

## Mesothelioma Pleura: Patogenesis Terkait Asbestosis

Adityo Wibowo

Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Mesothelioma pleura merupakan kanker yang berasal dari lapisan mesotel di pleura. Mesothelioma pleura terbagi atas tiga kelompok sel yang terkait dengan perbedaan prognosis. Penyakit ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah pajanan asbes kronik yang masuk melalui saluran napas yang disebut juga sebagai asbestosis. Asbes merupakan karsinogen utama terkait keganasan di pleura. Pajanan asbes pada sebagian besar kasus mesothelioma pleura terjadi dalam kurun waktu lebih dari 30 tahun. Akumulasi serat asbes di rongga pleura akan menyebabkan inflamasi kronik dan perbaikan jaringan abnormal yang terjadi secara berulang. Asbes pada dasarnya adalah mineral silikat yang terbagi menjadi beberapa jenis yaitu asbes *chrysotile*, *crocidolite*, *amosite*, *anthophyllite*, *actinolite* dan *tremolite*. Asbestosis dapat terjadi melalui mekanisme langsung dan tidak langsung. Pajanan langsung di tempat kerja dan pajanan domestik di lingkungan sekitar tempat tinggal menjadi penyebab tersering tingginya kasus asbestosis dan mesothelioma pleura. Konsentrasi pajanan yang tinggi dan durasi pajanan berbanding lurus dengan peningkatan faktor risiko mesothelioma pleura. Perlu pemahaman lebih lanjut mengenai patogenesis dan proses imunologi munculnya mesothelioma akibat asbestosis.

**Kata kunci:** Mesothelioma pleura, asbestosis, patogenesis

## Pleural Mesothelioma: Asbestosis-Related Pathogenesis

### Abstract

Pleural mesothelioma is a malignancy that develops from the pleura's mesothelial layer. Pleural mesothelioma is classified into three distinct categories of cells, which have different prognoses. This condition can be caused by different kinds of sources, one of which is chronic exposure to asbestos that enters the airways and causes asbestosis. Asbestos is the main carcinogen related to pleural malignancy. In most cases of pleural mesothelioma, asbestos exposure occurs over a 30-year period. The accumulation of asbestos fiber in the pleural cavity will induce chronic inflammation and abnormal tissue repair. Asbestos is a silicate mineral found in various forms, including chrysotile, crocidolite, amosite, anthophyllite, actinolite and tremolite. Asbestosis can be developed through both direct and indirect exposure. The most frequent causes of asbestosis and pleural mesothelioma are direct asbestos exposure at the workplace and domestic exposure around the environment. The greater risk factors for pleural mesothelioma are directly correlated to high concentration and long duration of exposure. Further study is needed to understand the pathophysiology and immunological pathways that lead to the development of pleural mesothelioma from asbestosis. Significant amounts of exposure have been associated with increasing risk factors for pleural mesothelioma.

**Keywords:** pleural mesothelioma, asbestosis, pathogenesis

Korespondensi: Adityo Wibowo, aditpulmo@gmail.com

### Pendahuluan

Mesothelioma pleura adalah keganasan yang berasal dari sel mesotel di pleura dengan angka mortalitas yang tinggi. Mesotel merupakan lapisan yang terbentuk dari jaringan mesoderm, melapisi pleura visceral dan parietal dan terdapat juga pada peritoneum dan perikardium.<sup>1</sup> Sampai saat ini mesothelioma pleura memiliki angka prognosis yang buruk dengan tingkat *overall survival* antara 10-14 bulan sejak pertama kali terdiagnosis.<sup>2</sup> Angka kejadian pada laki-laki jauh lebih tinggi dibanding perempuan akibat tingginya pajanan di tempat kerja dengan perbandingan 4:1.<sup>3</sup> Terdapat tiga jenis

kelompok mesothelioma pleura berdasarkan gambaran patologi anatomi antara lain epitheloid, sarkomatoid dan bifasik. Dari ketiga jenis sel ini, diketahui bahwa pasien dengan kelompok sarkomatoid memiliki rata-rata angka ketahanan hidup lebih tinggi dibanding jenis lain yaitu sekitar 13 bulan.<sup>4</sup>

Beberapa penelitian mengaitkan munculnya mesothelioma dengan pajanan kronik kristal asbes yang berasal dari tempat tinggal maupun ditempat kerja. Periode laten antara waktu pajanan sampai dengan terdiagnosis berkisar antara 20 sampai 50 tahun dengan rata-rata sekitar 30 tahun. Sebagian besar kasus mesothelioma pleura

akan muncul pada pasien dengan rentang usia antara 50-70 tahun. Berdasarkan penelitian diperkirakan 14.200 kasus baru muncul terjadi di dunia setiap tahun dengan angka kejadian tertinggi tercatat di Amerika Serikat, Inggris, Australia dan Italia. Negara lain juga menunjukkan tingkat penggunaan asbes pada industri yang meningkat dan berkontribusi pada munculnya probabilitas angka morbiditas pada pekerja.<sup>5</sup>

### **Pajanan asbes dan angka kejadian mesothelioma**

Asbes adalah silikat magnesium berserat yang digunakan dalam banyak jenis bahan bangunan karena sifatnya yang tahan lama dan tahan api. Asbes adalah karsinogen yang berasal dari lingkungan dan telah diidentifikasi oleh organisasi kesehatan dunia sebagai karsinogen tingkat pertama dan merupakan faktor risiko utama untuk mesothelioma.<sup>6</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa pajanan asbes dapat terjadi dengan tiga cara yaitu pajanan okupasi, domestik dan lingkungan. Pajanan okupasi merupakan penyebab langsung yang terjadi pada pekerja yang bersentuhan langsung dengan bahan asbes di pertambangan, pabrik semen, pabrik pembuatan mobil dan lingkungan kerja yang memiliki sedikit ventilasi. Risiko berikutnya adalah pajanan tidak langsung yang terjadi pada pajanan domestik dan lingkungan. Jenis pajanan domestik sering dialami oleh keluarga pekerja yang terpajan dari pakaian pekerja saat pulang ke rumah dan pajanan lingkungan terjadi pada warga yang tinggal di sekitar kawasan industri karena polusi dan limbah akan tersebar di udara sekitar pabrik/industri. Asbes juga diketahui dapat meningkatkan kejadian kanker paru dengan peningkatan frekuensi terjadi pada pekerja atau pasien perokok.<sup>7</sup>

Pajanan asbes pada sebagian besar kasus mesothelioma pleura telah terjadi terus menerus selama lebih dari 30 tahun. Asbes pada dasarnya adalah mineral silikat yang memiliki dua struktur yang berbeda: serat serpentin dari asbes *chrysotile* atau sering disebut asbes putih (bahan ini paling banyak dipakai sebagai bahan baku industri) dan serat asbes *amphibolic* yang tajam berbentuk jarum.

Asbes *amphibole* terbagi lagi menjadi *crocidolite*, *amosite*, *anthophyllite*, *actinolite* dan *tremolite*. Risiko berkembangnya mesothelioma pleura semakin meningkat tergantung dari jenis serat, konsentrasi dan durasi pajanan. Penelitian telah menemukan bahwa kristal jenis *amphibole* menjadi yang paling berbahaya diantara semua jenis asbes karena dalam konsentrasi yang lebih rendah dapat menjadi karsinogenik spesifik dan lebih sulit untuk dieliminasi dari saluran napas dibandingkan jenis *chrysotile*.<sup>8</sup>

Angka kejadian mesothelioma pleura pada pekerja akan meningkat seiring tingginya konsentrasi pajanan. Sebagian besar pekerja yang terpajan asbes dan berkembang menjadi mesothelioma pleura memiliki nilai konsentrasi akumulasi sebesar 0.5 mf/g (*million fibres per dry gram*). Hal ini tidak terjadi pada pekerja dengan akumulasi pajanan kurang dari 0.2 mf/g. Penelitian menemukan bahwa panjang serat asbes tidak memiliki kaitan dengan munculnya mesothelioma pleura di kemudian hari. Sebagian besar serat asbes yang tersebar di udara dan masuk ke saluran napas berukuran antara 5–10 mm (76.1%), 10–20 mm (21.2%) dan >20 mm (4.5%). Ukuran serat *chrysotile* relatif lebih kecil dibandingkan serat *amphibole* sehingga hal ini juga memudahkan eliminasi serat asbes jenis *chrysotile* dari saluran napas dan pleura.<sup>9</sup>

### **Patogenesis Mesothelioma pleura akibat asbestosis**

Mesothelium terdiri dari lapisan sel mesothelial yang didukung oleh jaringan ikat submesothelial. Sel-sel ini berbentuk poligonal, pipih dengan sedikit gambaran kuboid atau silinder dengan ketebalan sekitar 1-4 mm tergantung lokasinya. Sitoplasma sel mesothel mengandung mikrotubulus yang tersebar dan bundel filamen yang membentuk jaringan luas yang terdiri dari aktin, vimentin, dan sitokeratin. Penghubung antar sel mesotel terdiri dari *tight*, *gap junction*, *adherens junction* dan desmosom. Sel mesothel dapat berperan sebagai sistem pertahanan seluler dengan mensintesis mediator inflamasi dan sitokin sebagai respons terhadap berbagai jenis antigen dan menjadi modulator reaksi

inflamasi yang terjadi sebagai respons terhadap cedera yang terjadi di pleura.<sup>10</sup>

Asbestosis adalah inflamasi kronik di paru akibat pajanan debu asbes. Serat asbes akan masuk ke saluran napas dan terakumulasi di jaringan interstitial dan daerah perifer paru yang menempel dengan pleura visceral dan parietal. Tidak semua jenis asbes dapat dikenali oleh sistem imun dan hal ini akan menyebabkan akumulasi yang berkelanjutan. Akumulasi serat asbes di rongga pleura akan menyebabkan iritasi dan perbaikan jaringan yang terjadi secara berulang sehingga pada sebagian kasus terlihat gambaran fibrosis dari sediaan jaringan paru pada kasus pajanan asbes.<sup>11</sup>

Asbestosis akan merusak sel mesothel dan menyebabkan mesothelioma pleura melalui mekanisme langsung dan tidak langsung. Mekanisme langsung telah menunjukkan perpindahan serat asbes dari saluran napas ke pleura dan akumulasi terbanyak terdapat di zona antrakotik di pleura parietal. Mekanisme berikutnya adalah dengan cara tidak langsung yang dimediasi oleh pelepasan faktor inflamasi di rongga pleura. Proses fagositik, *Engulfment* dan degranulasi lisosom dalam vakuola fagositik dikaitkan dengan efek oksidasi intraseluler dan bertanggung jawab atas kerusakan *Deoxyribonucleic acid* (DNA) dan pertumbuhan sel abnormal.<sup>12</sup>

Proses molekuler yang terjadi akibat akumulasi asbes di saluran napas dan mesothel adalah kerusakan DNA yang terjadi akibat proses yang dihasilkan dari *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) akibat fagositosis asbes oleh makrofag. Serat asbes menginduksi berbagai protein dan kemokin yang dapat mengakibatkan akumulasi karsinogen dan proses pelepasan sitokin akibat reaksi inflamasi seperti *high-mobility group box 1* (HMGB1) dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), yang menyebabkan peradangan kronik dan menginduksi pembentukan sel ganas. Transformasi sel ganas yang terinduksi oleh inflamasi ini menyebabkan aktivasi onkogen dan hilangnya gen penekan tumor.<sup>13</sup>

Asbes akan dikenali oleh *antigen presenting cell* (APC) seperti makrofag dan sel dendritik yang dalam prosesnya akan

menghasilkan radikal bebas. Hal ini akan menyebabkan kerusakan DNA intraseluler dan perbaikan jaringan yang tidak terbentuk sempurna/abnormal. Serat asbes yang terakumulasi di daerah perifer akan menyebabkan reaksi dengan sel mesothel di pleura visceral. Proses ini akan merusak siklus sel dan mengganggu mitosis efek sekunder dari hal ini adalah mutasi pada gugus asam nukleat dan mengubah struktur kromosom. Kerusakan pada siklus sel ini menjadi risiko awal terjadinya karsinogenesis.<sup>14</sup>

Sel mesothel yang terpajan asbes kemudian akan menghasilkan sinyal berupa sitokin proinflamasi, termasuk diantaranya adalah *tumor growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), *platelet-derived growth factor* dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Asbes juga dapat menginduksi proses fosforilasi berbagai protein kinase yang menyebabkan peningkatan produksi proto-onkogen dan proliferasi sel abnormal yang tidak terkendali. Penelitian telah menemukan bahwa mesothelioma pleura menginduksi progresivitas pertumbuhan kanker dengan cara menekan ekspresi gen yang menghambat pertumbuhan sel abnormal seperti p53, p14, p16 dan NF2-MERLIN.<sup>15</sup>

Pembentukan faktor transkripsi *activator protein-1* (AP-1) dan NF $\kappa$ B merupakan faktor inflamasi yang dihasilkan sebagai respons terhadap pajanan asbes di saluran napas dan pleura. Jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang mengatur proliferasi sel, diferensiasi dan *survival* juga teraktivasi oleh akumulasi asbes di saluran napas. Mekanisme aktivasi jalur MAPK terdiri dari jalur fosforilasi yang memerlukan ekspresi gen spesifik yang terlibat dalam produksi faktor inflamasi yang mungkin berperan dalam perkembangan sel ganas. Saat terjadi kerusakan normalnya mesothelium akan diregenerasi namun kerusakan DNA yang terjadi akibat pajanan asbes dan proses inflamasi berulang akan menyebabkan progresivitas tumbuhnya sel abnormal yang tidak terkendali. Karakteristik ukuran serat asbes juga menentukan potensi karsinogeniknya. Serat asbes di paru juga merupakan faktor pembentukan inflamasi

yang menghasilkan mediator penting dalam perkembangan tumor.<sup>16</sup>

### Ringkasan

Serat asbes yang masuk ke saluran napas akan di daerah perifer paru kemudian menempel dengan pleura visceral dan parietal. Tidak semua jenis asbes dapat dieliminasi oleh sistem imun dan hal ini akan menyebabkan akumulasi yang berkelanjutan. Proses molekuler yang terjadi akibat akumulasi asbes di mesothel adalah kerusakan DNA yang terjadi akibat proses yang dihasilkan dari *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS).

Asbes akan dikenali oleh *antigen presenting cell* (APC) seperti makrofag dan sel dendritik yang dalam prosesnya akan menghasilkan radikal bebas. Hal ini akan menyebabkan kerusakan DNA intraseluler dan perbaikan jaringan yang tidak terbentuk sempurna/abnormal. Serat asbes yang terakumulasi di daerah perifer akan menyebabkan reaksi dengan sel mesothel di pleura visceral. Proses ini akan merusak siklus sel dan mengganggu mitosis efek sekunder dari hal ini adalah mutasi pada gugus asam nukleat dan mengubah struktur kromosom. Kerusakan pada siklus sel ini menjadi risiko awal terjadinya karsinogenesis.<sup>14</sup>

### Daftar Pustaka

- Hiriart E, Deepe R, Wessels A. Mesothelium and malignant mesothelioma. *J Dev Biol*. 2019;7(2):7.
- Berzenji L, Van Schil P. Multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1681.
- Consonni D, Migliore E, Barone-Adesi F, Dallari B, De Matteis S, Oddone E, et al. Gender differences in pleural mesothelioma occurrence in Lombardy and Piedmont, Italy. *Environ Res*. 2019;177:108636.
- Brims F. Epidemiology and clinical aspects of malignant pleural mesothelioma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4194.
- Cavone D, Caputi A, De Maria L, Cannone ESS, Mansi F, Birtolo F, et al. Epidemiology of mesothelioma. *Environments*. 2019; 6(7):76.
- Li X, Chen Y, Li X, Wang M, Xie W, Ding D, et al. Asbestos-environment pollution characteristics and health-risk assessment in typical asbestos-mining area. *Toxics*. 2023; 11(6):494.
- Zha L, Kitamura Y, Kitamura T, Liu R, Shima M, Kurumatani N, et al. Population-based cohort study on health effects of asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci*. 2019;110(3):1076-1084.
- Visonà SD, Capella S, Bodini S, Borrelli P, Villani S, Crespi E, et al. Evaluation of deposition and clearance of asbestos (detected by SEM-EDS) in lungs of deceased subjects environmentally and/or occupationally exposed in Broni (Pavia,

Sel mesothel yang terpajan asbes kemudian akan menghasilkan sinyal berupa sitokin proinflamasi. Asbes juga dapat menginduksi proses fosforilasi berbagai protein kinase yang menyebabkan peningkatan produksi proto-onkogen dan proliferasi sel abnormal yang tidak terkendali. Penelitian telah menemukan bahwa mesothelioma pleura menginduksi progresivitas pertumbuhan kanker dengan cara menekan ekspresi gen yang menghambat pertumbuhan sel abnormal. Serat asbes menginduksi berbagai protein dan kemokin yang dapat mengakibatkan akumulasi karsinogen.

### Simpulan

Serat asbes akan terakumulasi di saluran napas, jaringan interstitial dan menempel dengan pleura. Akumulasi serat asbes di rongga pleura akan menyebabkan iritasi dan perbaikan jaringan yang terjadi secara berulang sehingga menyebabkan faktor inflamasi yang berujung pada pembentukan sel abnormal. Proses molekuler yang terjadi akibat akumulasi asbes di saluran napas dan mesothel adalah kerusakan DNA yang mengakibatkan perubahan struktur protein dan rusaknya gen yang menekan pertumbuhan tumor.

- Northern Italy). *Front Public Health*. 2021;9:678040.
9. Gilham C, Rake C, Burdett G, Nicholson AG, Davison L, Franchini A, et al. Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden. *Occup Environ Med*. 2016;73(5):290-9.
  10. Mutsaers SE, Birnie K, Lansley S, Herrick SE, Lim C-B, Prêle CM. Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis. *Front. Pharmacol*. 2015;6:113.
  11. Gualtieri AF. Journey to the centre of the lung. The perspective of a mineralogist on the carcinogenic effects of mineral fibres in the lungs. *J Hazard Mater*. 2023;442:130077.
  12. Gaudino G, Xue J, Yang H. How asbestos and other fibers cause mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(Suppl 1): S39-S46.
  13. Benedetti S, Nuvoli B, Catalani S, Galati R. Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma. *Oncotarget*. 2015;6(19):16848-65.
  14. Désage AL, Karpathiou G, Peoc'h M, Froudarakis ME. The Immune microenvironment of malignant pleural mesothelioma: A literature review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3205.
  15. Benvenuto M, Mattera R, Taffera G, Giganti MG, Lido P, Masuelli L, et al. The potential protective effects of polyphenols in asbestos-mediated inflammation and carcinogenesis of mesothelium. *Nutrients*. 2016;8(5):275.
  16. Ospina D, Villegas VE, Rodríguez-Leguizamón G, Rondón-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4997-5012.