *air-dried May Grunwald-Giemsa* dapat menunjukkan pola vakuolisasi yang saling berbeda antara adenokarsinoma dan mesotelioma ganas. Pada mesotelioma vakuola kecil, sentral, uniform dan mengandung lipid, sedangkan pada adenokarsinoma vakuola iregular, eksentrik dan mengandung musin (Boon *et al.*, 1984, *cit.* Sherman & Mark, 1990).

Triol *et al.* (1984, *cit.* Sherman & Mark, 1990) dengan pengecatan van Gieson untuk stroma fibrovaskular sangat membantu diagnosis mesotelioma ganas.

Warnock *et al.* (1988) menunjukkan dengan pengecatan menggunakan antibodi monoklonal Leu M1, 57% sediaan adenokarsinoma tercat positif. Pada pengecatan PAS-Diastase digabung dengan pengecatan menggunakan antibodi monoklonal B72.3, 95% sediaan adenokarsinoma tercat positif. Sedang sediaan mesotelioma tidak satupun yang tercat positif, baik dengan PAS-Diastase, antibodi monoklonal B72,3 maupun Leu M1. Dengan pengecatan alcianblue-hyaluronidase, 48% sediaan mesotelioma tercat positif.

Sherman & Mark (1990) menunjukkan dengan menggunakan antibodi monoklonal CEA sebagian besar mesotelioma ganas tercat negatif, dan sebaliknya untuk adenokarsinoma. Pada pemeriksaan ultrastruktural mesotelioma dapat dibedakan dari adenokarsinoma dengan adanya mikrovili yang khas dengan rasio panjang-diameter yang tinggi.

KESIMPULAN

1. Diagnosis sitologik mesotelioma ganas dari cairan pleura membutuhkan kecermatan pemeriksaan yang tinggi.
2. Tidak ada satu gambaran sitologik yang *pathognomonic* untuk menetapkan diagnosis mesotelioma ganas.
3. Preparasi sampel yang baik dan cukup, keterangan klinis dan riwayat penyakit yang lengkap sangat membantu dalam memperkuat diagnosis mesotelioma ganas.
4. Pengecatan khusus baik histokimia, imunohistokimia dan ultra-struktural membantu menetapkan diagnosis mesotelioma dan membedakannya dengan adenokarsinoma.

KEPUSTAKAAN

- Adams, V. I., Unni, K. K., Muhm, J. R., Jett, J. R., Ilstrup, D. M., & Bernatz, P. E. 1985 Diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 58:1540-51.
- Brenner, J., Sordillo, P. P., Margill, G. B., & Gobeg, R. B. 1982 Malignant mesothelioma of the pleura. Review of 123 patients. *Cancer* 49:2430-35.
- Cardozo, P. L. 1975 *Atlas of Clinical Cytology*. Targa b.c.'s, Herpocenbosch.
- Enzinger, E. M., & Weiss, S. W. 1983 *Soft Tissue Tumors*. Mosby Co., St. Louis.
- Kawai, T., Greenberg, S. D., Truong, L. D., Mattioli, C. A., & Titus, J. L. 1988 Differences in lectin binding of malignant pleural mesothelioma and adenocarcinoma of the lung. *Am. J. Pathol.* 130:401-10.

- Klempman, S. 1961 The exfoliative cytology of the diffuse pleural mesothelioma. *Cancer* 15:691-5.
- Klima, M., Spjut, H. J., & Seybold, W. D. 1976 Diffuse malignant mesothelioma. *Am. J. Clin. Pathol.* 65:583-600.
- Kovarik, J. L. 1976 Primary pleural mesothelioma. *Cancer* 38:1816-25.
- Lerner, H. J., Schoenfeld, D. A., Martin, A., Flakson, G., & Borden, E. 1983 Malignant mesothelioma. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. *Cancer* 52:1981-85.
- Rosai, J. 1989 *Ackerman's Surgical Pathology*, 7th ed. Mosby Co., Washington DC.
- Sherman, M. E., & Mark, E. J., 1990 Effusion cytology in the diagnosis of malignant epithelial and biphasic pleural mesothelioma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 114:845-51.
- Vogelzang, N. J., Schultz, S. M., Ianrucci, A. M., & Kennedy B. J. 1984 Malignant mesothelioma. The University of Minnesota experience. *Cancer* 53:377-83.
- Wanebo, H. J., Martini, N., Melamed, M. R., Hilaris, B., & Beattie, E. J. Jr. 1976 Pleural mesothelioma. *Cancer*. 38:2481-88.
- Warnock, M. L., Staloff, A., & Thor, A. 1988 Differentiation of adenocarcinoma of the lung from mesothelioma. *Am. J. Pathol.* 133:30-38.
- Whitaker, D., & Shilkin, K. B. 1984 Diagnosis of pleural malignant mesothelioma in life: A practical approach. *J. Pathol.* 143:147-75.
-